

УДК 615.273.07

## ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ДОЗИРОВАНИЯ ВАРФАРИНА В ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Е.В. Гаврисюк<sup>1</sup>, Д.А. Сычев<sup>2,3</sup>, Р.Е. Казаков<sup>1</sup>, А.В. Коссовская<sup>1</sup>, В.Ф. Маринин<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Научный центр экспертизы средств медицинского применения (127051, г. Москва, Петровский б-р, 8), <sup>2</sup> Российская медицинская академия последилового образования (125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1), <sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8)

**Ключевые слова:** антикоагулянты непрямого действия, международное нормализованное отношение, алгоритм Gage et al.

### EXPERIENCE IN THE USE OF PHARMACOGENETIC TESTING FOR PERSONALIZING WARFARIN DOSING IN OUTPATIENT CONDITIONS

E.V. Gavrisyuk<sup>1</sup>, D.A. Sychev<sup>2,3</sup>, R.E. Kazakov<sup>1</sup>, A.V. Kossovskaya<sup>1</sup>, V.F. Marinin<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Scientific Centre of expert evaluation of Medical Products (8 Pervomayskiy Ave. Moscow 127051 Russian Federation), <sup>2</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education (2/1 Barricadnaya St. Moscow 25993 Russian Federation), <sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (8-2 Trubetskaya St. Moscow 119991 Russian Federation)

**Background.** The purpose of the study - evaluation of the effectiveness of using a personalized approach to the use of warfarin with pharmacogenetic testing.

**Methods.** Open, prospective, non-randomized study of the efficacy of complex algorithm with indirect anticoagulants in patients with permanent atrial fibrillation in a clinic.

**Results.** The correlation coefficient between the calculated and selected dose of warfarin was 0.93. That mean that, the predictive value of the selected algorithm for calculating the initial dose of warfarin was very high.

**Conclusions.** implementation into the outpatient practice of complex algorithm of individual dose indirect anticoagulant warfarin, based on the results of pharmacogenetic testing Gage et al. algorithm contributes significantly increase to the quality of anticoagulation therapy, efficiency of individual dose of warfarin and increase the stability of the anticoagulant effect.

**Keywords:** anticoagulants of indirect impact, international normalized ratio, the Gage et al. algorithm.

Pacific Medical Journal, 2015, No. 1, p. 60–62.

Эффективная профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий остается актуальной, поскольку данное заболевание повышает риск ишемического инсульта в 3–5 раз и увеличивает смертность в 1,5–2 раза [3]. Препаратами выбора для профилактики тромбоэмболий у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий и высоким риском инсульта остаются антагонисты витамина К или антикоагулянты непрямого действия (АКНД), в частности, варфарин, а также т.н. «новые» оральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан). Эффективность варфарина для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий доказана в ряде крупномасштабных исследований [4]. Профилактическое применение варфарина у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в дозе, скорректированной по международному нормализованному отношению (МНО), снижает общую смертность на 25% [8, 9]. Кроме

того, варфарин и в настоящее время является наиболее экономически доступным оральным антикоагулянтом.

Однако применение варфарина в широкой практике ограничено по ряду причин, в том числе из-за риска развития кровотечений при гипокоагуляции на фоне терапии. В среднем, такие кровотечения на фоне приема варфарина развиваются с частотой 26%. При этом риск «больших кровотечений», т.е. приводящих к смерти или госпитализации, достигает 4% в год [6]. Также ограничивает назначение варфарина трудоемкость подбора индивидуальной дозы и необходимость регулярного контроля МНО.

