АЛГОРИТМЫ ДОЗИРОВАНИЯ ВАРФАРИНА, ОСНОВАННЫЕ НА РЕЗУЛЬТАТАХ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ: РЕАЛЬНАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Д.А. Сычев, И.М. Антонов, С.В. Загребин, Н.А. Гасанов, В.Г. Кукес

Кафедра клинической фармакологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Алгоритмы дозирования варфарина, основанные на результатах фармакогенетического тестирования: реальная возможность оптимизации фармакотерапии

Д.А. Сычев, И.М. Антонов, С.В. Загребин, Н.А. Гасанов, В.Г. Кукес

Кафедра клинической фармакологии, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Непрямые антикоагулянты являются препаратами, которые эффективно предотвращают развитие тромбоэмболических осложнений у больных с высоким риском их развития, что доказано в мультицентровых контролируемых исследованиях. Однако, несмотря на внедрение эффективного лабораторного контроля за их антикоагулянтным эффектом с помощью международного нормализованного отношения, применение препаратов данной группы связано с высоким риском развития кровотечений в т.ч. и фатальных. Исследования последнего десятилетия показали, что на эффективность и безопасность непрямых антикоагулянтов могут в значительной степени влиять генетические факторы в виде полиморфизмов генов их биотрансофрмации (CYP2C9) и молекул-мишеней (VKORC1). Это создало основу для применения методов фармакогенетического тестирования для персонализированного выбора режима дозирования непрямых антикоагулянтов. Однако, для применения этого подхода в реальной клинической практике, врачу необходимы алгоритмы выбора режима дозирования непрямых антикоагулянтов в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования. В обзоре проведен анализ разработанных в настоящее время подобного рода алгоритмов, приведены их преимущества и недостатки.

Ключевые слова: фармакогенетика, непрямые антикоагулянты, варфарин, дозирование, CYP2C9, VKORC1

РФК 2007; 2:59–66

Varfarin dose regime approachs based on pharmacogenetics test results: real possibility to optimize the pharmacotherapy

D.A. Sychev, I.M. Antonov, S.V. Zagrebin, N.A. Gasanov, V.G. Kukes

Chair of clinical pharmacology, Moscow Medical Academy named after I.M. Sechenov

Indirect anticoagulants effectively prevent thromboembolic complications in patients with high risk of their development. It was proven in multicenter controlled studies. However in spite of efficient laboratory control of anticoagulant effect with the international normalized ratio, treatment with drugs of this group deals with high risk of bleeding including fatal one. Latest decade studies showed that efficacy and safety of indirect anticoagulants significantly depend on genetic factors in the form of polymorphisms of genes of their biotransformation (CYP2C9) and molecule-targets (VKORC1). This created basis for usage of pharmacogenetics approach for individual choice of indirect anticoagulant dose regime. However to use this approach in clinical practice physician needs to have algorithms for choosing of indirect anticoagulant dose regime according to pharmocogenetics test results. Analysis of these existing algorithms, their advantages and disadvantages are described in the review.

Key words: pharmacogenetics, indirect anticoagulants, varfarin, dose regimes, CYP2C9, VKORC1

Rational Pharmacother. Card. 2007; 2:59–66

Применение непрямых антикоагулянтов в клинической практике

Антагонисты витамина К, называемые также непрямыми антикоагулянтами (НАКГ) или антикоагулянтами непрямого действия, занимают лидирующие позиции в качестве препаратов выбора для профилактики тромбоэмболических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Хорошая доказательная база НАКГ обусловливает их широкое применение в клинической практике. Так, доказана высокая эффективность НАКГ для первичной и вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений и, в частности ишемического инсульта, у больных с мерцательной аритмией [1-3], которая является самым частым показанием для применения НАКГ. Исследование ACTIVE-W (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) доказало преимущества терапии НАКГ с точки зрения профилактики первичных и повторных тромбоэмболий перед антиагрегантом клопидогрелем в сочетании с аспирином [4]. Доказано также, что терапия НАКГ остается крайне важным и обязательным показанием у лиц с протезированными клапанами сердца, высокий риск тромбоэмболических осложнений у которых и так резко возрастает при возникновении у них мерцательной аритмии. Мета-анализ Cannegieter (1994), включивший более 13 000 больных с искусственными клапанами сердца, показал, что снижение риска тромбоэмболических осложнений при терапии НАКГ составляет 75% [5]. Применение НАКГ остается актуальным в профилактике и лечении тромбофлебитов, венозных и артериальных тромбозов и эмболий. В 2003 г. Национальный институт здоровья США досрочно закончил широкомасштабное мультицентровое исследование (PREVENT), где была доказана эффективность низких доз варфарина в профилактике венозных тромбоэмболий. Не исключено применение НАКГ также при инфаркте миокарда и в послеоперационном периоде при наличии противопоказаний к применению гепарина.

Традиционный подход к дозированию

Крайняя непредсказуемость эффекта НАКГ при фиксированном дозировании определяет необходимость коагулологического контроля при их применении.

