

Снежицкий В.А.<sup>1</sup>, Матюкевич М.Ч.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

<sup>2</sup> Гродненская городская поликлиника № 1, Гродно, Беларусь

Snezhitskiy V.<sup>1</sup>, Matsiukevich M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

<sup>2</sup> 1<sup>st</sup> Grodno Polyclinic, Grodno, Belarus

# Практические аспекты фармакогенетики варфарина

Practical aspects of warfarin pharmacogenetics

---

## Резюме

В данном обзоре оценены преимущества клинической фармакогенетики в терапии варфарином перед традиционным подходом к подбору эффективной и безопасной дозы препарата. Сформулирован вопрос о практической значимости и перспективах фармакогенетического метода в свете последних данных о значительном превосходстве новых оральных антикоагулянтов (НОАК) перед варфарином и возрастающей приверженности клиницистов к НОАК в мировой анти тромботической практике.

**Ключевые слова:** варфарин, фармакогенетика, новые оральные антикоагулянты.

---

## Abstract

In this review, there are assessed the advantages of warfarin pharmacogenetics algorithms before the standard dosing regimen. The question of practical significance of warfarin pharmacogenetics is formulated in the light of the recent data about significant superiority of new oral anticoagulants (NOACs) to warfarin and the increasing adherence of clinicians to the NOACs in the world antithrombotic practice.

**Keywords:** warfarin, pharmacogenetics, new oral anticoagulants.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Варфарин – широко применяемый представитель оральных антикоагулянтов группы антагонистов витамина К. Он эффективен в предотвращении тромбозомболических осложнений и применяется в комплексной терапии при фибрилляции предсердий (ФП), после операции протезирования сердечных клапанов, рецидивирующего инсульта, повторного инфаркта миокарда, тромбоза глубоких вен нижних конечностей, при профилактике артериального и венозного тромбообразования [1–4]. Однако его использование ограничено широкими индивидуальными вариациями в дозировках необходимых для достижения оптимального эффекта, узким терапевтическим окном, а значит высоким риском воз-

никновения серьезных геморрагических осложнений. Эффективность и безопасность дозировки варфарина зависит более чем от 20 факторов, таких как: пол, возраст, рост, вес, диета, прием витамина К, сопутствующая патология, этническая принадлежность, генотип и др. [4–7].

Генотип является главным определяющим фактором необходимой дозы препарата, а также влияет на риск развития гипокоагуляции и возникновения кровотечения у каждого пациента индивидуально, особенно в период инициации [2]. Следовательно, важной частью персонализированной медицины является фармакогенетика или использование генетической информации в индивидуальном подходе к лечению пациента с целью получения максимального терапевтического эффекта и минимализации побочных реакций на препарат [1, 5, 8, 9].

## ■ ВАРФАРИН

### Фармакогенетика и фармакогеномика

Варфарин состоит из рацемической смеси S- и R-энантиомеров. Антикоагулянтный эффект варфарина осуществляется преимущественно S-формой. Метаболизируется S-варфарин цитохромом P450 (CYP)2C9. Немутантный тип аллеля CYP2C9\*1 ассоциирован с нормальной активностью фермента, тогда как известны два наиболее значимых однонуклеотидных полиморфных варианта аллелей (SNPs): \*2 (420C>T, экзон 3) и \*3 (1075A>C, экзон 7). Оба *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали снижение клиренса S-варфарина и накопление его в организме, причем вариант \*3 в большей степени. Варианты аллелей CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 обладают активностью всего 12% и 5% от немутантного аллеля CYP2C9\*1 и обуславливают снижение ферментативной активности на 30% и 80% соответственно [6, 10–12]. Таким образом, различия в периоде полувыведения препарата и, соответственно, выраженности антикоагулянтного эффекта у разных пациентов зависят от наличия в их генотипе полиморфизмов CYP2C9, снижающих его активность [4, 6, 7, 10, 12–14]. Следовательно, чувствительность к варфарину повышается у пациентов, являющихся носителями одного из вариантов аллелей \*2 или \*3, что говорит о потребности в более низких дозировках либо о повышенном риске возникновения кровотечений. Однако было обнаружено, что данная информация не дает полной свободы в определении эффективной и безопасной дозы варфарина [10, 15].

