

УДК 616.12-008.313+615.015

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕНОВ CYP2C9 И VKORC1 У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

Е. В. Корнева¹, С. А. Рачина¹, В. А. Милягин²,
А. В. Романов³, М. В. Эдельштейн³

¹ГОУ ВПО СГМА Росздрава, кафедра клинической фармакологии

²ГОУ ВПО СГМА Росздрава, кафедра терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФПК и ППС

³НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО СГМА Росздрава

Резюме

У 61 пациента с фибрилляцией предсердий, проживающих на территории Смоленской области и нуждающихся в назначении варфарина, были определены варианты генов CYP2C9 и VKORC1. Среди обследованной популяции выявлено широкое распространение полиморфизмов, определяющих повышенную индивидуальную чувствительность к варфарину.

Ключевые слова: варфарин, фармакогенетика, значимые полиморфизмы генов CYP2C9 и VKORC1.

PREVALENCE OF CYP2C9 AND VKORC1 GENETIC VARIANTS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION IN SMOLENSK REGION

E. V. Korneva¹, S. A. Rachina¹, V. A. Milyagin²,

A. V. Romanov³, M. V. Edel'shteyn³

Summary

A total of 61 patients with atrial fibrillation in Smolensk region who needed warfarin therapy were included into the study, in which the detection of the variants of CYP2C9 and VKORC1 genes were provided. The prevalence of warfarin sensitivity genotypes was widespread in the study population.

Key words: warfarin, pharmacogenetics, significant polymorphisms of CYP2C9 and VKORC1.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречающаяся в клинической практике аритмия, нарушающая внутри- и внесердечную гемодинамику и создающая риск артериальных тромбоэмболий [7]. Одним из наиболее прогностически неблагоприятных тромбоэмболических осложнений (ТЭО) при ФП является ишемический инсульт (ИИ) [2, 13].

Для профилактики ТЭО при ФП назначаются как правило, аспирин или оральные антикоагулянты (ОАК). У пациентов с неревматической ФП и факторами риска ТЭО в ходе крупных рандомизированных клинических исследований было выявлено значительное превосходство ОАК в первичной профилактике ТЭО над плацебо [3, 5, 6, 9, 10].

ОАК используются в клинической практике уже около 60 лет, но, несмотря на доказанную эффективность, данная группа препаратов имеет много ограничений. Наиболее изученным с точки зрения эффективности и безопасности и наиболее часто назначаемым препаратом из группы ОАК является варфарин [12]. В последние годы активно изучаются особенности индивидуального «ответа» пациентов на прием ОАК. Индивидуальная «чувствительность» к варфарину обусловлена преимущественно полиморфизмом гена CYP2C9, кодирующего цитохром P450 CYP2C9, и гена VKORC1, кодирующего витамин К-эпоксид редуктазу [1, 4, 8, 11]. Знание фармакогенетических особенностей пациента может помочь оптимизировать терапию варфарином в клинической практике.

Материалы и методы

Пациентам с ФП, которым требовалось назначение ОАК, определялись значимые полиморфизмы генов CYP2C9 и VKORC1, ассоциированные с гиперчувствительностью к варфарину: CYP2C9*2 (485T→A; 484C→A), CYP2C9*3 (42614A→C), VKORC1*2 (6484C→T).

Для детекции перечисленных полиморфизмов был использован метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и анализа кривых плавления зондов, основанный на эффекте переноса энергии флуоресценции между 3'-флуоресцентно меченым зондом и праймером, содержащим внутренний гаситель флуоресценции. Мультиплексную полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени и анализ кривых плавления зондов выполняли с помощью системы Rotor Gene 2000 (Corbett Research, Австралия).

Результаты и обсуждение

Из 61 пациента, включенного в исследование, 33 (54%) были мужчинами, средний возраст пациентов составлял 60,3±8,2 года. Постоянная форма ФП выявлена у 37 пациентов (61%). Все они имели хотя бы один фактор высокого риска ТЭО. Комбинации значимых вариантов генов CYP2C9 и VKORC1 представлены в таблице. 30 пациентов (49%) не несли мутантных аллелей в генах CYP2C9 и VKORC1. А значит доза варфарина у данной группы пациентов, имеющих так называемый «дикий» генотип, будет определяться особенностями их питания, наличием сопутствующих заболеваний (с учетом анамнестических данных), проводимой фармакотерапией. У остальных же пациентов, имеющих одну или более мутаций в генах CYP2C9 и VKORC1, есть риск возникновения избыточной гипокоагуляции даже при учете врачом всех анамнестических данных, сопутствующей терапии, особенностей образа жизни пациента. Так, генотип CYP2C9 *1/*2 был выявлен у 7 (11,4%), CYP2C9 *1/*3 – у 5 (8,2%), CYP2C9 *2/*3 – у 1 (1,6%), VKORC1 *1/*2 – у 19 (31,1%) и VKORC1 *2/*2 – у 8 (13,1%) пациентов. У 9 пациентов (14,8%) были найдены мутации одновременно в гене CYP2C9 и VKORC1, что может вызывать при подборе дозы варфарина особенно выраженную избыточную гипокоагуляцию.

