

## ФАРМАКОГЕНЕТИКА ВАРФАРИНА

**Е.С. Кропачева, к.м.н.**

научный сотрудник лаборатории клинических проблем атеротромбоза отдела ангиологии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РК НПК МЗ РФ, Москва

**В работе в формате вопрос-ответ рассмотрен новый взгляд на проблему подбора антикоагулянтной терапии. Дано представление о фармакогенетике варфарина и особенностях генетического подхода к подбору терапии.**

### **1. Какие преимущества имеет генетический подход к подбору терапии варфарином перед стандартным алгоритмом?**

— В последние годы получены данные о ведущей роли генотипа в определении индивидуальной дозы варфарина и развитии геморрагических осложнений. В 2007 г. в инструкцию по применению варфарина было внесено изменение, информирующее о необходимости уменьшения стартовой дозы варфарина у пациентов — носителей аллельных вариантов CYP2C9\*2/CYP2C9\*3 или генотипа AA или GA VKORC1. Генетический подход — это возможность персонализации лечения. В последнее время в ряде стран Европы и США были получены результаты о сравнении подбора дозы варфарина на основании генотипирования со стандартным алгоритмом. Однако, учитывая невозможность простого переноса этих данных на российских пациентов, было выполнено российское многоцентровое исследование «Варфаген» (участие в котором приняли города Архангельск, Вятка, Москва, Нижний Новгород, Новосибирск, Санкт-Петербург, Челябинск).

По результатам данного исследования фармакогенетический подход к подбору дозы варфарина эффективнее стандартного подхода, т. к. позволяет быстрее подобрать

дозу варфарина и обеспечить стабильный уровень антикоагуляции уже на 1-м мес. терапии варфарином (что отражает процент измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон в 1-й мес. лечения). Также фармакогенетический подход к подбору дозы варфарина продемонстрировал лучшую безопасность по сравнению со стандартным за счет уменьшения частоты больших кровотечений за 6 мес., снижения частоты кровотечений, возникающих в связи с передозировкой варфарина в первый месяц лечения и на протяжении 6 мес. терапии, и уменьшения частоты эпизодов бессимптомного повышения МНО  $\geq 4,0$  в первый месяц терапии.

### **2. У кого можно ожидать преимущество при подборе дозы варфарина на основании генотипирования?**

— Наибольшую опасность период насыщения варфарином представляет для больных — носителей так называемых полиморфных аллелей основного фермента биотрансформации варфарина в печени CYP2C9 и молекулы-мишени VKORC1. К сожалению, предположить по неким клиническим признакам генетические нарушения в метаболизме варфарина невозможно. А число таких больных среди тех, кто принимает варфарин, по дан-

ным различных исследований, проведенных на разных континентах, составляет около 20—25%. Именно у них стандартная насыщающая доза варфарина является заведомо больше, чем требуемая доза, обусловленная генетическими нарушениями. Начало терапии у таких больных сопровождается развитием передозировки варфарина и повышением риска кровотечения. Поэтому подбор дозы варфарина на основании генотипирования именно у этих больных имеет преимущества.

Это было подтверждено и результатами исследования «Варфаген». Генетический подбор дозы варфарина у пациентов — носителей аллельных вариантов CYP2C9 \*2/\*2, или \*3/\*3, или 2/\*3, или аллельного варианта AA VKORC1, или сочетания полиморфизмов в обоих генах, повышал безопасность терапии в первый месяц лечения. Это выражалось в достоверно меньшем по сравнению со стандартным подходом числе кровотечений при повышении МНО и эпизодов бессимптомного повышения МНО. Уменьшение частоты кровотечений и эпизодов чрезмерной гипокоагуляции способствовало уменьшению времени подбора терапевтической дозы варфарина.

### **3. Означает ли, что если доза рассчитана на основании генетического анализа, то ее не надо титровать под контролем МНО?**

— Нет, основной целью и одновременно критерием безопасности терапии варфарином является целевой диапазон МНО. В случае назначения дозы варфарина, рассчитанной на основании генотипирования, также необходимо контролировать значения МНО каждые 4—5 дней до достижения двух последовательных значений в пределах целевого диапазона МНО, после чего доза считается подобран-

ной. Преимущество генетического подхода заключается не в отказе от контроля МНО, а в повышении безопасности терапии за счет назначения индивидуальной (а не стандартной для всех) дозы варфарина и уменьшении времени до достижения целевых значений МНО. Так, результаты исследования «Варфаген» показали, что 70% больных, принимавших варфарин, доза которого была рассчитана на основании генотипирования, смогли достичь целевых значений МНО к 14 дню терапии. Тогда как при стандартном алгоритме насыщения таких больных было лишь 25%. Также генетический подход отражается на стабильности антикоагулянтного эффекта в течение 1 мес. Процент значений МНО, находящихся внутри терапевтического диапазона, среди больных с генетически подобранной дозой варфарина был 67,7%. В то же время данный показатель для стандартного подхода составил 35,3%.

