

Фармакогенетические исследования в кардиологии: проблема «глубины» проработки вопроса и корректность использования «генетических» терминов

Дмитрий Алексеевич Сычев^{1*}, Галина Израилевна Лифшиц²

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия, 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

² Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН
Россия, 630090, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8

Для цитирования: Сычев Д.А., Лифшиц Г.И. Фармакогенетические исследования в кардиологии: проблема «глубины» проработки вопроса и корректность использования «генетических» терминов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(1):137-139. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-137-139

Pharmacogenetic Studies in Cardiology: the Problem of "Depth" of the Issue Study and the Correctness of Using "Genetic" Terms

Dmitry A. Sychev^{1*}, Galina I. Lifshits²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
Academica Lavrentieva prospect 8, Novosibirsk, 630090 Russia

For citation: Sychev D.A., Lifshits G.I. Pharmacogenetic Studies in Cardiology: the Problem of "Depth" of the Issue Study and the Correctness of Using "Genetic" Terms. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):137-139. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-137-139

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dmitry.alex.sychev@gmail.com

В 5 номере журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии» за 2016 г. была опубликована статья Скирденко Ю.П. и соавт. «Приверженность к лечению как новый фактор выбора пероральных антикоагулянтов у носителей мутаций системы гемостаза больных с фибрилляцией предсердий». Оригинальное исследование посвящено безусловно актуальной и интересной теме – оценке ассоциации генетических факторов в виде полиморфизмов генов *CYP2C9* и *VKORC1* с особенностями комплаенса пациентов, получающих варфарин. Однако в процессе ознакомления со статьей нами отмечены следующие моменты, на которые хотелось бы обратить внимание читателей:

1. В названии статьи фигурирует словосочетание «гены системы гемостаза» и можно подумать, что речь пойдет о генах, кодирующих факторы свертывания крови [например, V или II факторы свертывания, компоненты фолатного цикла (метилентетрагидрофолат-редуктазу, MTHFR), плазменные ингибиторы и другие продукты, участвующие непосредственно в гемостазе], которые традиционно изучаются в исследованиях, связанных с генетикой гемостаза. Однако авторы изучают полиморфизмы генов *CYP2C9* и *VKORC1*, кото-

рые к системе гемостаза имеют косвенное отношение. Ген *CYP2C9* кодирует один из изоферментов цитохрома P-450, принимающего участие в I фазы биотрансформации ксенобиотиков, включая лекарственные средства (кумариновые антикоагулянты, нестероидные противовоспалительные средства, пероральные гипогликемические средства – производные сульфаниламочевина, лозартан и т.д.), преимущественно, в печени [1]. Ген *VKORC1* кодирует фермент цикла витамина K- субъединицу 1 витамин K эпиксидредуктазы, участвующего в восстановлении витамин K эпоксида, что необходимо для синтеза факторов свертывания крови протромбинового комплекса [2], который является молекулой-мишенью для антагонистов витамина K (включая варфарин). Однако и этот ген сложно назвать «геном системы гемостаза».

2. Также, исходя из названия, мы ожидали, что в исследовании будет изучено влияние генетического фактора на параметры комплаентности пациентов, принимающих варфарин. Однако в результатах представлены лишь частоты генотипов по аллельным вариантам генов *CYP2C9* и *VKORC1*. Авторы не сопоставили у пациентов с различными генотипами по

Received / Поступила: 13.09.2017

Accepted / Принята в печать: 11.10.2017

CYP2C9 и VKORC1 величину поддерживающей дозы варфарина, период в терапевтическом диапазоне (target therapeutic range, TTR), частоту «выхода» за терапевтический диапазон и т.д., ссылаясь на другие исследования. Но, самое главное, авторы не представили то, что было заявлено в названии, и что хотелось бы увидеть – влияние полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1 на параметры комплаентности – частоту пропуска дозы препарата, регулярность контроля международного нормализованного отношения (МНО), частоту изменения дозировки и смены варфарина на новые оральные антикоагулянты и т.д.