Учитывая вышесказанное, важным аспектом при назначении варфарина служит эффективное сотрудничество между врачом и пациентом, в частности, обучение последнего навыкам контроля терапии, так как это значительно повышает эффективность лечения и снижает риск кровотечений [10, 11]. Помимо обучения пациентов немаловажным остается вопрос подбора индивидуальной дозы препарата. Данные зарубежных и российских исследований показали, что подбор начальной дозы варфарина на основе фармакогенетического тестирования значительно повышает безопасность лечения и сокращает сроки подбора индивидуальной дозы [1, 2, 5, 7]. Следует отметить, что работа с этим препаратом в поликлинических условиях обладает рядом особенностей, таких как прерывистый контакт пациента с врачом, трудности контроля выполнения рекомендаций, одновременное наблюдение пациента несколькими специалистами и пр. Все это создает барьеры для эффективной фармакотерапии. Таким образом, представляется оптимальным применение индивидуального подхода с учетом факторов риска «неадекватного» лекарственного ответа при условии наличия высокой приверженности пациентов к лечению, их обучение, что особенно актуально при применении АКНД в поликлинических условиях.

Целью исследования стала оценка эффективности использования персонализированного подхода к применению варфарина с использованием фармакогенетического тестирования в сочетании с методами, повышающими комплаенс, у российских пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в поликлинических условиях.

**Материал и методы.** В ходе открытого проспективного нерандомизированного исследования с «историческим» контролем произведена оценка комплексного

Гаврисюк Елена Васильевна – аспирант Центра клинической фармакологии НЦЭСМП; e-mail: dr.gavrisiuk@gmail.com

алгоритма работы с АКНД у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в условиях поликлиники. В основную (экспериментальную) группу вошли 40 человек с постоянной формой фибрилляции предсердий, имевших два и более баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>, не получавших АКНД на момент начала исследования. Подбор индивидуальной дозы варфарина и дальнейшее наблюдение за пациентами данной группы осуществлялось по комплексному алгоритму (табл.), который включал в себя:

- подбор индивидуальной дозы варфарина с учетом данных фармакогенетического тестирования по алгоритму Gage et al., представленному в виде интернет-калькулятора ([www.warfaringdosing.org](http://www.warfaringdosing.org)) [7];
- контроль уровня коагуляции портативным коагулометром на приеме у врача с последующим обучением его использования в домашних условиях;
- привитие пациентам навыков самоконтроля и первой медицинской помощи при развитии осложнений на фоне терапии варфарином с использованием методической литературы;
- активный контроль уровня знаний пациента и комплаенса в процессе лечения (анкетирование);
- активный контроль явок на этапе подбора дозы препарата с использованием регистра пациентов, получавших варфарин.

Пациентам основной группы назначался варфарин («Никомед», Дания) в начальной дозе, рассчитанной по алгоритму Gage et al., далее коррекция дозы осуществлялась по показателям МНО в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата. В основной группе также применялись методы, повышающие комплаенс: обучение навыкам самоконтроля,

экспресс-диагностика МНО, тестирование уровня знаний, степени мотивации к лечению и пр.

Контрольную группу сформировали 40 человек, получавшие варфарин в поликлинических условиях по стандартному алгоритму на момент проведения исследования. Анализ антикоагулянтной терапии здесь был проведен по данным медицинской документации (амбулаторные карты, выписные эпикризы стационаров, заключения врачей-консультантов).

Анализировались данные, полученные в течение 6 месяцев наблюдения. После подбора индивидуальной дозы варфарина измерение МНО выполнялось 1 раз в месяц, или по необходимости — при развитии эпизодов гипокоагуляций и/или кровотечений. Целевой диапазон МНО составил 2–3. Эпизодами чрезмерной гипокоагуляции считались все случаи превышения терапевтического диапазона. Определение МНО проводилось в образцах капиллярной крови на приборе CoaguChekXS (Roche, Швейцария). Фармакогенетическое тестирование выполняли на амплификаторе «Терцик ТП4-ПЦР01» («ДНК-Технология», Россия) методом полимеразной цепной реакции с оценкой полиморфизма длин рестриктных фрагментов ДНК.

Результаты анализировались методами непараметрической статистики (двусторонний критерий Фишера, метод Манна–Уитни).

**Результаты исследования.** Прежде всего нами было показано, что коэффициент корреляции между расчетной и подобранной дозой варфарина в основной группе составил 0,93. То есть, предсказательная ценность выбранного алгоритма расчета начальной дозы варфарина была очень высока.