В настоящее время общепринятым является метод контроля за антикоагулянтным эффектом НАКГ с помощью показателя международного нормализованного отношения (МНО). Многочисленные клинические исследования позволили установить баланс между эффективной терапией и риском развития осложнений, выраженный в 3 диапазонах значения МНО = 2,0-3,0 (у всех больных, в том числе с фибрилляцией предсердий); 2,5-3,5 (протез клапана сердца и/или мерцательная аритмия); и в некоторых случаях менее 2 (возраст старше 70 лет) [1]. Подобранная доза НАКГ, используемая для достижения этих «целевых» уровней МНО, сильно варирует у разных лиц, что во многом связано с такими особенностями пациента, как возраст, пол, телосложение, сопутствующие патологии, рацион питания, совместно применяемые лекарственные средства (ЛС), генетически детерминированные изменения фармакокинетики и фармакодинамики НАКГ и др. Разработано несколько схем подбора дозы НАКГ [1, 6, 7].

Проблемы при применении непрямых антикоагулянтов

Несмотря на всю жесткость лабораторного контроля, наличие схем тщательного подбора дозы, основной опасностью назначения НАКГ по-прежнему остается развитие кровотечений; по данным крупных исследований, они возникают с частотой до 26%, в том числе больших и фатальных до 4,2% [3]. Существуют данные, что из 700 тыс. пациентов с мерцательной аритмией, получающих варфарин ежедневно, у 17 тыс. произошли кровотечения, 4 тыс. из которых были фатальными [8]. Следует отметить, что риск развития кровотечений напрямую зависит от уровня МНО и возрастает в 1,37 раза с каждым его 0.5 повышением. При этом бессимптомное повышение МНО может случаться не только на этапе насыщения НАКГ, но и при длительном применении [9]. Можно заключить, что, несмотря на хорошо разработанные методы контроля за безопасностью НАКГ, риск развития кровотечений на фоне терапии ЛС этой группы остается высоким. Следовательно, изучение факторов, определяющих индивидуальную чувствительность к НАКГ, остается крайне актуальным. Общепризнано, что одним из таких факторов являются генетические особенности пациента [10].

Генетические факторы, влияющие на терапию непрямыми антикоагулянтами

Генетические особенности пациента, определяющие индивидуальную чувствительность к НАКГ, могут быть связаны с полиморфизмом генов, кодирующих ферменты биотрансформации НАКГ, и белков, участвующих в развитии их фармакодинамических эффектов.

Для понимания влияния генетического полиморфизма на антикоагулянтный эффект НАКГ рассмотрим особенности биотрансформации и фармакодинамики ЛС из этой группы. Применяемые сегодня в клинике НАКГ (варфарин, аценокумарол и фенпрокумон, который в России не зарегистрирован) представлены в виде рацемических смесей S- и R-энантиомеров, которые метаболизируются различными изоферментами цитохрома Р-450 и существенно отличаются по антикоагулянтной активности. Так, S-варфарин в 5 раз превышает антикоагулянтную активность R-варфарина [11, 12] (рис. 1). Известно, что основным ферментом биотрансформации НАКГ является изофермент цитохрома Р-450 - CYP2C9. Изофермент CYP2C9 ответственен за процесс гидроксилирования S-энантиомеров 3 упомянутых кумаринопроизводных, а также R-аценокумарола и в меньшей степени R-фенпрокумона. Напротив, R-варфарин гидроксилируется с образованием неактивных метаболитов при участии изоферментов CYP1A1, CYP2C19, CYP1A2 (см. рис. 1). R-фенпрокумон проходит процесс биотрансформации с участием CYP3A4. Антикоагулянтный эффект варфарина и фенпрокумона обусловлен преимущественно его S-энантиомерами. Антикоагулянтные эффекты S- и R-аценокумарола сопоставимы, но R-энантиомер этого препарата дает более сильный антикоагулянтный эффект, однако период его полувыведения менее продолжителен по сравнению с S-аценокумаролом (1 ч против 8,8 ч). Таким образом, несмотря на различия в биотрансформации S- и R-энантиомеров, общепризнанным является тот факт, что именно активность CYP2C9 определяет скорость биотрансформации НАКГ, вследствие чего изменение активности CYP2C9 под действием различных факторов, прежде всего генетического, может приводить к клинически значимым изменениям концентрации препаратов, а значит к изменению антикоагулянтного эффекта [11, 12].

Главной молекулой-мишенью для НАКГ является витамин К-эпоксидредуктаза, при этом происходит ингибирование данного фермента. Кроме того, НАКГ в какой-то степени ингибируют и редуктазу хинона витамина К, которая участвует в восстановлении хинона витамина К до гидрохинона витамина К. Последнее соединение требуется в процессе витамин К-зависимого карбоксилирования наряду с наличием молекулярного кислорода и диоксида углерода [13].

Наибольшее число исследований посвящено влиянию носительства 2 аллельных вариантов гена CYP2C9 (CYP2C9*2 и CYP2C9*3) на фармакокинетику, антикоагулянтный эффект, развитие кровотечений и особенности режима дозирования НАКГ. У носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 (лица с генотипами CYP2C9*1/*2, CYP2C9*1/*3, CYP2C9*2/*2, CYP2C9*2/*3, CYP2C9*3/*3) отмечается снижение активности CYP2C9, что приводит к снижению клиренса НАКГ. Это имеет клинические последствия: у носите-

лей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 чаще развиваются кровотечения, эпизоды чрезмерной гипокоагуляции (повышение МНО более 3), кроме того, этой категории пациентов чаще подбирают низкие дозы НАКГ (менее 5 мг/сутки), что продемонстрировано в том числе и отечественными исследователями [14-17]. Мета-анализ японских исследователей [13] показал, что пациенты, являющиеся носителями аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, требуют более длительной процедуры подбора дозы НАКГ, а также могут демонстрировать внезапное повышение уровня МНО как в период подбора дозы на этапе «индукции» НАКГ, так и при длительной терапии [18]. Эти многочисленные исследования дали основания многим авторам использовать изучение носительства аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 для оценки риска развития кровотечений при применении НАКГ. Так, на основе анализа 3791 истории болезни пожилых пациентов с постоянной формой мерцательной аритмии была предложена шкала риска развития кровотечений при применении НАКГ (табл. 1), в которой вероятность развития кровотечений оценивается системой баллов в виде коэффициента, названного $HEMORR_2HAGES$ [19].

