

РОЛЬ ГЛИКОПРОТЕИНА-Р В РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ В КАРДИОЛОГИИ

А.В. Шулькин*, Е.Н. Якушева, Н.М. Попова

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова.
390000, Рязань, ул. Высоковольтная, 9

На основе анализа данных литературы показана роль гликопротеина-Р, белка-транспортера, в рациональной фармакотерапии в кардиологии на примере его субстратов – дигоксина, антитромбоцитарных препаратов и антикоагулянтов. Определение полиморфизма C3435T гена множественной лекарственной устойчивости (MDR1), кодирующего гликопротеин-Р, при проведении фармакотерапии дигоксином, антитромбоцитарными препаратами (клопидогрелом, тикагрелолом, прасугрелом) и антикоагулянтами (дабигатран этексилатом, ривароксабаном, эдоксабаном) не является целесообразным в рутинной практике. Клиническое значение для эффективности и безопасности фармакотерапии имеют межлекарственные взаимодействия при совместном назначении указанных лекарственных средств с субстратами, индукторами и ингибиторами гликопротеина-Р.

Ключевые слова: гликопротеин-Р, ABCB1 белок, полиморфизм гена MDR1, сердечные гликозиды, антитромбоцитарные препараты, антикоагулянты.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(6):701–707

The role of P-glycoprotein in rational pharmacotherapy in cardiology

A.V. Shulkin*, E.N. Yakusheva, N.M. Popova

Ryazan State Ivan Petrovich Pavlov Medical University. Vysokovoltnaya ul. 9, Ryazan, 390000 Russia

On the basis of the analysis of published data the role of P-glycoprotein, carrier protein, in rational pharmacotherapy in cardiology was shown on the example of its substrates – digoxin, antiplatelet agents and anticoagulants. Determination of C3435T polymorphism of multidrug resistance gene (MDR1), encoding P-glycoprotein, in pharmacotherapy with digoxin, antiplatelet drugs (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) and anticoagulants (dabigatran etexilate, rivaroxaban, edoxaban) is not feasible in routine practice. Drug interactions have clinical implications for the efficacy and safety of pharmacotherapy in coadministration of these drugs with P-glycoprotein substrates, inducers and inhibitors.

Key words: P-glycoprotein, ABCB1 protein, polymorphisms of the MDR1 gene, cardiac glycosides, antiplatelet agents, anticoagulants.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(6):701–707

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alekseyshulkin@rambler.ru

Введение

Растворенные молекулы, в том числе и лекарственные вещества, проникают через биологические мембраны не только посредством пассивной диффузии, но и с помощью транспортных систем, связанных с переносчиками. Одной из основных групп переносчиков является суперсемейство АТФ-связывающих кассетных (ATP-binding cassette) транспортеров (ABC-транспортеров), к которому относятся более ста белков, обнаруженных у многих живых организмов – от бактерий до человека. У человека идентифицировано 48 ABC-транспортеров, которые на основе гомологии их последовательности и доменной организации разделены на 7 подсемейств [1].

Важнейшим представителем суперсемейства ABC-транспортеров, участвующим в переносе ксенобиотиков, является гликопротеин-Р (Pgp) (от англ. permeability – проницаемость) или ABCB1 белок. Гликопротеин-Р (Pgp) представляет собой крупный трансмембранный белок с молекулярной массой 170 кДа, состоящий из 1280 аминокислотных остатков, сгруппированных в 2 гомологичные половины. Каждая половина содержит большой гидрофобный домен, состоящий из 3 пар мембранно-связанных альфа-петель, и один консервативный ци-

топлазматический домен, в котором находится АТФ-связывающий сайт. Обе части белка-транспортера соединены между собой с помощью подвижного линкерного полипептида, обеспечивающего точное пространственное взаимодействие двух половин [1].

Впервые Pgp был выявлен в 1976 г. Juliano R.L. и Ling V. в опухолевых клетках яичника [2]. В настоящее время данный белок-транспортер обнаружен во многих органах и тканях человека и животных. В печени он локализован на поверхности гепатоцитов, обращенной к желчным протокам, и на апикальной поверхности малых билиарных протоков, в тонком и толстом кишечнике – на апикальной поверхности эпителиальных клеток, в почках – на мембране проксимальных канальцев, в поджелудочной железе – на апикальной поверхности малых протоков. Также Pgp обнаружен в эндотелиоцитах гистогематических барьеров (гематоэнцефалического, гематоовариального, гематотестикулярного и гематоплацентарного), в клетках иммунной системы – зрелых макрофагах, клетках-киллерах, Т- и В-лимфоцитах, моноцитах, в эпителиальных клетках коры надпочечников [3,4].

Учитывая особенности локализации белка-транспортера, принято считать, что Pgp играет важную роль в фармакокинетике лекарственных препаратов. Локализуясь в кишечном эпителии, Pgp осуществляет эффлюкс лекарственных веществ – его субстратов – в просвет кишечника, тем самым снижая их всасывание. В гепатоцитах и почечном эпителии он опосредует выведение ксенобиотиков в просвет желчных капилляров и почечных канальцев, соответственно, а в гистогематических барьерах

Сведения об авторах:

Шулькин Алексей Владимирович – к.м.н., ассистент кафедры фармакологии с курсом фармации и фармакотерапии факультета дополнительного профессионального образования РязГМУ
Якушева Елена Николаевна – д.м.н., доцент, заведующая той же кафедрой

Попова Наталья Михайловна – к.м.н., ассистент той же кафедры

обеспечивает их непроницаемость для липофильных веществ [5].