3. Удивление вызвало утверждение о малочисленности отечественных исследований по частотам аллелей и генотипов по изучаемым генам CYP2C9 и VKORC1 – авторы ссылаются всего на два отечественных исследования. Однако отечественных исследований, в которых изучались не только частоты аллелей и генотипов по CYP2C9 и VKORC1 у здоровых добровольцев и пациентов, принимающих варфарин (в т.ч. представителей различных этнических групп, проживающих в различных регионах России) с оценкой ассоциаций данных полиморфизмов с особенностями дозирования варфарина, его антикоагулянтным действием, кровотечениями достаточно много [3-8]. Кстати, подобные фармакогенетические работы в России проведены не только по варфарину, но и по другим антагонистам витамина К (аценокумаролу и фенилину) [9, 10]. Кроме того, в ряде отечественных исследований оценивалась эффективность персонализации дозирования варфарина на основе фармакогенетического тестирования (в частности, в самом крупном подобном исследовании ВАРФАГЕН) [11, 12], включая фармакоэкономический анализ [13]. Проведен и опубликован мета-анализ подобных отечественных проспективных исследований по фарма-

когенетике варфарина [14]. Всего по результатам пересчитанных исследований защищено порядка двух десятков кандидатских и нескольких докторских диссертаций. А если обратиться к базе Электронной медицинской библиотеке eLibrary (Российский индекс научного цитирования), то по ключевому слову «CYP2C9 варфарин» найдется 315 работ, «VKORC1» варфарин – 14 исследований. Однако можно возразить, и сказать, что эти работы малоизвестные т.к. опубликованы в отечественных журналах, не индексируемых в международных научных базах, но и это не так: в базе PubMed по ключевым словам «CYP2C9 Russia» найдено 24 публикации, «VKORC1 Russia» – 13 публикаций в зарубежных и отечественных журналах, индексируемых в международных научных базах (Scopus, WoS, PubMed).

4. Обращает на себя внимание неединообразие, путаница и некорректность использования «генетической» терминологии, обозначающей явление генетического полиморфизма – «мутации генов», «полиморфные аллели», «Т-аллель в локусе 1173 гена VKORC1», «полиморфные аллели C+1173T, G+3673A», «полиморфизм CYP2C9 и VKORC1», «аллели CYP2C9 и VKORC1».

Таким образом, проанализировав данную публикацию, хочется обратить внимание авторов на необходимость более глубокого анализа состояния вопроса на основе не только иностранных публикаций, но и отечественных исследований, опубликованных в отечественных и зарубежных журналах.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Pirmohamed M., Park B.K. Cytochrome P450 enzyme polymorphisms and adverse drug reactions. *Toxicology*. 2003;192(1):23-32. doi: 10.1016/S0300-483X(03)00247-6.
2. Li T., Chang CY., Jin DY, et al. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature*. 2004; 427(6974):541-4. doi: 10.1038/nature02254.
3. Sirotkina O.V., Ulitina A.S., Taraskina A.E., et al. CYP2C9*2 and CYP2C9*3 allele variants of CYP2C9 cytochrome gene in St. Petersburg population, and their clinical role in warfarin anticoagulant therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2004;(6):47-50. (In Russ.) [Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е., и др. Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином. *Российский Кардиологический Журнал*. 2004;50(6):47-50]. doi: 10.15829/1560-4071-2004-6-47-50.
4. Sychev D.A., Mikhееva Iu.A., Kropacheva E.S., et al. The influence of CYP2C9 genetic polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in patients with constant atrial fibrillation. *Klin Med (Mosk)*. 2007;85(1):57-60. (In Russ.) [Сычев Д.А., Михеева Ю.А., Кропачева Е.С., и др. Влияние полиморфизма гена CYP2C9 на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. *Клиническая Медицина*. 2007;85(1):57-60].
5. Zotova I.V., Nikitin A.G., Fattahova E.N., et al. Influence of polymorphism of the CYP2C9 and VKORC1 genes on the safety of warfarin therapy. *Klinicheskaja Praktika*. 2013;4(16):3-10. (In Russ.) [Зотова И.В., Никитин А.Г., Фаттахова Э.Н., и др. Влияние полиморфизма генов CYP2C9 и VKORC1 на безопасность терапии варфарином. *Клиническая Практика*. 2013;4(16):3-10].
6. Goncharova I.A., Gorbunova E.V., Golubenko M.V. et al. Polymorphism of genes VKORC1 and CYP2C9 in patients with prosthetic heart valves of the Kuzbass. *Medicinskaja Genetika*. 2013; 12 (138): 42-7. (In Russ.) [Гончарова И.А., Горбунова Е.В., Голубенко М.В. и др. Полиморфизм генов VKORC1 и CYP2C9 у больных с протезированными клапанами сердца Кузбасса. *Медицинская Генетика*. 2013;12(138):42-7].
7. Vasilyev F.F., Danilova D.A., Kaimonov V.S., et al. Frequency distribution of polymorphisms of CYP2C19, CYP2C9, VKORC1 and SLCO1B1 genes in the Yakut population. *Res Pharm Sci*. 2016;11(3):259-64.
8. Belozertseva L.A., Kokh N.V., Lifshits G.I., et al. Genetic causes of interindividual variability of warfarin dose among residents of the western Siberian region of Russia. *Spravochnik Zavedushhego KDL*. 2012;(3):3-7. (In Russ.) [Белозерцева Л.А., Кох Н.В., Лифшиц Г.И., и др. Генетические причины межиндивидуальной вариабельности дозы варфарина среди жителей западно-сибирского региона России. *Справочник Заведующего КДЛ*. 2012;(3):3-7].
9. Sychev D.V., Ignatyev I.V., Emelyanov N.V., et al. CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphism is inessential for bleeding development under conditions of oral application of anticoagulant acenocoumarol in Russian patients at high risk of thromboembolic complications. *Bull Exp Biol Med*. 2012;153(6):869-71. (In Russ.) [Сычев Д.А., Игнатьев И.В., Емельянов Н.В., и др. Влияние полиморфизма генов CYP2C9 и VKORC1 на развитие кровотечений при применении орального антикоагулянта аценокумарола у российских пациентов с высоким риском тромбозомболических осложнений. *Бюллетень Экспериментальной Биологии и Медицины*. 2012;153(6):869-71].