Суммировав количество баллов в зависимости от наличия факторов риску, получают значение коэффициента $HEMORR_2HAGES$, по которому можно определить относительный риск развития кровотечений при применении варфарина у конкретного пациента (таб. 2) [19].

Все это создает реальные предпосылки к разработке алгоритмов выбора режимов дозирования НАКГ на основе изучения носительства аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, о которых речь пойдет ниже. Другие аллельные варианты гена CYP2C9 изучены недостаточно и их клиническое значение для терапии НАКГ требует уточнения. Генетический полиморфизм другого изофермента цитохрома P-450 CYP3A4 и транспорте-

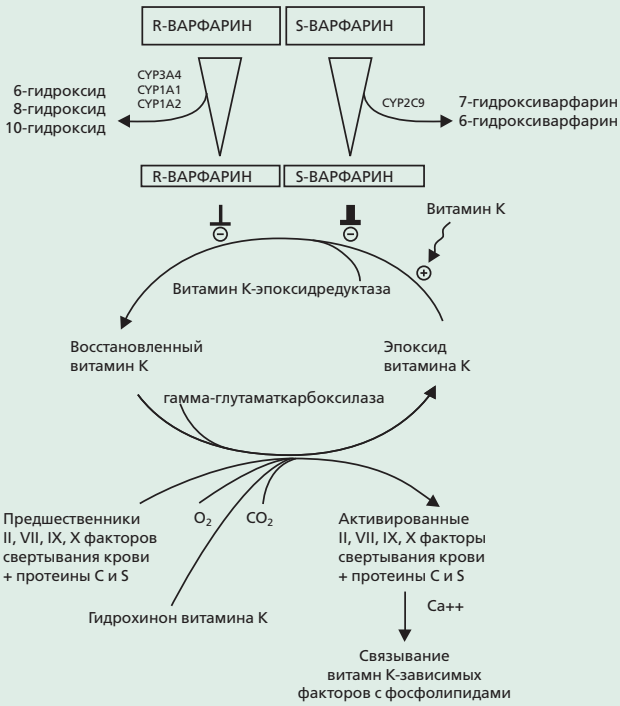

Рис. 1. Фармакокинетика и фармакодинамика варфарина (по [12], с дополнениями). Объяснение в тексте

Таблица 1. Шкала риска развития кровотечений при применении непрямых антикоагулянтов [19, 20]

Факторы риска $HEMORR_2HAGES$, (баллы)	Объяснение
Патология печени (1)	Заболевания печени: цирроз печени, двукратно и более возросший уровень трансаминаз АЛТ или АСТ, или альбумин < 3.6 г/дл
Заболевания почек (1)	ХПН: скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин
Алкоголизм (1)	Лица со стажем употребления алкоголя, обострения токсического заболевания печени
Малигнизация (1)	Недавно выявленные метастазы
Возраст (1)	75 лет и старше
Тромбоцитопения (1)	Тромбоциты < 75,000
Функциональное снижение свертывания крови (1)	Наличие терапии НПВП (ежедневное употребление аспирина); заболевания крови
Повторные кровотечения (2)	Кровотечения в анамнезе
Артериальная гипертензия (1)	Неконтролируемое АД. Систолическое АД при последнем измерении > 160 мм рт ст.
Анемия (1)	Гематокрит в последнем анализе < 30 или гемоглобин < 10 г/дл
Генетический фактор (1)	**Носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 и/или CYP2C9*3**
Пожилые люди с высокой вероятностью падений, включая лиц с психоневрологической симптоматикой	Болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, сосудистая деменция, шизофрения и другие заболевания, предрасполагающие к частым падениям
Тромботические осложнения (1)	Наличие транзиторных ишемических атак, ишемических инсультов

Таблица 2. Относительный риск кровотечений при применении варфарина в зависимости от значения коэффициента $HEMORR_2HAGES$ [19, 20]

Коэффициент $HEMORR_2HAGES$ (баллы)	Относительный риск кровотечений при терапии варфарином (95% доверительный интервал)
0	1,9 (0,6-4,4)
1	2,5 (1,3-4,3)
2	5,3 (3,4-8,1)
3	8,4 (4,9-13,6)
4	10,4 (5,1-18,9)
⩾ 5	12,3 (5,8-23,1)

ра ЛС гликопротеина-Р (MRI1) вообще никогда не связывали с фармакокинетикой НАКГ, поэтому они не требуют учета в алгоритмах выбора режимов дозирования НАКГ [21].