Pgp – белок-переносчик с широкой субстратной специфичностью, транспортирующий липофильные ксенобиотики в диапазоне масс от 300 до 2000 Дальтон. К его субстратам относятся органические катионы, слабые органические основания, некоторые органические анионы и незаряженные соединения, в том числе полипептиды и их производные [3].

Pgp кодируется генами MDR (multidrug resistance gene), которые включают у человека два гена – MDR1 и MDR2. Ген MDR1 вовлечен в механизмы развития лекарственной устойчивости [6]. Он располагается на 7 хромосоме, диапазон p21-21.1, распространяется более чем на 100 kb, содержит 28 экзонов [7]. Системный скрининг гена MDR1 выявил более 20 замен одного нуклеотида на другой, так называемых полиморфизмов одного нуклеотида (single nucleotide polymorphisms, SNP), минимум 6 из которых локализованы в кодирующих участках гена MDR1 [8].

На сегодняшний день описан только один полиморфизм, связанный с изменением функционирования Pgp. Это «молчащая» (не приводящая к замене аминокислоты) мутация в экзоне 26 в позиции 3435 (C3435T) – замена цитозинового нуклеотида на тимидиновый в промоторной зоне гена MDR1 [9]. Впервые она была исследована Hoffmeyer S. и др., которые показали, что у гомозигот по аллелю CC экспрессия гена MDR1 в тонком кишечнике более чем в 2 раза превышала экспрессию у гомозигот TT ($p=0,056$) [10], что свидетельствовало о более высокой активности Pgp у лиц с генотипом CC.

Функциональная активность Pgp может изменяться (повышаться или снижаться) под воздействием ряда лекарственных веществ. При совместном применении субстратов Pgp с его ингибиторами концентрация субстратов в плазме крови повышается, что может привести к развитию нежелательных лекарственных реакций. И, наоборот, совместный прием субстратов и индукторов белка-транспортера приводит к снижению концентрации субстратов в крови, и, как следствие, к уменьшению их терапевтической эффективности [11-14]. Перечень субстратов, индукторов и ингибиторов Pgp, имеющих клиническое значение в кардиологии представлен в табл. 1.

Учитывая существенную роль Pgp в возникновении межлекарственных взаимодействий, FDA (Food and Drug Administration – Администрация по контролю пищевых продуктов и лекарств) рекомендует тестировать новые лекарственные препараты на принадлежность к субстратам, ингибиторам и индукторам данного белка транспортера [16]. Субстратами Pgp являются и лекарственные препараты, широко используемые в кардиологии. Они также способны изменять функциональную активность белка-транспортера.

Таблица 1. Субстраты и ингибиторы гликопротеина-Р, применяемые в кардиологии [по 15 в собственной модификации]

Лекарственное средство	Субстрат гликопротеина-Р	Ингибитор гликопротеина-Р
Антиаритмические средства		
Амиодарон		++
Верапамил	×	++
Дигоксин	×	
Дронедарон		++
Пропафенон		+
Хинидин	×	++
Антикоагулянты		
Апиксабан	×	
Варфарин	×	+
Дабигатран	×	
Ривароксабан	×	
Эдоксабан	×	
Антигипертензивные средства		
Аллискирен	×	
Дилтиазем	×	+
Каптоприл		+
Карведилол		++
Лозартан	×	+
Нифедипин		+
Пропранолол	×	+
Резерпин		+
Талинолол	×	+
Телмисартан		+
Фелодипин		+
Антитромбоцитарные средства		
Дипиридамол		+
Клопидогрел	×	
Тикагрелол	×	+
Статины		
Аторвастатин	×	++
Ловастатин	×	
Другие средства		
Ранолазин		+
× субстрат Pgp; + ингибитор Pgp; ++ сильный ингибитор Pgp		

Сердечные гликозиды: дигоксин

Сердечные гликозиды применяются в терапии сердечной недостаточности более 200 лет. В противоположность бета-адреноблокаторам и ингибиторам АПФ, улучшающим выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью, сердечные гликозиды не оказывают влияние на прогноз [17]. Тем не менее, они по-прежнему широко назначаются врачами при фибрилляции предсердий. Наиболее часто применяемым гликозидом является дигоксин. При попадании в организм человека он

подвергается лишь незначительному метаболизму в печени, а его выведение осуществляется, в основном, Pgp. Учитывая данные обстоятельства, было высказано предположение, что при назначении дигоксина пациентам с разной активностью Pgp имеются существенные различия в фармакокинетике препарата.

В исследовании Hoffmeyer S. и др. впервые было показано, что у гомозигот ТТ по гену MDR1 наблюдается повышенный уровень дигоксина в плазме крови по сравнению с гомозиготами СС как до, так и после введения индуктора Pgp рифампицина ($C_{\max}$ 2,2 нг/мл против 1,6 нг/мл; $p=0,006$; $n=7$; площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) 28,6 нг·мл⁻¹·ч против 57,3 нг·мл⁻¹·ч; $p=0,053$; $n=8$) [18].

