

**Сравнительный анализ прогностической значимости носительства вариантов генов CYP2C9 и VKORC1 для антикоагулянтной терапии кардиоэмболического инсульта**  
**Эверстова Татьяна Егоровна**

*Студент (специалист)*

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

*E-mail: selectir\_66@mail.ru*

**Актуальность.** Антикоагулянтная терапия снижает риск кардиоэмболических ишемических инсультов (КИИ) [3]. При лечении антикоагулянтом варфарином необходимо поддерживать уровень МНО (международное нормализованное отношение) в пределах от 2,0 до 3,0. Высокие уровни МНО ассоциированы с риском кровотечений [2]. Носительство определённых вариантов генов CYP2C9 и VKORC1 влияет на чувствительность к антикоагулянтной терапии [4]. Носительство аллельных вариантов CYP2C9\*2 (rs1799853) и CYP2C9\*3 (rs1057910) гена CYP2C9, кодирующего основной фермент биотрансформации варфарина, и генотипа ТТ полиморфизма C1173Т (rs9934438) гена VKORC1, кодирующего молекулу-мишень для варфарина - субъединицу 1 витамин К эпоксидредуктазного комплекса, ассоциировано с нестабильностью антикоагулянтного эффекта и более частыми кровотечениями при применении препарата [1, 6]. Значимость носительства вариантов генов CYP2C9 и VKORC1 для достижения определённого уровня МНО при инициации терапии варфарином неравнозначна [5]. Прогнозирование возможных осложнений лечения особенно актуально у пациентов с КИИ из-за тяжести кровоизлияний, например, внутри-мозговых гематом.

**Цель исследования.** Провести сравнительный анализ прогностической значимости носительства генотипов CYP2C9 и VKORC1 для инициации терапии варфарином у пациентов с кардиоэмболическим инсультом.

**Методы исследования.** Проведено исследование в группе больных, госпитализированных в 2013-2015 гг. в Региональный сосудистый центр (Якутск). Критерии включения: КИИ, острая стадия, на фоне хронической формы фибрилляции предсердий; отсутствие предшествующего приёма варфарина; отсутствие сопутствующего приёма амиодарона, нестероидных противовоспалительных средств. Всего в группе обследования было 9 пациентов, в том числе 3 мужчин (33%). Средний возраст 67 лет. Расовая принадлежность: европейская - 3 (33%), азиатская - 6 (67%). Начальная доза варфарина составила 2,5 мг в сутки. Проанализированы показатели МНО с 1 по 7 сутки терапии варфарином. Идентификация генетических вариантов CYP2C9\*2 (rs1799853), CYP2C9\*3 (rs1057910) гена CYP2C9 и C1173Т (rs9923321) гена VKORC1 проведена с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). У всех пациентов получено письменное информированное добровольное согласие.

**Результаты.** На 3-и сутки инициации терапии варфарином МНО достигло терапевтического уровня ( $>2$ ) у пациента-носителя аллеля CYP2C9\*2 и генотипа СС полиморфизма C1173Т гена VKORC1; на 5-е сутки - у носителя аллеля CYP2C9\*2 и генотипа ТТ полиморфизма C1173Т гена VKORC1; на 6-е сутки - у носителя CYP2C9\*1 и генотипа ТТ полиморфизма C1173Т VKORC1. Таким образом, в период первых 6 дней инициации терапии варфарином достигли уровня МНО $>2$  33% носителей патологического аллеля CYP2C9\*2 (n=2) и 66 % носителей генотипа ТТ полиморфизма C1173Т гена VKORC1 (n=2).

**Выводы.** Носительство генотипа ТТ полиморфизма C1173Т гена VKORC1 имеет большее прогностическое значение для контроля инициации терапии варфарином у боль-

ных с кардиоэмболическим инсультом, в сравнении с носительством аллеля CYP2C9\*2.

### Источники и литература

- 1) Сычев Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике // Качественная клиническая практика, 2011. No.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) Meschia, J.F. Advances in genetics 2010 / J.F. Meschia // Stroke. – 2011. - V.42. – P. 285 – 287.
- 5) Schwarz U.I., Ritchie M., Bradford Y. et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. // N. Engl. J. Med. – 2008. - V.358 (10). – P. 999 – 1008.
- 6) Wadelius M., Chen L.Y., Downes K. et al. M. Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose [Text] // Pharmacogenomics Journal. – 2005. – Vol. 5. – P. 262 – 270.