Таблица. Комбинации полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1, выявленные у пациентов с ФП в Смоленской области

Генетические варианты	VKORC1 *1/*1	VKORC1 *1/*2	VKORC1 *2/*2
CYP2C9 *1/*1	30/61	15/61	3/61
CYP2C9 *1/*2	4/61	1/61	2/61
CYP2C9 *1/*3	-	2/61	3/61
CYP2C9 *2/*3	-	1/61	-

Таким образом, учитывая такие известные ограничения в использовании варфарина, как узкое терапевтическое окно, взаимодействие с большим количеством лекарственных средств, необходимость в регулярном лабораторном контроле уровня гипokoагуляции, поиск оптимизации терапии данным препаратом у конкретного пациента остается крайне актуальным. Так как распространённость значимых мутаций в генах

CYP2C9 и VKORC1, судя по полученным данным, среди жителей Смоленской области достаточно высока, то знание их фармакогенетических особенностей позволит более надёжно прогнозировать “ответ” на терапию варфарином и поможет оптимизировать выбор режима его дозирования, что в конечном итоге должно повысить эффективность и безопасность лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кулес В.Г. Клиническая фармакогенетика. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 118-130.
2. Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B., et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart study. *Circulation* 1998; 98:946-52.
3. Conolly S.J., Laupacis A., Gent M., et al. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:349-55.
4. Cooper G.M., Johnson J.A., Langae T.Y., et al. A genom-wide scan for common genetic variants with a large influence on warfarin maintenance dose. *Blood* 2008; 112:1022-27.
5. Ezekowitz M.D., Bridgers S.L., James K.E., et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327:1406-12.
6. Petersen P., Boysen G., Godtfredsen J., et al. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASK study. *Lancet* 1989; 1:175-9.
7. Prystowsky E.N. Management of atrial fibrillation: therapeutic options and clinical decisions. *Am J Cardiol* 2000; 85:3-11.
8. Schwartz U.I., Ritche M.D., Bradford Y. et al. Genetic determinations of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008; 358:999-1008.
9. Stroke prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991; 84:527-39.
10. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1990; 323:1505-11.
11. Wadelius M., Chen L.Y., Lindh J.D., et al. The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting. *Blood* 2009; 113:784-92.
12. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. The editor's article. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62:509-11.
13. Wolf P.A., Dawber T.R., Thomas H.E., et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham Study. *Neurology* 1978; 28:073-7.

УДК 616.12-009.72

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

О. В. Костенко, Е. В. Королева

ГОУ ВПО СГМА Росздрава, кафедра госпитальной терапии

Резюме

В статье представлены результаты обследования 50 мужчин с нестабильной стенокардией III В. Пациентам проведено исследование функции эндотелия, оценено состояние периферических сосудов. Проведен сравнительный анализ полученных результатов.

Ключевые слова: функция эндотелия, нестабильная стенокардия, атеросклеротическое поражение сосудов.

FEATURES OF DETERIORATION OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA

O. V. Kostenko, E. V. Koroleva

Summary

Results of examination of 50 patients with unstable angina are discussed in this article. Research of endothelial function was performed to all patients. The condition of peripheral vessels was determined. The comparative analysis of the received results was carried out.

Key words: unstable angina, endothelial function, atherosclerotic deterioration of vessels.

Ишемическая болезнь сердца – наиболее частая патология среди сердечно-сосудистых заболеваний и, несмотря на стремительное развитие здравоохранения, продолжает оставаться одной из проблем современной медицины. В последние годы все большее внимание уделяется диагностике и лечению нестабильной стенокардии. Высокая смертность и инвалидность от ССЗ в России, превышающая более чем в

три раза соответствующую смертность населения Европейского Союза, в значительной степени обусловлена данной патологией. Одной из форм ИБС, требующей неотложной помощи, является нестабильная стенокардия (НС). НС сопровождается увеличением риска возникновения инфаркта миокарда, который может развиваться уже в первые две недели у 20% больных. У лиц, перенесших нестабильную стенокар-