Непосредственно влияют на развитие антикоагулянтного эффекта НАКГ полиморфизм генов, кодирующих белки, участвующих в фармакодинамике НАКГ, наиболее важным из которых является ген, кодирующий 1 субъединицу фермента витамин К-эпоксидредуктазы (VKORC1) - главную молекулу-мишень НАКГ. На сегодняшний день известно около 10 полиморфизмов, которые были разделены на 5 основных гаплотипов. Эти гаплотипы были сформированы в группы А (гаплотипы Н1 и Н2) и Б (гаплотипы Н7, Н8, Н9). К группе А относятся лица, которые чувствительны к низким дозам НАКГ. К группе Б относятся пациенты, которым для достижения целевых значений МНО требуются большие дозы НАКГ [22]. Эта классификация учитывается в разработанных алгоритмах выбора режимов дозирования НАКГ, наряду с носительством аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3. Есть данные о влиянии на развитие фармакодинамических эффектов НАКГ полиморфизма других генов таких как гены, кодирующие APOE (участвует в транспорте витамина К в организме человека) [23], гамма-глутамат карбоксилазу (GGCX, участвует в посттрансляционном процессинге в гепатоцитах), микросомальную эпоксидгидроксилазу (EPHX) [24].

Исходя из всего вышеперечисленного, можно заключить, что основными генетическими факторами, требующими учета при выборе режимов дозирования НАКГ являются генетические полиморфизмы CYP2C9 и VKORC1.

Алгоритмы выбора режимов дозирования на основе результатов фармакогенетического тестирования

По данным Национальной академии клинической биохимии (NACB), в США выписано более 21 млн рецептов на варфарин. Сотрудники упомянутой организации издали обзор с рекомендациями по дозированию варфарина, включающими персонализированный подход по результатам фармакогенетического тестирования [25]. Следует отметить, что в основном алгоритмы дозирования НАКГ на основе фармакогенетического тестирования разработаны для наиболее часто применяемого НАКГ – варфарина. Все алгоритмы дозирования можно разделить на несколько групп.

Назначение варфарина в стандартной дозе с последующей коррекцией на основе результатов фармакогенетического тестирования. Традиционный подход назначения варфарина заключается в том, что его начальная доза составляет от 5 до 10 мг/сут. Далее регулярно определяется МНО и в течение следующих 4-5 дней дозировка не меняется и остается на уровне 5 мг ежедневно [6]. I. Peyvandi показал, что в период насыщения или индукции НАКГ у пациентов, несущих аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3, и у лиц, не являющихся носителями таковых, нет существенных различий в дозировании варфарина в первые 5 дней терапии [26]. На основании этого автор считает, что фармакогенетическое тестирование пациента в клинике можно провести в этот промежуток времени. Учитывая данные нескольких фармакокинетических исследований S-варфарина, I. Peyvandi, составил графики изменения концентрации S-варфарина в плазме крови во времени у 3 групп пациентов, сформированных в зависимости от носительства аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, демонстрирующие преимущество метода, совмещающего общепринятый подход к дозированию варфарина на этапе насыщения (рис. 2,а,б) с последующей коррекцией его дозы на основании фармакогенетического тестирования по CYP2C9 (т.е. определения носительства аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3) (рис. 2,в). Было доказано преимущество метода, который предусматривает дифференцированное назначение различных доз варфарина в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования по CYP2C9 (рис. 2,б) и методом общетерапевтического подбора дозы варифарина (рис. 2,а) [26].

В качестве инструмента подбора дозы варфарина авторы предлагают пропуск приема препарата до 5 дней (что соответствует 5 периодам полувыведения S-варфарина) в случае, когда предполагаемая с учетом фармакогенетического тестирования по CYP2C9 доза варфарина у данного пациента определяется менее 5 мг в день (табл. 3), а МНО на этапе насыщения НАКГ уже приблизилось к должному уровню. После 5-дневного перерыва рекомендовано возобновить прием варфарина в дозе, выбранной с учетом результата фармакогенетического тестирования по CYP2C9 (см. табл. 3). Когда ожидаемая доза НАКГ составит 5 мг/сут

Таблица 3. Рекомендованная суточная доза варфарина с учетом результатов фармакогенетичексого тестирования по CYP2C9 [26]

Генотип	Суточная доза варфарина в процентах от дозы 5 мг/сутки
CYP2C9*1/1	100 %
CYP2C9*1/2	87 %
CYP2C9*2/2	82 %
CYP2C9*1/3	68 %
CYP2C9*2/3	57 %
CYP2C9*3/3	33 %

(лица с генотипом CYP2C9*1/*1), авторы предлагают более тщательную титрацию дозы в сторону ее увеличения с последующим доведением до должных значений МНО [26].

Дифференцированный выбор начальной дозы варфарина, основанный на результатах фармакогенетического тестирования. Это самый простой алгоритм, впервые предложенный M. Moridani и соавт. [27]. Авторы рассчитали средние рекомендованные начальные дозы варфарина для пациентов разных этнических групп и разных патологий в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования по CYP2C9 (рис. 3).

Для получения начальной дозы варфарина вместо X необходимо подставить *2 или *3, в зависимости от соответствующего выявленного генотипа (рис. 3,б). Расчеты производились с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Аналогичные рекомендации были разработаны и нами на основании исследования у 82 пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий [15].