### **4. Бывает ли, что реальная поддерживающая доза пациента отличается от рассчитанной на основании генотипирования?**

— Да, бывает. Действительно, расчет дозы варфарина, основанный на результатах генотипирования, может предсказать реальную дозу не во всех случаях. Так, по результатам исследования «Варфаген» совпадение реальной и расчетной доз отмечалось в 57% случаях. При этом среди больных, имевших дозу отличную от расчетной, только у 9,1% реальная поддерживающая доза была меньше расчетной. Причиной могут быть такие клинические факторы, как серьезная почечная или печеночная недостаточность, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, а также сопутствующая терапия. По результатам многофакторного анализа терапия амиодароном явилась предиктором повышения

чувствительности к варфарину и уменьшения дозы. Также необходимо учитывать, что ранний послеоперационный период и ряд антибиотиков могут способствовать повышению чувствительности пациента к варфарину. В таком случае может оказаться, что реальная доза может быть меньше расчетной. Однако чаще (в 33,9% случаев) реальная доза была больше рассчитанной по алгоритму на основании генотипирования. Однозначного ответа, почему так происходит, в настоящее время нет. Возможно, есть и генетические механизмы данного явления, однако нет достоверных данных об определенных полиморфизмах. Ответственность за увеличение дозы варфарина признавалась бы единогласно. При этом частыми причинами такого явления являются хроническое употребление алкоголя и нарушение правильного приема варфарина (нарушение комплаентности). В

случае если достижения целевого МНО не происходит на фоне дозы, рассчитанной на основании генотипирования, необходимо убедиться, что пациент правильно принимает варфарин, и дальше увеличивать дозу до достижения должных значений МНО.

### 5. Всем ли больным перед назначением варфарина надо делать генетический анализ на чувствительность?

— Нет, настоящие рекомендации выступают против генотипирования всех пациентов перед назначением варфарина. Однако проведение анализа на генетическую чувствительность к варфарину в настоящее время является доступной медицинской технологией. Проведение такого анализа возможно в лабораториях, выполняющих анализы, основанные на ПЦР-диагностике, что доступно во многих крупных городах России. Проведение

## ГЕНОТИПИРОВАНИЕ МЕТОДОМ REAL-TIME ПЦР

**ФАРМАКОГЕНЕТИКА «ВАРФАРИНА» И «КЛОПИДОГРЕЛА»**

- + персонализация антикоагулянтной и антиагрегантной терапии
- + снижение рисков побочных эффектов
- + повышение экономической эффективности медицинского учреждения

**ГЕНЕТИКА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ И ТРОМБОГЕННЫХ РИСКОВ**

- + раннее выявление и профилактика рисков
  - венозных тромбозов
  - ишемического инсульта
  - инфаркта миокарда
  - тромбозов
  - артериальной гипертензии
  - осложнений и невынашивания беременности

**«ВАРФАГЕН»: ВЫВОДЫ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ**

Рандомизированное, проспективное исследование под эгидой РКО, ВНОК и НОАТ

- + повышение эффективности и безопасности терапии
- + русскоязычный калькулятор для расчета индивидуальной дозы «Варфарина»

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОВЕДЕНО В РАМКАХ ФЕДЕРАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ МОНИТОРИНГА ЗАБОЛЕВАНИЙ В РОССИИ

**DNK-ТЕХНОЛОГИЯ**

Компания ДНК-Технология  
 Служба клиентской поддержки: 8 800 200-73-15 (звонок по России бесплатный) тел./факс: +7 (495) 980-45-53  
 г. Москва, Варшавское шоссе, д. 125/1, корп. 6, этаж 5 [www.dnk-technology.ru](http://www.dnk-technology.ru) [mail@dnk-technology.ru](mailto:mail@dnk-technology.ru)

ние генотипирования чувствительности к варфарину для дальнейшего расчета его дозы может быть оправдано для пациентов, имеющих факторы риска кровотечения или геморагические осложнения в анамнезе, пожилых пациентов. Но т. к. клинически предположить повышенную чувствительность к варфарину невозможно, существует риск, что и у пациента без отягощенного анамнеза на фоне стандартного насыщения может произойти передозировка варфарина, обусловленная генетическими нарушениями метаболизма варфарина. Выявить пациентов, имеющих наследственные нарушения чувствительности к варфарину, возможно только при проведении генетического анализа. Подбор индивидуальной дозы такому пациенту на основании генотипирования позволяет минимизировать осложнения передозировки варфарина.