В дальнейшем последовал целый ряд работ, в которых как подтверждались, так и опровергались данные результаты. В мета-анализе Balram Chowbay и др., включавшем 8 исследований, посвященных изучению ассоциации полиморфных маркеров С3435Т гена MDR1, не было выявлено существенных различий в значениях AUC_{0-4ч} дигоксина между лицами с генотипами СС и СТ, ТТ или (СТ+ТТ) [**СС-СТ**: -0,04 нг·мл⁻¹·ч, 95% доверительный интервал (ДИ): -0,86–0,77; **СС-ТТ**: 0,50 нг·мл⁻¹·ч, 95% ДИ: -0,08–1,08; **СС-(СТ+ТТ)**: 0,12 нг·мл⁻¹·ч, 95% ДИ: -0,68–0,91] [19]. Значения AUC_{0-24ч} у добровольцев с генотипами СС и СТ, ТТ или (СТ+ТТ) также существенно не отличались (**СС-ТТ**: -1,06 нг·мл⁻¹·ч, 95% ДИ: -4,70–2,58; **СС-СТ**: 0,60 нг·мл⁻¹·ч, 95% ДИ: -2,03–3,24; **СС-(СТ+ТТ)**: -0,41 нг·мл⁻¹·ч, 95% ДИ: -3,22–2,40). Однако $C_{\max}$ дигоксина у лиц с генотипом СС была достоверно ниже данного показателя у носителей генотипа ТТ (**СС-ТТ**: -0,31 нг·мл⁻¹, 95% ДИ: -0,59–-0,02). Отсутствие динамики AUC_{0-tч} дигоксина по данным мета-анализа свидетельствует о том, что активность Pgp существенным образом не зависит от генотипа по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 [19].

При проведении субпопуляционного анализа в рамках цитируемого мета-анализа было выявлено, что у пациентов европеоидной расы с генотипом СС по сравнению с лицами с генотипом ТТ отмечалось достоверное снижение AUC_{0-4ч} дигоксина (**СС-ТТ**: -0,73 нг·мл⁻¹·ч, 95% ДИ: -1,41–-0,06), AUC_{0-24ч} (-2,92 нг·мл⁻¹·ч, 95% ДИ: -5,04–-0,80) и максимальной концентрации ($C_{\max}$) (-0,40 нг·мл⁻¹·ч, 95% ДИ: -0,66–-0,14). В субпопуляции японских добровольцев у лиц с генотипом СС установлен более высокий уровень AUC_{0-4ч} по сравнению с индивидуумами с генотипом ТТ (**СС-ТТ**: 0,72 нг·мл⁻¹·ч, 95% ДИ: 0,24–1,19) [19]. Таким образом, у европейцев активность Pgp была выше у носителей генотипа СС, а у японцев – у носителей генотипа ТТ, что может объясняться наличием других полиморфизмов гена MDR1, имеющих клиническое значение [20].

Следует отметить, что активность Pgp является насыщаемой при повышении количества его субстрата в просвете кишечника. Дигоксин обычно применяют в дозах 0,125–1 мг, при этом его концентрация в просвете кишечника не превышает 10 мкмоль/л, что значительно ниже насыщающей концентрации препарата (58 мкмоль/л), полученной на клетках линии Сасо-2 или клетках толстой кишки человека [21]. При наличии у индивидуума какого-либо полиморфизма гена MDR1 активность Pgp может снизиться, но насыщающая концентрация будет значительно выше количества дигоксина в кишечнике, и всасывание препарата не будет лимитироваться функционированием белка-транспортера. Учитывая вышеизложенное, определение полиморфного маркера С3435Т гена MDR1 перед началом фармакотерапии дигоксином на данный момент не является целесообразным.

Дигоксин назначается пациентам на длительное время, иногда пожизненно. Поэтому совместно с ним пациенты часто принимают и другие лекарственные препараты, что делает необходимым прогнозирование межлекарственных взаимодействий для предотвращения развития гликозидной интоксикации. В ряде исследований оценивались межлекарственные взаимодействия дигоксина с участием Pgp.

В исследовании Kurzawski M. и др. на 77 пациентах европеоидной расы с застойной сердечной недостаточностью, разделенных на 2 группы ($n=15$ и $n=16$), исследовалась фармакокинетика дигоксина (введение per os 7 дней в дозе 0,25 мг/д). Пациенты из первой группы не принимали препараты, ингибирующие Pgp, а больные второй группы принимали ингибиторы белка-транспортера (спиронолактон, карведилол, верапамил, фамотидин, амиодарон, пропafenон, аторвастатин, симвастатин, преднизолон) в течение 7 дней. У пациентов, получавших и не получавших ингибиторы Pgp, были выявлены существенные различия $C_{\max}$ дигоксина: $0,868 \pm 0,348$ нг/мл против $0,524 \pm 0,281$ нг/мл ($p<0,002$) [22].

В работе Greiner B. и др. на 8-ми здоровых добровольцах исследовалась фармакокинетика дигоксина (введение per os и в/в в дозе 1 мг) и определялась экспрессия Pgp в биоптате 12-перстной кишки до и после приема индуктора Pgp рифампина (600 мг/д в течение 10 дней). После приема рифампина отмечалось снижение $C_{\max}$ и AUC дигоксина, более выраженное при пероральном введении препарата, чем при внутривенном. Почечный клиренс и период полувыведения дигоксина на фоне приема рифампина существенно не изменялись. Использование рифампина также привело к трехкратному увеличению экспрессии Pgp в кишечнике, что коррелировало с уменьшением AUC дигоксина после перорального приема [23]. На основании полученных результатов можно предположить, что взаимодействие

дигоксина и рифампина происходит в основном за счет тканеспецифичной индукции Pgp на уровне кишечника, вследствие чего происходит уменьшение всасывания гликозида.