Таблица

Алгоритм персонализированного подхода к применению АКНД в поликлинических условиях

До начала приема варфарина	1. Определение показаний/противопоказаний к приему варфарина. 2. Оформление медицинской документации, внесение в регистр пациентов, получающих варфарин. 3. Разъяснительная беседа, выдача методической литературы. 4. Согласие пациента на медицинское вмешательство. 5. Забор крови на генетическое исследование. 6. Определение исходного МНО портативным коагулометром.	
1-й день приема варфарина	Назначается расчетная доза по алгоритму Gage et al. (с учетом результатов фармакогенетического тестирования). Если расчетная доза менее 2,5 мг/сут., назначается двойная расчетная доза в течение 2 дней с последующим переходом на рекомендованную дозу под контролем МНО. Визит к врачу на 3-й день.	
2-й день	Прием варфарина в рекомендованной дозе	
3-й день	МНО < 2	прибавить ½ таблетки (1,25 мг), если носитель CYP2C9*2 или CYP2C9*3 – прибавить ¼ таблетки (0,625 мг). Контроль МНО на 5-й день
Контроль МНО портативным коагулометром на приеме врача / на дому	МНО = 2–3	Контроль МНО на 5-й день
	МНО > 3	Уменьшить дозу на ¼ таблетки (0,625 мг)
5-й день	МНО > 4	Пропуск приема 1 день. Далее уменьшить дозу на ½ таблетки (1,25 мг). Контроль МНО на 5-й день
	Действия по алгоритму 3-го дня. Если подбор индивидуальной дозы варфарина занимает более 5 дней и это не связано с нарушением рекомендаций врача, следует контролировать МНО каждый день	
Первый месяц лечения	Контроль МНО еженедельно после подбора индивидуальной дозы в течение месяца от начала лечения	
Далее	Через месяц после подбора индивидуальной дозы варфарина протестировать на определение уровня знаний пациента и уровень комплаенса. При низких результатах провести дополнительную беседу, осуществлять дополнительный внеплановый контроль МНО. При удовлетворительных результатах теста – контроль МНО ежемесячно.	

При применении варфарина целевое МНО было достигнуто в 100 % наблюдений в основной группе, тогда как в группе контроля целевой уровень коагуляции достигнут в 40 % случаев (16 человек), при этом у 9 пациентов в группе подбор индивидуальной дозы был выполнен в стационарных условиях.

В основной группе эпизоды гипокоагуляции (МНО > 3) через месяц лечения встречались в 6,5 раза реже, чем в контроле. При этом они не привели к развитию кровотечений, и после коррекции дозы были отмечены стабильные целевые значения МНО. Показатель «время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне» в основной группе составил 79 %, тогда как в группе контроля – 32 %. То есть применение комплексного алгоритма повышало стабильность уровня коагуляции на фоне лечения и процент нахождения МНО в терапевтическом диапазоне на 47 %.

В основной группе за весь период наблюдения у всех пациентов проводился регулярный ежемесячный контроль МНО. Следует отметить, что явка для ежемесячного контроля уровня коагуляции осуществлялась пациентами самостоятельно, без предварительного звонка врача. В группе контроля ежемесячно проходили проверку 8 % пациентов (3 человека), вообще не осуществляли контроль МНО – 5 % пациентов (2 человека). Остальные пациенты контролировали МНО с различной частотой.

При применении комплексного алгоритма работы с АКНД в основной группе отсутствовали эпизоды кровотечений, частота «больших» кровотечений в контроле составила 13 %. Тромбоэмболии на фоне приема варфарина в основной группе не регистрировались, в контрольной группе их частота достигла 15 %.

**Обсуждение полученных данных.** Таким образом, при использовании стандартного алгоритма подбора варфарина в поликлинических условиях целевые значения МНО были достигнуты в 40 % случаев, т.е. меньше, чем в половине наблюдений. Это значит, что 60 % пациентов группы контроля принимали неэффективную дозу препарата. В целом следует отметить, что данная группа отличалась низким уровнем контроля МНО (35 % пациентов). Именно это являлось основным фактором риска кровотечений на фоне терапии варфарином в поликлинических условиях. Не было зарегистрировано ни одного случая «малых кровотечений» при наличии «больших кровотечений». Скорее всего «малые кровотечения» просто не были зафиксированы в медицинской документации или пациенты не обращались к врачу в виду того, что не придавали должного значения соответствующим симптомам, так как не располагали необходимыми знаниями.

