

Фармакогенетические аспекты вторичной антикоагулянтной профилактики кардиоэмболического инсульта в зависимости от расовой принадлежности
Эверстова Татьяна Егоровна

Студент (специалист)

Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, Якутск, Россия

E-mail: selectir_66@mail.ru

Актуальность. Антикоагулянт непрямого действия варфарин применяется для первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта (ИИ) у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) [3]. Оптимальная доза варфарина достигается при значениях МНО (международное нормализованное отношение) от 2,0 до 3,0. Высокие уровни МНО ассоциированы с риском кровотечений [2]. Генетические факторы вносят вклад в индивидуальную чувствительность к варфарину [5]. Носительство аллельных вариантов *CYP2C9*2* (rs1799853) и *CYP2C9*3* (rs1057910) гена *CYP2C9*, кодирующего основной фермент биотрансформации варфарина, и генотипа AA полиморфизма G3673A (rs9923321) гена *VKORC1*, кодирующего молекулу-мишень для варфарина - субъединицу 1 витамин К эпиксидредуктазного комплекса, ассоциировано с нестабильностью антикоагулянтного эффекта и более частыми кровотечениями при применении препарата [1]. По данным некоторых исследований существуют различия в чувствительности к препарату в зависимости от расовой принадлежности [4].

Цель исследования. Исследовать чувствительность к терапии варфарином у больных кардиоэмболическим инсультом в зависимости от носительства генотипов *CYP2C9*, *VKORC1* и расовой принадлежности.

Материал и методы исследования. Проведено проспективное исследование в группе больных, госпитализированных в 2015 г. в Региональный сосудистый центр (Якутск). Критерии включения: ИИ кардиоэмболического типа, в острой стадии, на фоне хронической формы ФП; отсутствие предшествующего приема варфарина в период 10 суток. Всего обследовано 5 пациентов, из них 2 мужчин (40%). Средний возраст 68 лет. Расовая принадлежность: европеоидная - 1 (20%), азиатская - 4 (80%). Исследование МНО проводилось с 1 по 7 сутки терапии варфарином. Идентификация генетических вариантов *CYP2C9*2* (rs1799853), *CYP2C9*3* (rs1057910) гена *CYP2C9* и G3673A (rs9923321) гена *VKORC1* проведена с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). Доза варфарина составила 2,5 мг в сутки. У всех пациентов получено письменное информированное добровольное согласие.

Результаты. В результате исследования получены следующие данные: Пациент 1: женщина, 82 года, азиатская раса, генотип *1/*2 *CYP2C9*, 3673GG *VKORC1*. Пациент 2: мужчина, 48 лет, азиатская раса, *1/*2 *CYP2C9*, 3673GG *VKORC1*. Пациент 3: мужчина, 67 лет, азиатская раса, *1/*2 *CYP2C9*, 3673GG *VKORC1*. Пациент 4: женщина, 79 лет, азиатская раса, *1/*1 *CYP2C9*, 3673AA *VKORC1*. Пациент 5: женщина, 68 лет, европеоидная раса, *1/*2 *CYP2C9*, 3673GA *VKORC1*. По результатам генотипирования все пациенты являлись носителями аллелей, ассоциированных с повышенной чувствительностью к варфарину, в различных сочетаниях. На рис.1 представлены данные динамики МНО. Наиболее быстро целевой уровень МНО достигнут у пациента 3, у которого на 5-сутки МНО составило 2,25. Наименьшая динамика нарастания МНО диагностирована у пациента 5, который является представителем европеоидной расы, на 7 сутки МНО составило 1,24.

Выводы. Носительство аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* гена *CYP2C9*, аллеля А полиморфизма G3673A гена *VKORC1* у представителей азиатской расы определяет более

быстрое достижение терапевтического уровня МНО, в сравнении с европеоидной расой, при лечении варфарином. Результаты исследования продемонстрировали необходимость учета фактора расовой принадлежности для персонафицированной вторичной профилактики кардиоэмболического инсульта.

Источники и литература

- 1) Сычев Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике / Д.А. Сычев // Качественная клиническая практика. – 2011. – №1. – С. 3-10.
- 2) Furie K.L., Goldstein L.B., Albers G.W. et al. Oral Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Science Advisory for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke, 2012. V. 43. P. 3442-3453.
- 3) Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack // Stroke, 2011. V. 42. P. 227– 276.
- 4) Marsh S., King C.R., Porche-Sorbet R.M. et al. Population variation in VKORC1 haplotype structure // Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006. V. 4 (2). P. 473 – 474.
- 5) Meschia J.F. Advances in genetics 2010 // Stroke, 2011. V.42. P. 285 – 287.

Иллюстрации



Рис. 1. Динамика уровня МНО на фоне терапии варфарином