В популяционном исследовании, включавшем 231257 пациентов старше 65 лет из баз данных медико-санитарной помощи в Онтарио (Канада) [24], в течение 7 лет (с 1.01.1994 по 31.12.2000 г.г.) исследовалась зависимость развития интоксикации дигоксином на фоне приема кларитромицина (ингибитора Pgp) и цефуроксима (препарата сравнения, не влияющего на функциональную активность белка-транспортера). Медиана возраста добровольцев составила 77,4 (71,5; 83,4) года, женщины составляли 54%. В общей сложности 1051 пациент был госпитализирован вследствие развития гликозидной интоксикации. Медиана приема дигоксина у этих больных равнялась 1,1 (0,2; 3,0) года, медиана продолжительности пребывания в стационаре – 5 (3;8) дней, 33 пациента (3%) умерли в стационаре. На фоне приема кларитромицина вероятность развития интоксикации дигоксином увеличилась [отношение шансов (ОШ) 13,6; 95% ДИ: 8,8-20,8], а достоверной связи между приемом цефуроксима и наступлением гликозидной интоксикации выявлено не было (ОШ 2,0; 95% ДИ: 0,6-6,4). В целом, если бы пациентам совместно с дигоксином не назначался кларитромицин, около 2,3% госпитализаций по поводу гликозидной интоксикации можно было бы предотвратить [24].

Таким образом, при назначении дигоксина, препарата с узким терапевтическим действием, для безопасности фармакотерапии важно учитывать совместное применение индукторов и ингибиторов Pgp.

Антитромбоцитарные препараты: клопидогрел, тикагрелол, прасугрел

Клопидогрел является одним из наиболее часто назначаемых антитромбоцитарных препаратов в кардиологии. В сочетании с ацетилсалициловой кислотой он показан всем больным в острый период инфаркта миокарда, а также пациентам со стабильной стенокардией при непереносимости ацетилсалициловой кислоты [25,26]. Всасывание клопидогрела в желудочно-кишечном тракте лимитируется функционированием Pgp. Большая часть всосавшегося клопидогрела (85%) подвергается гидролизу до неактивных метаболитов. Препарат является пролекарством, около 15% клопидогрела в два этапа окисляется печеночной системой цитохрома P450 с образованием активных метаболитов [27], которые связываются и необратимо блокируют рецептор тромбоцитов к АДФ-Р2Y₁₂. Блокируя этот рецептор, клопидогрел препятствует дегрануляции тромбоцитов, ингибирует конверсию GP IIb/IIIa рецепторов, которые связывают фиброген и тромбоциты, и, таким образом, подавляет их агрегацию [28].

По данным мета-анализа у пациентов, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ), резистентность к клопидогрелу встречается в 21% случаев (95% ДИ: 17-25) [29]. Как правило, в основе развития резистентности к препарату лежит полиморфизм гена цитохрома P450 2C19, осуществляющего активацию клопидогрела. Однако биодоступность препарата во многом определяется функционированием Pgp в кишечнике.

На 60 пациентах с ишемической болезнью сердца, перенесших ЧКВ, исследовалась корреляция между C_{max}, AUC клопидогрела и его активного метаболита после однократного приема нагрузочной дозы 300, 600 или 900 мг и полиморфным маркером C3435T гена MDR1. В дозах 300 мг и 600 мг C_{max} и AUC клопидогрела и его метаболита были ниже у пациентов с генотипом TT по сравнению с лицами с генотипами CT и CC. Так, после введения нагрузочной дозы клопидогрела 600 мг C_{max} препарата и активного метаболита у лиц с генотипом TT составили 13,3±5,2 нг/мл и 2,5±1,2 нг/мл, соответственно, а у носителей (CT+CC) – 49,7±41,6 нг/мл (p=0,001 по сравнению с генотипом TT) и 6,6±3,6 нг/мл (p=0,011 по сравнению с генотипом TT), соответственно. Значения AUC у носителей генотипа TT для клопидогрела составила 1502±463 нг/мл×мин, для метаболита – 209±99 нг/мл×мин, а у лиц с генотипами (CT+CC) AUC клопидогрела и метаболита были 7057±5443 нг/мл×мин (p=0,0006 по сравнению с генотипом TT) и 744±541 нг/мл×мин (p=0,011 по сравнению с генотипом TT), соответственно [30]. Таким образом, у носителей генотипа TT активность Pgp в кишечнике превышала активность белка-транспортера у лиц с генотипами CC и CT. У больных, принимавших клопидогрел в дозе 900 мг, достоверных различий фармакокинетических параметров препарата у добровольцев с разными генотипами выявлено не было, что может быть обусловлено более высокой насыщающей концентрацией клопидогрела в просвете кишечника.

На 2208 пациентах с острым инфарктом миокарда, получавших клопидогрел, была изучена ассоциация полиморфных маркеров гена MDR1 с риском смерти от любой причины, нефатальным инсультом или инфарктом миокарда в течение одного года. Во время периода наблюдения летальный исход развился у 225 пациентов, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт – у 94 пациентов. При этом больные с генотипом TT имели повышенный риск развития кардиоваскулярных событий в течение 1 года по сравнению с пациентами с другим генотипом CC (15,5% против 10,7%; ОШ 1,72; 95% ДИ: 1,20-2,47) [31].

