

Резистентность к варфарину у пациента чувашской популяции с сочетанием диких генотипов

Георгиева К. С., Павлова С. И., Богданова С. М., Жучкова С. М.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Чебоксары, Российская Федерация

Ключевые слова: полиморфизм генов; этнические группы; резистентность; антикоагулянты

Для цитирования:

Георгиева К. С., Павлова С. И., Богданова С. М., Жучкова С. М. Резистентность к варфарину у пациента чувашской популяции с сочетанием диких генотипов. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2022;(2):31–32. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-2-31-32>

Поступила: 09 декабря 2022 г. **Принята:** 10 декабря 2022 г. **Опубликована:** 25 декабря 2022 г.

Дозирование варфарина в значимой степени зависит от генетических особенностей больного, а именно от носительства полиморфизмов, принимающих участие в его фармакокинетике и фармакодинамике. Ключевым ферментом биотрансформации варфарина в печени является изофермент цитохрома P450 *CYP2C9*. Средняя суточная доза варфарина у гомозиготных носителей «дикого» типа *CYP2C9* по сравнению с пациентами с аллельными вариантами *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* гена *CYP2C9* выше. Ген *VKORC1* кодирует субъединицу 1 витамин К-эпоксидредуктазного комплекса. Носители генотипа GG по полиморфному маркеру *G1639A* гена *VKORC1* имеют значимо большую кумулятивную дозу варфарина и количество дней до достижения целевого МНО, и ассоциированы с повышенным риском тромбоэмболических осложнений при его применении. Согласно литературным источникам, носительство *CYP2C9*1*1* и *VKORC1 GG* влияет на резистентность к варфарину, увеличивая требуемые дозы в два раза по сравнению с пациентами с другими аллелями.

Описание пациента

Больной О., мужчина, 46 лет, чуваш. *Основной диагноз:* острый первичный инфекционный эндокардит неясной этиологии с поражением аортального и митрального клапанов, аортальная и митральная недостаточность III степени, трикуспидальная недостаточность I степени. *Ишемическая болезнь сердца:* Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. *Сопутствующий диагноз:* Хроническая сердечная недостаточность IIА с сохранной фракцией выброса 61 %, функциональный класс III. Легочная гипертензия I степени. Гидроперикард. Нарушения ритма по типу частой одиночной, парной желудочковой экстрасистолии. Гипертоническая болезнь II стадии, достигнуто целевое артериальное давление. Гипертрофия левого желудочка. Гиперлипидемия IIА типа. Атеросклероз брахиоцефальных артерий, стенозы общей сонной и внутренней сонной артерии с обеих сторон до 30 %.

По результатам коронарной ангиографии, картина мультифокального поражения: стеноз передней межжелудочковой артерий в проксимальном отделе до 45 %, в среднем отделе систолическая компрессия до 50 %, стеноз первой диагональной ветви в среднем отделе — 60 %, в проксимальном отделе — 85 %, устьевой стеноз задней межжелудочковой ветви до 40 %, кальцинированный стеноз до 65 % в среднем отделе правой коронарной артерии.

Тип вмешательства

Решением врачебного консилиума О. был направлен на оперативное лечение. Было осуществлено протезирование митрального клапана механическим протезом Карбоникс № 32 с сохранением подклапанных структур обеих митральных створок, протезирование аортального клапана механическим протезом Карбоникс № 24, пластика трёхстворчатого клапана по де Вега, аортокоронарное шунтирование правой коронарной артерии. За время нахождения в стационаре доза варфарина достигала 12,5 мг в сутки. При выписке достигнуто целевое МНО — 2,79, даны рекомендации дальнейшего приёма варфарина в дозе 8,75 мг в сутки. Со слов пациента, МНО не контролировал, варфарин принимал нерегулярно, в дозе меньше назначенной — 1–2 таблетки в день (2,5–5 мг).

Показания к персонализации

Через год после оперативного вмешательства, О. перенёс инфаркт мозга в бассейне левой среднемозговой артерии кардиоэмболического подтипа, с лёгким правосторонним монопарезом. Во время госпитализации вновь отмечались трудности в достижении целевого МНО. При выписке МНО — 2,71, ПТИ — 43 %, выписан на 7,5 таблетках (15,5 мг). COMPLAINTность низкая, таблетки варфарина принимал нерегулярно, МНО не контролировал.

Спустя четыре месяца О. перенес повторный инфаркт головного мозга в бассейне левой задней мозговой артерии, кардиоэмболического подтипа с левосторонней неполной гемианопсией, левосторонним верхним монопарезом. Прошёл курс лечения, при выписке МНО — 3,26, рекомендовано 10 таблеток варфарина (25 мг).

Через 13 дней после выписки, на фоне регулярного приёма варфарина в дозе 25 мг, пациент О. вновь поступил в лечебное учреждение с ухудшением состояния в виде нарастания слабости, появления ежедневного черного стула и рвоты кофейной гущей, снижение гемоглобина до 30 г/л.

Тип персонализации

С учётом сложности подбора требуемой дозы варфарина, пациенту было рекомендовано проведение фармакогенетического тестирования методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Было выявлено носительство аллельного варианта CC и AA гена *CYP2C9*, а также генотип GG по полиморфному маркеру G1639A гена *VKORC1*. Результатами тестирования пациента О. явилось сочетанное носительство «диких» вариантов генов *CYP2C9* и *VKORC1*, что свидетельствует о генетической природе отсутствия повышенной чувствительности к варфарину у данного пациента.

Изменения после персонализации

В связи с наличием клинических и фармакогенетических предикторов резистентности к варфарину, было принято решение сменить антикоагулянт. С целью профилактики тромбоэмболических осложнений к дальнейшему приёму пациенту О. был рекомендован фениндион 30 мг 2 р/день.

Динамика

Больному неоднократно было проведено переливание донорской крови. Был выписан после стабилизации состояния, МНО на фоне терапии фениндионом 2,36.

Заключение

При назначении пациенту варфарина необходимо учитывать большое количество факторов, такие как возраст, пол, национальность и генетические особенности пациента. В данном клиническом случае наличие в генотипе аллельных вариантов *CYP2C9**1*1 и *VKORC1* GG могло послужить одной из причин назначения препарата в дозе в 10 раз превышающей среднетерапевтическую. Таким образом, вклад генотипов *CYP2C9**1*1 и *VKORC1* GG в резистентность к варфарину нуждается в более тщательном изучении.