Дифференцированный выбор начальной дозы варфарина, которой основан на сочетании физикальных характеристик пациента и результатов фармакогенетического тестирования. Влияние на режим дозирования генетического и других факторов, заставили разрабатывать алгоритмы дозирования варфарина, учитывающие как физикальные параметры, так и результаты фармакогенетичексого тестирования. EA Sconce и соавт. подобрали математическую формулу выбора начальной дозы варфарина, которая была получена в результате анализа исследования, включавшего 297 европейцев, применявших варфарин, целевыми уровнями МНО которых были 2,0-3,0 [22]. Эта формула выглядит следующим образом:

Начальная доза варфарина (мг/сут)= [0.628– 0.0135 x возраст (лет)– 0.24x*CYP2C9*2*–0.37x *CYP2C9*3* – 0.241 x VKORC1 + 0.0162 x рост (см)][2]

где:

- CYP2C9 в зависимости от генотипа равен 1 при гетерозиготном носительстве аллельных вариантов соответствующих аллельных вариантов (генотипы CYP2C9*1/*2 или CYP2C9*1/*3), а при гомозиготном носительстве (генотипы CYP2C9*2/*2 или CYP2C9*3/*3) равен 2;
- показатель VKORC1 (1639 G>A) для BB -1, AB – 2, и AA – 3.

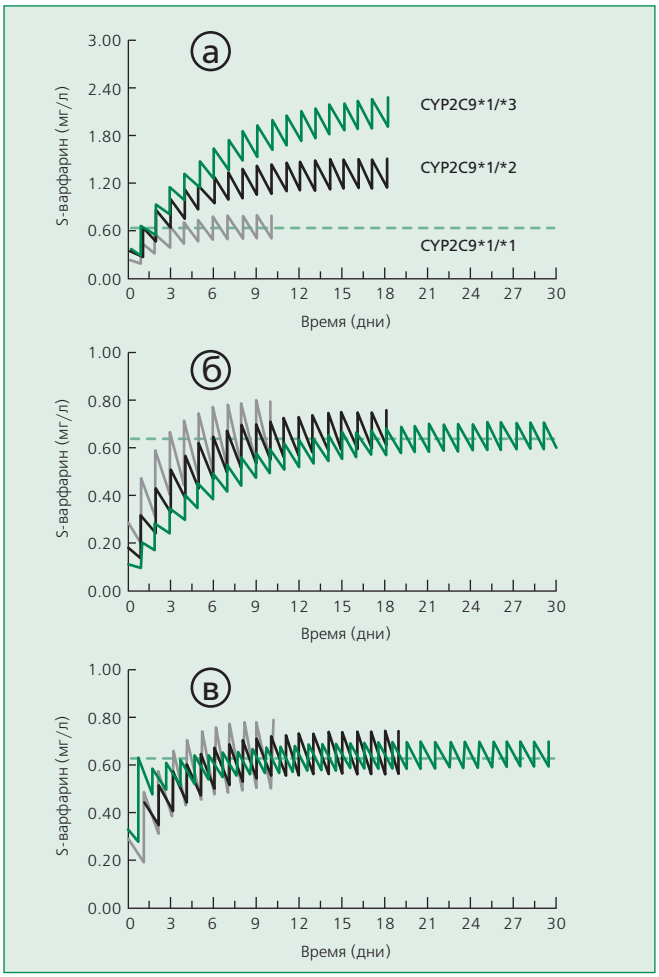

Рис. 2. Изменение концентрации S-варфарина в плазме крови во времени при разных методах дозирования [32].
а - стандартный метод подбора (5 мг)
б - фармакогенетически обусловленное дозирование
в - стандартное дозирование (5 мг) с последующим генетически персонализованным дозированием

Следует отметить, что заинтересованная общественность недооценила это исследование из-за того, что авторы не разделяли основную группу пациентов на длительно получающих варфарин, и лиц, которым недавно назначено данное ЛС. Критики также утверждали, что сопутствующая терапия пациентов сильно различалась [19].

В исследованиях, проведенных H. Takahashi и соавт., участвовали не только европеоиды, но и представители негроидной и монголоидной рас [28]. Авторы разработали свой алгоритм выбора начальной дозы варфарина, который также основывался на таких пара-

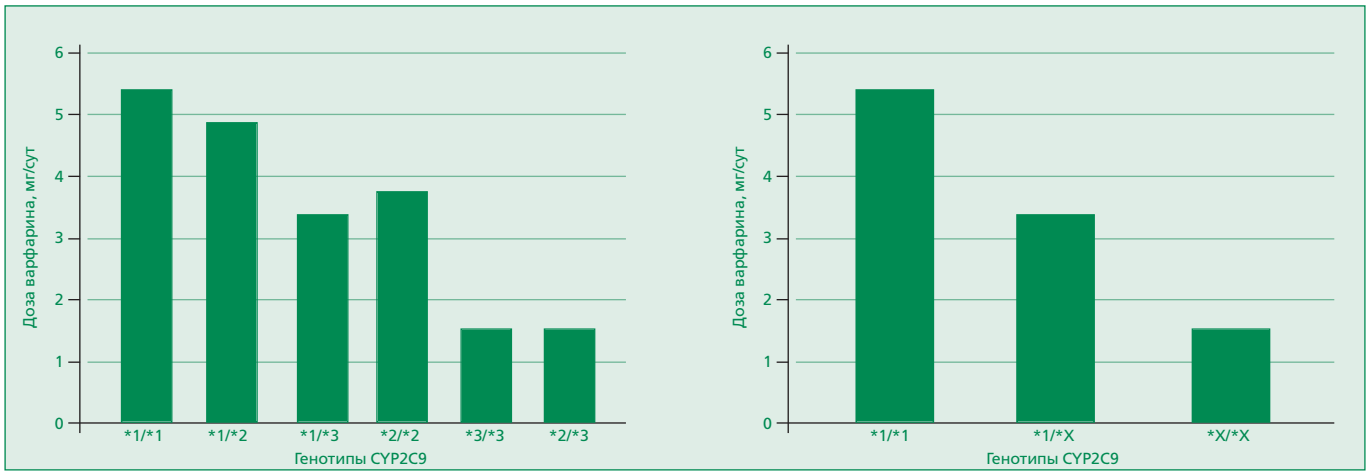

Рисунок 3. Дозы варфарина в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования по CYP2C9 [27]