В результате мета-анализа 12 исследований было показано, что полиморфизм C3435T гена MDR1 у пациентов, принимавших клопидогрел в дозе 300 мг, связан с риском развития ранних главных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (аллель T против аллеля C:

ОШ 1,34; 95% ДИ: 1,10–1,62; $p=0,003$; **ТТ-СС**: ОШ 1,77; 95% ДИ: 1,19–2,63; $p=0,005$; **(СТ+ТТ)-СС**: ОШ 1,48; 95% ДИ: 1,06–2,06; $p=0,02$) и риском долгосрочных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (аллель Т против С: ОШ 1,28; 95% ДИ: 1,10–1,48; $p=0,001$; **ТТ-СС**: ОШ 1,59; 95% ДИ: 1,19–2,13; $p=0,002$; **(СТ+ТТ)-СС**: ОШ 1,39; 95% ДИ: 1,08–1,79; $p=0,01$) [32]. Установлена также зависимость между генотипом пациентов по полиморфному маркеру С3435Т и сокращением кровотечений на фоне приема клопидогрела (**ТТ-СС**: ОШ 0,51; 95% ДИ: 0,40–0,66; $p<0,00001$). При этом связь между полиморфизмом С3435Т, активностью тромбоцитов и риском других неблагоприятных клинических исходов у пациентов, получавших клопидогрел, была незначительной.

Таким образом, по данным приведенных исследований эффективность терапии клопидогрелом зависела от генотипа пациента по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1, что обусловлено различной активностью P_{gp} в кишечнике, определяющей биодоступность препарата. Следует также отметить, что в Рекомендациях европейского общества кардиологов по лечению острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема ST указывается на существование выраженной вариабельности фармакодинамики клопидогрела у пациентов, которая зависит, в том числе, и от полиморфизма гена MDR1 [33].

Следует отметить, что в ряде исследований были получены противоположные данные [34]. Так, при изучении зависимости частоты тромбозов стентов и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов от полиморфизма С3435Т гена MDR1 у 1525 пациентов, получавших клопидогрел, достоверных ассоциаций выявлено не было ($p=0,89$ и $p=0,73$, соответственно) [35].

При проведении мета-анализа 6 исследований ($n=10153$) по изучению ассоциации полиморфизма С3435Т гена MDR1 с риском общих повторных ишемических событий у пациентов, принимавших клопидогрел, не было установлено статистически значимой зависимости для всех генотипов (ОШ 1,13; 95% ДИ: 0,78–1,64; $p=0,51$ /ОШ 1,15; 95% ДИ: 0,99–1,33; $p=0,07$ /ОШ 1,19, 95% ДИ: 0,81–1,76; $p=0,37$, соответственно). Статистически значимой связи между полиморфизмом С3435Т гена MDR1 и тромбозом стента (ОШ 0,79; 95% ДИ: 0,47–1,32; $p=0,37$) или кровотечением также выявлено не было (ОШ 0,98; 95% ДИ: 0,79–1,21; $p=0,82$) [36]. При этом значимая связь была установлена между полиморфизмом С3435Т гена MDR1 и риском краткосрочных повторных ишемических событий (ОШ 1,55; 95% ДИ: 1,09–2,20; $p=0,01$ /ОШ 1,41; 95% ДИ: 1,06–1,87; $p=0,02$ /ОШ 1,77; 95% ДИ: 1,19–2,63; $p=0,005$, соответственно).

Индивидуальные особенности фармакотерапии новым антагонистом рецепторов P2Y₁₂ тикагрелолом изучены не так подробно, как клопидогрелом. Установлено,

что тикагрелол является субстратом и ингибитором P_{gp} [15]. В двойном слепом перекрестном исследовании на 20 здоровых добровольцах оценивались фармакокинетические параметры тикагрелола и дигоксина после совместного введения дигоксина (0,25 мг 2 р/д в течение первых 6 дней и 0,25 мг 1 р/д с 7 по 14 сут) и тикагрелола (400 мг/сут) или плацебо в течение 16 дней. Применение комбинации тикагрелола и дигоксина приводило к увеличению C_{max} последнего в плазме крови на 75% (с 1,8 нг/мл до 3,0 нг/мл; ОШ 1,75; 95% ДИ 1,52–2,01), минимальной концентрации – на 31% (с 0,5 нг/мл до 0,7 нг/мл; ОШ 1,31; 95% ДИ 1,13–1,52), AUC – на 28% (с 16,8 нг×ч/мл до 21 нг×ч/мл; ОШ 1,28; 95% ДИ 1,12–1,46) по сравнению с применением тикагрелола совместно с плацебо. Почечный клиренс дигоксина не зависел от сопутствующего назначения тикагрелола, а дигоксин, в свою очередь, не влиял на фармакокинетические параметры тикагрелола и его активного метаболита AR-C124910XX [37].

В генетическом исследовании, включенном в клиническое испытание тикагрелола PLATO ($n=10285$), не было установлено взаимосвязи между полиморфизмом С3435Т гена MDR1 с первичной конечной точкой (общая сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда или инсульт) или любым типом крупного кровотечения в течение 12 мес лечения тикагрелолом [38]. Таким образом, эффективность терапии тикагрелолом не зависит от полиморфизма гена MDR1.