В основной группе эпизодов «больших кровотечений» не было, зафиксировано всего 5 случаев «малых кровотечений». Следует отметить, что регулярные визиты к врачу в период подбора дозы, целевой опрос на приеме, информирование пациентов о возможных осложнениях лечения позволили выявить и зафиксировать даже самые незначительные случаи кровоточивости.

Полученные результаты позволяют предположить, что с целью повышения качества и эффективности применения АКНД варфарина в поликлинической практике следует использовать комплексный персонализированный алгоритм, сочетающий методы, повышающие комплаенс и подбор индивидуальной дозы на основе фармакогенетического тестирования по формуле Gage et al.

#### Литература

1. Антонов И.М., Аристов Е.Г., Сычев Д.А. [и др.] Антикоагулянтные клиники: зарубежный опыт и перспективы для Российского здравоохранения // Креативная кардиология. 2010. № 1. С. 35–41.
2. Клиническая фармакогенетика / Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукек В.Г. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 50 с.
3. Conen D., Osswald S., Albert C. Epidemiology of atrium fibrillation. // Swiss Medical Weekly. 2009. Vol. 139. P. 346–352.
4. Ederhy S, Cohen A. Optimising stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation // Expert Opin. Pharmacother. 2006. Vol. 7, No. 15. P. 2079–2094.
5. Epstein R.S., Moyer T.P., Aubert R.E. [et al.] Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study) // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. Vol. 55, No. 25. P. 2804–2812.
6. Fihn S.D., McDommel M., Matin D. [et al.] Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group // Ann. Intern. Med. 1993. Vol. 118. No. 7. P. 511–520.
7. Gage B.F., Eby C.S. Pharmacogenetics and anticoagulant therapy // J. Thromb. Thrombolysis. 2003. Vol. 16, No. 1–2. P. 73–78.
8. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis antithrombotic therapy to prevent stroke in patient who have non-valvular atrial fibrillation // Ann. Intern. Med. 2007. Vol. 146. P. 857–867.
9. Hylek E.M., Chang Y., Jensvold N. [et al.] Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation // N. Eng. J. Med. 2003. Vol. 349. P. 1019–1026.
10. Radaelli F., Paggi S., Terruzzi V. [et al.] Management of warfarin associated coagulopathy in patients with acute gastrointestinal bleeding: A cross-sectional physician survey of current practice // Ann. Pharmacother. 2010. Vol. 44, No. 7–8. P. 1152–1157.
11. Winans A.R., Rudd K.M., Triller D. Assessing anticoagulation knowledge in patients new to warfarin therapy // Ann. Pharmacother. 2010. Vol. 44, No. 7–8. P. 1152–1157.

Поступила в редакцию 23.12.2014.

#### Опыт использования фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина в поликлинических условиях

Е.В. Гаврисюк<sup>1</sup>, Д.А. Сычев<sup>2,3</sup>, Р.Е. Казаков<sup>1</sup>, А.В. Коссовская<sup>1</sup>, В.Ф. Маринин<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Научный центр экспертизы средств медицинского применения (127051, г. Москва, Петровский б-р, 8), <sup>2</sup> Российская медицинская академия последипломного образования (125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1), <sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8)

**Резюме.** Внедрение в поликлиническую практику комплексного алгоритма подбора индивидуальной дозы непрямого антикоагулянта варфарина, основанного на результатах фармакогенетического тестирования по алгоритму Gage et al., сочетающего методы, влияющие на комплаенс, способствует значительному повышению качества антикоагулянтной терапии, эффективности подбора индивидуальной дозы варфарина и повышению стабильности антикоагулянтного эффекта у лиц с постоянной формой фибрилляции предсердий.

**Ключевые слова:** антикоагулянты непрямого действия, международное нормализованное отношение, алгоритм Gage et al.