метрах как носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, рост и вес пациентов. Полученный алгоритм дозирования НАКГ для гомозигот по «дикому аллелю» (лица с генотипом CYP2C9*1/*1) выглядел следующим образом:

Начальная доза варфарина (мг/сут) = 6.6-0.035 х возраст (годы)+0.031 х вес (кг)

При этом если больной является носителем аллельного варианта CYP2C9*2 (генотипы CYP2C9*1/*2 или CYP2C9*2/*2), от полученной дозы необходимо отнять 1,3 мг. Если больной является носителем аллельного варианта CYP2C9*3 (генотипы CYP2C9*1/*3 или CYP2C9*3/*3) от полученной дозы необходимо отнять 2,9 мг [28].

Американские исследователи M. Hillman и соавт. разработали методику подбора дозы НАКГ на основании исследования 453 пациентов принимавших варфарин [29]. Следует отметить, что авторы не включали в исследование пациентов с сопутствующей патологией, влияющей на подбор дозы варфарина (злокачественные опухоли, заболевания печени, почек, длительная терапия барбитуратами), за исключением сахарного диабета. Параметры, лежащие в основе алгоритма выбора начальной дозы варфарина, включали носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, возраст, наличие сахарного диабета. Авторами была создана номограмма для выбора начальной дозы варфарина (мг/неделя) в зависимости от указанных параметров (рис. 4) [29].

Учитывать еще большее количество параметров позволяет использование экспоненциальной функции для выбора начальной дозы варфарина. Данный подход был разработан Gadge, Eby и соавт., которые предлагают вычислять начальную дозу варфарина по следующей формуле [21]:

Начальная доза варфарина (мг/сутки) =exp $^{(0.385-0.0083}$ х возраст (кг) + 0.498 х ППТ – 0.208 х CYP2C9*2 – 0.350 х CYP2C9*3 – 0.341 х (амиодарон) + 0.378 х целевое МНО -0.125 х (статин) – 0.113 х (раса) – 0.075 х (женский пол)

При этом площадь поверхности тела (ППТ) вычисляется по специальным номограммам или формуле, исходя из веса и роста пациента: ППТ= вес (кг) $^{0.425}$ х рост (см) $^{0.725}$ х 0.007184. Когда пациент принимает амиодарон или статин (флувастатин или симвастатин), в формулу подставляется 1, если нет – 0. То же касается и совместного применения амиодарона. Если больной относится к европеоидной расе, в формулу необходимо подставить 1, для представителей других рас - 0; если расчет дозы варфарина ведется для женщины, необходимо подставить 1, для мужчины- 0. В процессе исследований авторы отмечали, что время насыщения НАКГ и становления фиксированных доз были сравнимы в группах пациентов, являющихся гомозиготами по «дикому аллелю» (лица с генотипом CYP2C9*1/*1), и носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3. Была также продемонстрирована «хорошая» способность формулы предсказывать подобранную дозу варфарина. Так, для пациентов, которые получали препарат в дозе всего 1,5 мг/сут (носители аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3), с помощью данной формулы была прогнозирована постоянная доза варфарина в 1,8 мг/сут. В среднем расхождение фактических подобранных и прогнозируемых доз с помощью данной формулы, которые были использованы как начальные, составляет менее 1 мг/сут [21]. Следует отметить, что рассчитать начальную дозу варфарина по данной формуле можно быстро подсчитать с помощью компьютерной программы, размещенной на сайте www.warfarindosing.org, доступ на который свободен для всех пользователей.

Таким образом, применение формул для расчета начальной дозы варфарина позволяют снижать время подбора дозы, особенно у носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, у которых иногда требуются недели для подбора дозы варфарина и стабилизации МНО [21].

L.S. Tham и соавт. в работе над алгоритмом дозирования варфарина наряду с физикальными данными

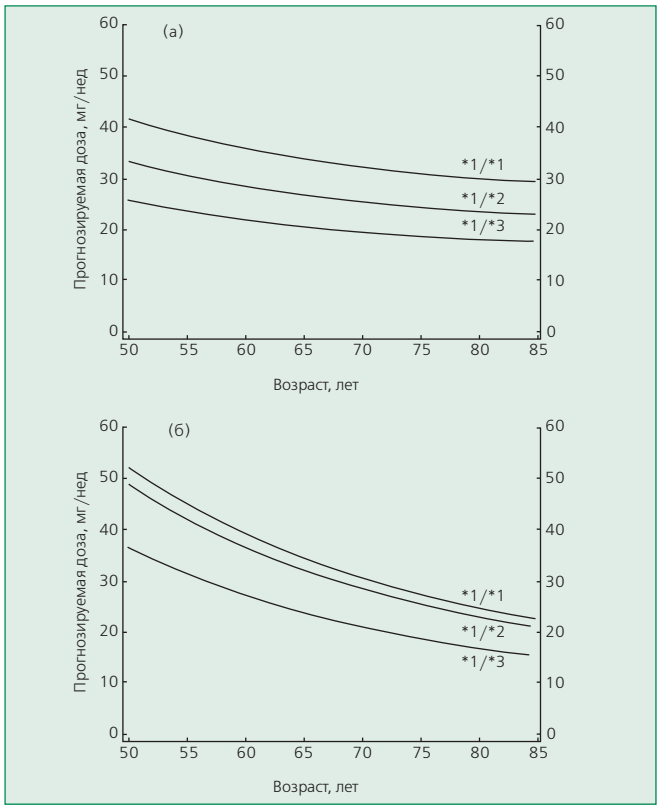

Рисунок 4. Номограмма, позволяющая выбрать начальную дозу варфарина (мг/нед) [29].
а - пациенты без сахарного диабета
б - пациенты с сахарным диабетом