В настоящее время показано, что тиенопиридин третьего поколения (prasugrel) не является субстратом P_{gp} и не влияет на его функциональную активность, несмотря на структурное сходство с клопидогрелом [39].

Учитывая вышеизложенное, на данный момент определение полиморфизма С3435Т гена MDR1 в рутинной практике перед назначением антитромбоцитарных препаратов (клопидогрела, тикагрелола, prasugrela) не является целесообразным.

Антикоагулянты: дабигатрана этексилат, ривароксабан, эдоксабан

В настоящее время ведущие позиции в терапии тромбозов, тромбэмболий и неклапанной фибрилляции предсердий занимают пероральные антикоагулянты прямого действия. Дабигатрана этексилат является прямым селективным ингибитором тромбина. После введения per os препарат быстро конвертируется эстеразами плазмы крови в активный метаболит [40]. Максимальная концентрация дабигатрана дозозависима и наблюдается через 1,5 ч после перорального приема.

Дабигатрана этексилат (но не его активный метаболит) является субстратом P_{gp}, который лимитирует всасывание препарата в кишечнике. Дабигатран не влияет на функциональную активность белка-транспортера,

что было показано при совместном применении антикоагулянта и дигоксина [41].

При проведении генотипирования 2944 пациентов, включенных в исследование RELY, была установлена ассоциация полиморфизма С3435Т гена MDR1 с пиком концентрации дабигатрана ($p < 9 \times 10^{-8}$) [42].

Выявлен ряд межлекарственных взаимодействий, которые развиваются вследствие приема дабигатрана этексилата с ингибиторами или индукторами Pgp. Установлено, что концентрация дабигатрана в плазме крови повышается примерно в 1,5 раза при его приеме через час после введения амиодарона и верапамила [43]. Показано, что такие ингибиторы белка транспортера, как кетоконазол, верапамил, кларитромицин, хинидин и амиодарон значительно увеличивают AUC дабигатрана, однако не влияют на степень всасывания, максимальную концентрацию, время достижения максимальной концентрации и период полувыведения препарата [44]. Следует отметить, что хинидин (один из самых мощных ингибиторов Pgp) противопоказан для использования в комбинации с дабигатраном этексилатом [43]. При совместном приеме дабигатрана этексилата с индуктором Pgp – рифампицином AUC дабигатрана значительно снижается [44].

В исследовании на 139 пациентах с неклапанной фибрилляцией предсердий, принимавших дабигатран этексилат, изучалась зависимость уровня активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и значения шкалы риска кровотечений HAS-BLED от возраста, функции почек, пола, дозы дабигатрана, и сопутствующего назначения ингибиторов Pgp. За время наблюдения (в среднем 120 дней) был зарегистрирован 1 эпизод бессимптомного инфаркта мозга. Тяжелых внутренних кровотечений выявлено не было, однако у 11 пациентов отмечались незначительные геморрагические осложнения. При проведении многофакторного анализа были установлены значимые связи между риском развития кровотечения, уровнем АЧТВ и клиренсом креатинина, дозой дабигатрана и сопутствующим применением ингибиторов Pgp [45, 46].

Снижение функции почек и применение дабигатрана совместно с ингибиторами Pgp – два основных фактора, которые могут привести к увеличению концентрации препарата в плазме крови [15]. При использовании дабигатрана этексилата в комбинации с дронедавроном или кетоконазолом у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) следует уменьшить дозу антикоагулянта до 75 мг 1 р/д, а применение указанной комбинации при тяжелой (клиренс креатинина 15–30 мл/мин) или терминальной (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) почечной недостаточности не рекомендовано [47].

Ривароксабан – высокоселективный прямой ингибитор Ха фактора свертывания крови – является субстратом Pgp, но не влияет на его функциональную активность, оце-

ненную по фармакокинетике маркерного субстрата белка-транспортера дигоксина [48]. Ривароксабан не рекомендуется назначать пациентам совместно с ингибиторами ВИЧ-протеазы и противогрибковыми средствами из группы азолов, так как они являются сильными ингибиторами Pgp [49]. Показано, что совместное введение ривароксабана с кетоконазолом (400 мг 1 р/д) привело к повышению AUC ривароксабана в 3,6 раза, C_{max} – в 1,7 раза, а также к значительному усилению его фармакологического эффекта и потенциального риска кровотечения. Аналогичные результаты наблюдались при совместном приеме ривароксабана и ритонавира (600 мг 2 р/д): AUC увеличилась в 2,5 раза, а C_{max} – в 1,6 раз [49]. Следует также избегать комбинирования ривароксабана с индукторами Pgp (например, рифампицином), поскольку при этом усиливается риск возникновения тромбозов [15].

Другой пероральный антикоагулянт – эдоксабан также является субстратом Pgp. На 48 пациентах в возрасте от 18 до 45 лет исследовалась фармакокинетика эдоксабана и дигоксина при их совместном назначении. Первая группа добровольцев ($n=24$) получала эдоксабан 1 р/д в течение 7 дней ($n=24$), а вторая ($n=24$) – дигоксин по 0,25 мг 2 р/д в течение 2 дней, а затем – 1 р/д в течение 5 дней, после чего все пациенты принимали одновременно оба препарата курсом 7 дней. Установлено, что AUC и C_{max} дигоксина при совместном назначении с эдоксабаном увеличились на 8,3% и 28%, соответственно, а параметры фармакокинетики эдоксабана достоверно не изменились [50]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что эдоксабан является ингибитором Pgp.