#### **6. Какой генетический анализ надо сдавать пациенту, резистентному к варфарину?**

— Причины резистентности к варфарину изучены недостаточно. Однако то, что часто врачами интерпретируется как резистентность к варфарину, не всегда ею является. Чаще всего настороженность у врача вызывает ситуация, когда доза в 7,5 мг не вызывает достижения целевых значений МНО. Причинами таких состояний могут быть отсутствие приверженности лечению, прием высоких доз витамина К1 или прием лекарств, являющихся индукторами изофермента CYP2C9. В таком случае требуется исключение возможных провоцирующих факторов и дальнейшее увеличение дозы варфарина до достижения целевого уровня МНО. Истинная (или фармакодинамическая) резистентность диагностируется в том случае, если для достижения стабильных значений МНО пациенту

требуется более 20 мг варфарина в сутки. По данным специализированных клиник, частота таких пациентов не превышает 1%. При этом стандартное генетическое исследование полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1 не может объяснить этого явления. С научной точки зрения перспективным является проведение секвенирования гена VKORC1, но из-за сложности, длительности и дороговизны данного исследования в настоящее время оно представляет собой исключительно научный интерес и не может быть рекомендовано для рутинной клинической практики.

#### **7. Согласуются ли с исследованием «Варфаген» результаты крупного рандомизированного исследования COAG и чем отличаются?**

— В настоящее время доступны результаты нескольких исследований сравнения фармакогенетического и стандартного эмпирического подходов к терапии варфарином. Заслуживает внимания многоцентровое рандомизированное исследование Clarification of Optimal Anticoagulation through Genetics (COAG), включившее более 1 000 больных. Результаты сравнения времени нахождения в терапевтическом диапазоне (ТТР) значений МНО в течение первых 4 нед. терапии не показали преимуществ генетического подхода. Достоверное различие было выявлено лишь у чернокожих пациентов. При этом, несмотря на этнические различия американской и российской популяции, в исследовании «Варфаген» также не было обнаружено разницы в среднем значении ТТР за первый месяц терапии. Однако при детальной оценке было выявлено, что в фармакогенетической группе больший процент больных имел значения ТТР > 60% за 1 мес. терапии. Отличием дизайна американского исследования COAG от российского исследования «Варфаген» явля-

ется комбинированная конечная точка, включавшая в себя превышение значений МНО > 4,0, большие кровотечения и тромбоэмболические осложнения. Частота комбинированной конечной точки была одинакова при генетическом и эмпирическом подходах. Дизайн исследования «Варфаген» предусматривал отдельную оценку частоты больших и малых кровотечений и эпизодов превышения

МНО > 4,0, что позволило говорить о достоверно меньшей частоте больших кровотечений за 6 мес. терапии и эпизодов как симптомного (сопровождавшегося развитием геморрагических осложнений), так и бессимптомного повышения МНО > 4,0 за 1 мес. терапии.



## КОММЕНТАРИЙ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА Н.А. ГРАЦИНСКОГО К СТАТЬЕ Е.С. КРОПАЧЁВОЙ «ФАРМАКОГЕНЕТИКА ВАРФАРИНА»

**В** Furie, комментатор публикации COAG в NEJM (v. 369, p. 2345), обсуждая вопрос «о способности генотипирования CYP2C9 и VKORC1 у пациентов, начинающих антикоагулянтную терапию антагонистами витамина К, вести к более точному дозированию и по экстраполяции снизить риск тромботических и геморрагических осложнений», писал, что до COAG «об использовании этой информации опубликованы многочисленные анекдотические, наблюдательные и небольшие клинические исследования». Почти 2 года назад к ряду упомянутых исследований присоединилось открытое испытание «ВАРФАГЕН», результаты которого все еще полностью не опубликованы, что делает обращение к ним, мягко говоря, не совсем корректным. Ведь практически невозможно ознакомиться с важными деталями, необходимыми для характеристики исследования и трактовки его результатов, которые, как предполагается, должны быть в полной, подвергнутой рецензированию, публикации.

Для ответа на вопрос, в частности сформулированный и В. Furie, требовались качественно иные, достаточно мощные исследования, не только рандомизированные, но и ослепленные, причем важно, чтобы были «ослеплены» и люди, осуществляющие наблюдение за пациентами. Такого типа исследование (COAG) было организовано Национальным институтом сердца, легких и крови США. Оно было достаточно мощным (1 015 пациентов) для достижения поставленной цели (но не для суждения о клиническом эффекте). Его основной вывод: «Дозирование варфарина на основании знания генотипа (генотипирования) не улучшает контроля антикоагуляции на протяжении первых 4 недель терапии» (NEJM, v. 369, p. 2283). Ограничения COAG, обоснованность вывода и возможности его экстраполяции активно обсуждаются, но ясно, что окончательное суждение будет требовать исследований, выполненных по такому же строгому плану.