и результатами фармакогенетического тестирования по CYP2C9 использовали также и учет полиморфизма гена VKORC1 [23]. Разработанная авторами формула расчета начальной дозы варфарина выглядит следующим образом:

Начальная доза варфарина (мг/сут)= 10 x [exp(0.838 0.005x(возраст)+0.003x(вес) -0.189xCYP2C9 * 3-0.283xVKOR 381 CC -0.119xVKOR 381 TC)]

Данное исследование позволило добиться совпадения расчетной и подобранной дозы у 53% лиц, принимавших участие в исследованиях.

Многие авторы отмечают большое значение учета веса и ППТ в алгоритмах дозирования варфарина. Причем EA Sconce и соавт. считают, что использование ППТ предпочтительнее для расчетов доз варфарина нежели масса тела [22]. Хотя известно, что каждые 10 кг веса больного предполагают увеличение суточной дозы варфарина на 1,07 мг [3].

Что касается других НАКГ, то подобных алгоритмов как для варфарина для них не разработано. Чтобы сделать общие рекомендации по снижению дозы любого НАКГ по отношению к стандартной, была предпринята попытка провести мета-анализ. В проведенном мета-анализе 9 наиболее крупных исследований был продемонстрирован средний процент снижения дозы НАКГ (варфарина, аценокумарола и фенпрокумона) у носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 [30]. Оказалось, что доза НАКГ у носителей аллельного варианта CYP2C9*2 должна быть снижена на 17%, а у носителей аллельного варианта CYP2C9*3 – на 37%.

Преимущества фармакогенетического подхода к дозированию непрямых антикоагулянтов перед традиционным

В настоящее время снижение риска осложнений при использовании персонализованного подхода к дозированию НАКГ на основе фармакогенетического тестирования является доказанным. Так, результаты проведенного S. Sanderson и соавт. мета-анализа 9 крупных исследований (2775 пациентов) демонстрируют снижение риска кровотечений у больных, которым подбирали дозу НАКГ на основе фармакогенетического тестирования по CYP2C9, по сравнению с больными, которым доза НАКГ подбиралась традиционно [31].

Опыт некоторых стран показывает также экономическую эффективность существования специализированных клиник, осуществляющих контроль за эффективностью и безопасностью терапии НАКГ. Так, P.W. Sullivan и соавт. провели анализ экономической эффективности работы данных специализированных учреждений [30]. По результатам этой работы, в которой проводилась оценка в масштабах одного штата США, было отмечено снижение затрат на одного пациента в среднем на 2100 долл. США в год при использовании фармакогенетического подхода к дозированию НАКГ в специализированных учреждениях по сравнению с пациентами, которым подбиралась доза НАКГ «традиционным» методом. Такие исследования стимулировали в США дальнейшее развитие специализированных учреждений для проведения персонализированной антикоагулянтной терапии на основе фармакогенетического тестирования. J.H. You и соавт. изучили две группы больных, в одной из которых был применен фармакогенетический подход к дозированию НАКГ (изучалось носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3). Стоимость терапии в группе, «негенотипированной» по CYP2C9, составила 155 700 долл. США против 150 500 долл. США в группе больных, которым доза варфарина подбиралась на основе фармакогенетического тестирования по CYP2C9. При этом маржинальная стоимость одного дополнительного предотвращенного большого кровотечения составляла 5778 долл. США [20]. Экономические преимущества фармакогенетического тестирования по CYP2C9 для дозирования НАКГ, были также продемонстрированы в уже упоминавшемся мета-анализе S. Sanderson и соавт. [31].

Заключение

В настоящее время непрямые антикоагулянты являются безальтернативными ЛС, обладающими наи-

большей доказанной эффективностью в профилактике тромботических осложнений. Поиск возможных альтернатив НАКГ продолжается. Так, большие надежды возлагались на прямой пероральный ингибитор тромбина ксимелагатран. В клинических исследованиях ксимелагатран продемонстрировал положительные результаты, и был разрешен для широко применения FDA в 2003 г. как средство для предотвращения венозной тромбоэмболии после ортопедической хирургии, для долгосрочной профилактики рецидивов венозной тромбоэмболии после стандартной терапии и для предотвращения инсультов при мерцательной аритмии. Но FDA не одобрила ксимелагатран в связи с повышенным количеством коронарных заболеваний у принимающих этот препарат и возможностью развития печеночной недостаточности при долговременной терапии (повышение трансаминаз печени в 12% случаев) [32]. В феврале 2006 г. фирма Astra Zeneca изъяла препарат с рынка и прекратила его производство. В сложившихся обстоятельствах повышение качества терапии НАКГ становится приоритетной задачей. С этих позиций фармакогенетическое тестирование как основа персонализации применения НАКГ в настоящее время является наиболее перспективным как с медицинской, так и с экономической точки зрения. В то же время необходима разработка алгоритмов выбора режима дозирования НАКГ на основе результатов фармакогенетического тестирования, что позволит практикующему врачу в реальных клинических условиях интерпретировать эти результаты, повышая приверженность пациента к лечению и уверенность врача в эффективности и безопасности НАКГ. Следует также отметить, что применение фармакогенетического тестирования в лечебно-профилактических учреждениях регламентировано в Приказе Минздрава РФ от 22 октября 2003 г. N 494 "О совершенствовании деятельности врачей - клинических фармакологов" [33].