При проведении исследований у пациентов, принимающих эдоксабан в дозе 60 мг 1 р/д совместно с хинидином 300 мг ($n=42$), верапамилем 240 мг ($n=34$), аторвастатином 80 мг ($n=32$) или дронедавроном 400 мг ($n=34$) выявлено увеличение AUC эдоксабана по сравнению с изолированным назначением антикоагулянта: при введении с хинидином – на 76,7%, с верапамилем – на 52,7%, с амиодароном – на 39,8%, с дронедавроном – на 84,5% [51]. По данным Ruff С.Т. и др. дозу эдоксабана следует уменьшить на 50% у пациентов, принимающих лекарственные средства – ингибиторы Pgp, используемые в кардиологии, а препараты, ингибирующие белок-транспортер и не применяемые в кардиологии, рекомендуется исключить из терапии [52].

Целесообразно отметить, что согласно практическим рекомендациям европейской Ассоциации кардиологов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий при назначении новых пероральных антикоагулянтов (ривароксабана, апиксабана, эдоксабана, дабигатрана этексилата) для контроля эффективности и безопасности необходимо учитывать функционирование Pgp, в частности, при их совместном применении с индукторами и ингибиторами белка-транспортера [53].

Заключение

Анализ приведенных данных позволяет заключить, что определение полиморфизма C3435T гена MDR1 при проведении фармакотерапии дигоксином, антитромбоцитарными препаратами (клопидогрелом, тикагрелолом, прасугрелом) и антикоагулянтами (дабигатрана этексилатом, ривароксабаном, эдоксабаном) не является целесообразным в рутинной практике. Однако клиническое

значение для эффективности и безопасности фармакотерапии имеют межлекарственные взаимодействия при совместном назначении указанных лекарственных средств с субстратами, индукторами и ингибиторами Pgp.