10. Tretyakov A.Yu., Vydrina N.D., Sychev D.A., et al. Influence of polymorphisms of the CYP2C9 and VCORC1 genes on the anticoagulant effect and the maintenance dose of fenindione in patients with atrial fibrillation (the results of a pilot study). *Klinicheskaja Farmakologija i Terapija*. 2012;2(21):6-9. (In Russ.) [Третьяков А.Ю., Выдрина Н.Д., Сычев Д.А., и др. Влияние полиморфизмов генов CYP2C9 и VCORC1 на антикоагулянтный эффект и поддерживающую дозу фениндиона у пациентов с фибрилляцией предсердий (результаты пилотного исследования). *Клиническая Фармакология и Терапия*. 2012;2(21):6-9].
11. Kropacheva E.S., Borovkov N.N., Vavilova T.V., et al. Rapid rates of saturation with warfarin - a predictor of the development of excessive hypocoagulation. modernization of the algorithm for choosing a dose of warfarin. *Aterothromboz*. 2015;1(1):74-86. (In Russ.) [Кропачева Е.С., Боровков Н.Н., Вавилова Т.В., и др. Быстрые темпы насыщения варфарином - предиктор развития чрезмерной гипокоагуляции. модернизация алгоритма подбора дозы варфарина. *Атеротромбоз*. 2015;1(1):74-86].
12. Sychev D.A., Antonov I.M., Ignatyev I.V., et al. Anticoagulant effect and safety of warfarin application at its dosing, based on the results of pharmacogenetic testing: the results of the first Russian prospective pilot study. *Kardiologija*. 2010;50(5):42-6. (In Russ.) [Сычев Д.А., Антонов И.М., Игнатьев И.В., и др. Антикоагулянтное действие и безопасность применения варфарина при его дозировании, основанном на результатах фармакогенетического тестирования: результаты первого российского проспективного пилотного исследования. *Кардиология*. 2010;50(5):42-6].
13. Gerasimova K.V., Avksenteva M.V., Sychev D.A., et al. Clinical and economic analysis of pharmacogenetic testing application for personalization of dosing of indirect anticoagulant warfarin in clinical practice. *Medicinskaja Genetika*. 2013;1(1): 36-9. (In Russ.) [Герасимова К.В., Авксентьева М.В., Сычев Д.А., и др. Клинико-экономический анализ применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования непрямого антикоагулянта варфарина в клинической практике. *Медицинская Генетика*. 2013;12(1):36-9].
14. Sychev D.A., Ivashchenko D.V., Rusin I.V. Impact of pharmacogenetic testing on the risk of bleedings and excessive hypocoagulation episodes in the use of warfarin: the first meta-analysis of Russian prospective studies. *Ter Arkh*. 2014;86(4):64-71. (In Russ.) [Сычев Д.А., Иващенко Д.В., Русин И.В. Влияние использования фармакогенетического тестирования на риск развития кровотечений и эпизодов чрезмерной гипокоагуляции при применении варфарина: первый мета-анализ отечественных проспективных исследований. *Терапевтический Архив*. 2014;86(4):64-71].

About the Authors:

Dmitry A. Sychev – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Galina I. Lifshits – MD, PhD, Head of Laboratory of Personalized Medicine, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences

Сведения об авторах:

Сычев Дмитрий Алексеевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, профессор РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, РМАНПО
Лифшиц Галина Израилевна – д.м.н., зав. лабораторией персонализированной медицины, ИХБФМ СО РАН