Литература

1. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. М.: Литтерра. 2006.
2. Ederhy S, Cohen A. Optimising stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. Expert Opin Pharmacother. 2006;7(15):2079-94.
3. Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. Neurology. 1999;53(6):1319-27.
4. Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events Am Heart J. 2006;151 (6):1187-93.
5. Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E, Rosendaal FR. Warfarin and aspirin after heart-valve replacement. N Engl J Med. 1994;330(7): 507-8.
6. Баркаган З.С., Момот А.П., Тараненко И.А., Шойхет Я.Н. Основы пролонгированной профилактики и терапии тромбоэмболий антикоагулянтами непрямого действия (показания, подбор доз, лабораторный мониторинг). Методические указания. М. 2004.
7. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: Триада-Х. 2003.
8. Copland M, Walker ID, Tait RC. Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation. Arch Intern Med. 2001; 161(17):2125-8.
9. Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Сравнение эффективности и безопасности длительной терапии варфарином и аценокумаролом у больных с мерцательной аритмией. Клиническая медицина 2005;(1):24-7.
10. Сычев Д.А., Кропачева Е.С., Игнатьев И.В. и др. Фармакогенетика непрямых антикоагулянтов: значение генотипа в повышении эффективности и безопасности терапии. Кардиология 2006;(7):72-8.
11. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.: Реафарм. 2004.
12. Taube J, Halsall D, Baglin T. Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. Blood. 2000;96(5):1816-9.
13. Yin T, Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 – Rationale and perspectives. Thromb Res. 2006;102(4):1345-9.
14. Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. и др. Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином. Росс кардиол журн 2004;(6):24-31.
15. Сычев Д. А. Значение фармакогенетических исследований системы биотрансформации и транспортеров для оптимизации фармакотерапии сердечно-сосудистыми лекарственными средствами (фармакокинетические, клинические и этнические аспекты). Автореф. ... докт. мед. наук. М., 2006.
16. Кондратьева Л.В. Применение оральных антикоагулянтов и антиагрегантов в терапии антифосфолипидного синдрома. Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2006.
17. Меграбян М.Ф. Тромботические осложнения при системной красной волчанке у детей: клиника, лечение и профилактика. Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2006.
18. Moridani M, Fu L, Selby R et al. Frequency of CYP2C9 polymorphisms affecting warfarin metabolism in a large anticoagulant clinic cohort. Clin Biochem. 2006;39(6):606-12.
19. Gage BF. Pharmacogenetics-Based Coumarin Therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006;37(5):467-73.
20. You JH, Chan FW, Wong RS, Cheng G. The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenetics-oriented management of warfarin therapy - a decision analysis. Thromb Haemost. 2004;92(3):590-7.
21. Gage BF, Eby CS. Pharmacogenetics and anticoagulant therapy. J Thromb Thrombolysis. 2003;16(1-2):73-8.
22. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. Blood. 2005;106:2329-2333
23. Tham LS, Goh BC, Nafziger A. et al. A warfarin-dosing model in Asians that uses single-nucleotide polymorphisms in vitamin K epoxide reductase complex and cytochrome P450 2C9 Clin Pharmacol Ther. 2006;80(4):346-55.
24. Wadelius M, Chen LY, Downes K et al. Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose. Pharmacogenomics. 2005;5:262-70.
25. Giacomini KM, Brett CM, Altman RB et al. The pharmacogenetics research network: from SNP discovery to clinical drug response. Clin Pharmacol Ther. 2007;81(3):328-45.
26. Peyvandi F, Spreafico M, Siboni SM et al. CYP2C9 genotypes and dose requirements during the induction phase of oral anticoagulant therapy. Clin Pharmacol Ther. 2004;75(3):198-203.
27. Moridani M, Fu L, Selby R, Yun F et al. Frequency of CYP2C9 polymorphisms affecting warfarin metabolism in a large anticoagulant clinic cohort. Clin Biochem. 2006;39(6):606-12.
28. Takahashi H, Wilkinson GR, Nutescu EA et al. Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans. Pharmacogenet Genomics. 2006;16(2):101-10.
29. Hillman MA, Wilke RA, Yale SH et al. A prospective, randomized pilot trial of model-based warfarin dose initiation using CYP2C9 genotype and clinical data. Clin Med Res. 2005;3(3):137-45.
30. Sullivan PW, Arant TW, Ellis SL, Ulrich H. The cost effectiveness of anticoagulation management services for patients with atrial fibrillation and at high risk of stroke in the US. Pharmacoeconomics. 2006;24(10):1021-33.
31. Sanderson S, Emery J, Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGEnet systematic review and meta-analysis. Genet Med. 2005;7(2):97-104.
32. Gulseth MP. Ximelagatran: an orally active direct thrombin inhibitor. Am J Health Syst Pharm. 2005;62(14):1451-67.
33. Приказ Минздрава РФ от 22 октября 2003 г. N 494 "О совершенствовании деятельности врачей - клинических фармакологов". www.pharmvestnik.ru/issues/0320/documents/0320_17.html