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

Литература

- Li Y, Yuan H, Yang K, et al. The structure and function of P-glycoprotein. *Curr Med Chem* 2010;17(8):786-800.
- Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell nutans. *Biochem Biophys Acta* 1976;455(1):155-62.
- Sharom FJ. The P-glycoprotein multidrug transporter. *Essays Biochem* 2011;50:161-78.
- Lee CY, Lai TY, Wu YM, et al. Gene Expression of P-glycoprotein and Cytochrome P450 3A4 in Peripheral Blood Mononuclear Cells and Correlation With Expression in Liver. *Transplant Proc* 2010;42(3):834-6.
- Choi YH, Yu AM. ABC transporters in Multidrug Resistance and Pharmacokinetics, and Strategies for Drug Development. *Curr Pharm Des* 2013. [Epub ahead of print].
- Hudachek SF, Gustafson DL. Incorporation of ABCB1-mediated transport into a physiologically-based pharmacokinetic model of docetaxel in mice. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn* 2013;40(4):437-49.
- Callen DF, Baker E, Simmers RN, et al. Localization of the human multiple drug resistance gene, MDR1, to 7q21.1. *Hum Genet* 1987;77:142-4.
- Database of single nucleotide polymorphisms (SNPs) NCBI. (www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/ GeneGt.cgi?geneID=5243).
- Zhou SF. Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition. *Xenobiot* 2008;8(7-8):802-32.
- Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: Multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Nat Acad Sci* 2000;97(7):3473-8.
- Kukles VG, Grachev SV, Sychev DA, Ramenskaya GV. Metabolism of drugs. Scientific bases of personal medicine: A guide for medical practitioners. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. Russian (Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2008.)
- Yakusheva EN, Chernyh IV, Birukova AS. The influence of finasteride on the function activity of P-glycoprotein. *Rossiyskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik Imeni Akademika I.P. Pavlova* 2012;(4):46-50. Russian (Якушева Е.Н., Черных И.В., Бирюкова А.С. Влияние финастерид на функциональную активность гликопротеина-Р в эксперименте. Российский Медико-Биологический Вестник Имени Академика И.П. Павлова 2012;(4):46-50).
- Yakusheva EN, Chernyh IV. Characteristic of P-glycoprotein as transporter of drugs. *Rossiyskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik Imeni Akademika I.P. Pavlova* 2011;(3):142-8. Russian (Якушева Е.Н., Черных И.В. Характеристика гликопротеина-Р как белка-транспортера лекарственных веществ. Российский Медико-Биологический Вестник Имени Академика И.П. Павлова 2011;(3):142-8).
- Biriukova AS, Yakusheva EN, Schulkin AV, Nikiforova LV. The influence of L-thyroxine on the function activity of P-glycoprotein. *Rossiyskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik Imeni Akademika I.P. Pavlova* 2011;(4):49-53. Russian (Бирюкова А.С., Якушева Е.Н., Шулькин А.В., Никифорова Л.В. Влияние тироксина на функциональную активность гликопротеина-Р в эксперименте. Российский Медико-Биологический Вестник Имени Академика И.П. Павлова 2011;(4):49-53).
- Wessler DJ, Grip LT, Mendell J, Giugliano RP. The P-Glycoprotein Transport System and Cardiovascular Drugs. *JACC* 2013;61(25):2495-502.
- U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: drug interaction studies study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm292362.pdf>.
- The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.
- Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: Multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Nat Acad Sci* 2000;97(7):3473-8.
- Balram C, Huihua Li, Machin D, et al. Meta-analysis of the influence of MDR1 C3435T polymorphism on digoxin pharmacokinetics and MDR1 gene expression. *Br J Clin Pharm* 2005; 60(2):159-71.
- Johns A, Kopke K, Gerloff T, et al. Modulation of steady-state kinetics of digoxin by haplotypes of the P-glycoprotein MDR1 gene. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:584-94.
- Stephens RH, O'Neill CA, Warhurst A, et al. Kinetic profiling of P-glycoprotein-mediated drug efflux in rat and human intestinal epithelia. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296:584-91.
- Kurzawski M, Bartnicka L, Florczak M, et al. Impact of ABCB1 (MDR1) gene polymorphism and P-glycoprotein inhibitors on digoxin serum concentration in congestive heart failure patients. *Pharmacol Rep* 2007;59(1):107-11.
- Greiner B, Eichelbaum M, Fritz P, et al. The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin. *J Clin Invest* 1999;104(2):147-53.
- Juurink DN, Mamdani M, Kopp A. Drug-Drug Interactions Among Elderly Patients Hospitalized for Drug Toxicity. *JAMA* 2003;289(13):1652-8.
- Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008;29(23):2909-45.
- Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. *Eur Heart J* 2006;27(11):1341-81.
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354-62.
- Suganaraj JP, Palaniswamy C, Selvaraj DR, et al. Clopidogrel resistance. *Am J Ther* 2010;17:210-5.
- Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, et al. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007;154:221-31.
- Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80(5):486-501.
- Simon T, Versteuylt C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360:363-75.
- Su J, Xu J, Li X, et al. ABCB1 C3435T Polymorphism and Response to Clopidogrel Treatment in Coronary Artery Disease (CAD) Patients: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2012;7(10): e46366.
- ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011;32(23):2999-3054.
- Kim IS, Jeong YH, Park Y, et al. Interaction analysis between genetic polymorphisms and pharmacodynamic effect in patients treated with adjunctive cilostazol to dual antiplatelet therapy: results of the ACCEL-TRIPLE (Accelerated Platelet Inhibition by Triple Antiplatelet Therapy According to Gene Polymorphism) study. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73(4):629-40.
- Jaitner J, Morath T, Byrne RA, et al. No association of ABCB1 C3435T genotype with clopidogrel response or risk of stent thrombosis in patients undergoing coronary stenting. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5(1):82-8.
- Luo M, Li J, Xu X, Sheng W. ABCB1 C3435T polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel treated patients: a meta-analysis. *Thromb Res* 2012;129(6):754-9.
- Teng R, Butler K. A pharmacokinetic interaction study of ticagrelor and digoxin in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69(10):1801-8.
- Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010;376:1320-8.
- Small DS, Farid NA, Payne CD, et al. Atorvastatin coadministration may increase digoxin concentrations by inhibition of intestinal P-glycoprotein-mediated secretion. *J Clin Pharmacol* 2000;40:91-8.
- Eisert WG, Huel N, Stangier J, et al. Dabigatran: An Oral Novel Potent Reversible Nonpeptide Inhibitor of Thrombin. *ATVB* 2010;30:1885-9.
- Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb/Hemost* 2009;15:9-16.
- Pare G, Eriksson N, Lehr T, et al. Genetic Determinants of Dabigatran Plasma Levels and Their Relation to Bleeding. *Circulation* 2013;127:1404-12.
- Pradaxa (dabigatran etexilate). Prescribing information. Available at: <http://bidocs.boehringer-ingelheim.com/BIDocs/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing%20Information/Pls/Pradaxa/Pradaxa.pdf>
- Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Pract* 2010;64:956-67.
- Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, et al. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa®) after co-medication with verapamil in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75(4):1053-62.
- Kawabata M, Yokoyama Y, Sasano T, et al. Bleeding events and activated partial thromboplastin time with dabigatran in clinical practice. *J Cardiol* 2013;62(2):121-6.
- Douketis JD. Pharmacologic properties of the new oral anticoagulants: a clinician-oriented review with a focus on perioperative management. *Curr Pharm Des* 2010;16:3436-41.
- Kubitza D, Becka M, Roth A, Mueck W. Absence of clinically relevant interactions between rivaroxaban - an oral, direct Factor Xa inhibitor - and digoxin or atorvastatin in healthy subjects. *J Int Med Res* 2012;40(5):1688-707.
- Xarelto® (rivaroxaban). Summary of product characteristics. Available at: <http://www.xarelto.com/en/information-on-xarelto/summary-of-product-characteristics/>.
- Mendell J, Noveck RJ, Shi M. Pharmacokinetics of the direct factor Xa inhibitor edoxaban and digoxin administered alone and in combination. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012;60(4):335-41.
- Mendell J, Zahir H, Matsushima N, et al. Drug-Drug Interaction Studies of Cardiovascular Drugs Involving P-Glycoprotein, an Efflux Transporter, on the Pharmacokinetics of Edoxaban, an Oral Factor Xa Inhibitor. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;13(5):331-42.
- Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction Study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010;160:635-41.
- European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625-651.

Поступила: 25.11.2013

Принята в печать: 06.12.2013