В 2004 году две группы исследователей независимо друг от друга открыли ген, кодирующий активность фермента VKOR, локализующийся на 16 хромосоме. Известно, что варфарин оказывает свой эффект, влияя на метаболизм витамина К, конкурентно ингибируя субъединицу 1 фермента витамин К 2,3-эпоксидредуктазы (VKORC1), который восстанавливает витамин К из его окисленной формы. Это истощает запасы витамина К, снижая активность фермента гамма-глутамин-карбоксилазы и синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови [2, 6, 12, 14, 16, 17].

В исследовании Rieder и соавторов [18] генофонда кавказской национальности на 186 представителях Кавказа было обнаружено 10 сходных одионуклеотидных полиморфизмов (SNPs) VKORC1 (частота >5%). Основываясь на неравновесном сцеплении между данными SNPs, Rieder выделил 9 VKORC1 гаплотипов. В группу А были отнесены гаплотипы H1 и H2, ассоциированные с потребностью в более низких

дозах препарата; в группу G были отнесены гаплотипы H7, H8 и H9, ассоциированные с потребностью в более высоких дозах варфарина для достижения оптимального терапевтического эффекта, независимо от CYP2C9\*2/\*3 статуса.

Таким образом, были определены 3 VKORC1 гаплотипа у независимой когорты представителей кавказской национальности с установленными терапевтическими дозировками варфарина и значимыми различиями между ними: наиболее низкие дозы у пациентов с гаплотипом AA, средние у AG и самые высокие у GG. В европейских исследованиях обнаружено, что гомозиготы по варианту AA VKORC1 ассоциированы как с более коротким периодом достижения целевого МНО, так и с более частыми случаями бессимптомного повышения МНО выше 5 в течение первого месяца приема препарата [2].

Пациенты, являющиеся медленными метаболиторами (CYP2C9\*3/\*3) и высокочувствительными к варфарину (VKORC1-1639AA) нуждаются в терапевтических дозах варфарина в диапазоне от 0,5–2,0 мг/день, тогда как пациентам с немутантным генотипом CYP2C9\*1/\*1, VKORC1-1639GG, требуется от 5–7 мг/день. Стоит обозначить, что влияние полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1 на поддерживающую дозу варфарина независимо и аддитивно, но не синергично (т.е. наличие полиморфизмов в обоих генах имеет больший эффект на дозу препарата, нежели по отдельности, но не имеет строгой арифметической зависимости) [14, 15]. Несинонимичные мутации VKORC1 также имеют отношение к феномену кумариновой устойчивости, редкое явление, когда пациент либо принимает очень большие дозы варфарина для достижения целевых значений МНО, либо не достигает их совсем [2, 5, 6, 12].

Исследователи обнаружили взаимосвязь между VKORC1 гаплотипами, CYP2C9\*2, \*3 SNPs и средней терапевтической дозой варфарина в разных популяциях. Этнические особенности распределения полиморфизмов для VKORC1 и CYP2C9 частично объясняют этнические особенности чувствительности к варфарину [2, 14].

### **Фармакогенетические алгоритмы по подбору эффективной дозы варфарина. Внедрение в клиническую практику**

Несмотря на то что большинство пациентов успешно принимают варфарин, около 10% европейцев и гораздо большее число пациентов других этнических групп нуждаются в необычайно низких дозах препарата. Принимая стандартные дозы, эти пациенты могут быстро достигнуть высоких показателей МНО, что грозит возникновением серьезнейшего кровотечения [5, 12]. Применение целенаправленной индивидуализированной медикаментозной терапии позволит создать более эффективный подход в лечении, тем самым сводя к минимуму случаи терапевтических неудач [17, 19]. Увеличенная эффективность использования лекарственного средства может привести к улучшению отдаленных результатов лечения пациентов и снижению затрат на лечение, связанное с побочными явлениями [20]. Соотношение риск/польза варфарина зависит от продолжительности периода, в котором МНО находится в пределах целевых значений, т.е. продолжительность поддержания МНО в пределах терапевтического окна является критерием оценки качества терапии варфарином [21, 22].

Группа исследователей сформировала Международный консорциум по фармакогенетике варфарина (IWPC) [23] с целью разработать наиболее точный фармакогенетический (PGx) алгоритм дозирования, основанный на клинических и фармакогенетических данных исследуемой (4,043 пациента) и контрольной когорты (1,009 пациента), из разных стран и континентов, чей расовый состав включал 55% белокожих пациентов, 30% азиатов, 9% темнокожих и 6% представителей смешения рас. IWPC PGx-алгоритм учитывает возраст, рост, вес, наличие VKORC1-1639A и CYP2C9\*2/\*3 генотипов, расу (азиатская или африканская), прием ферментсодержащих препаратов, прием амиодарона, и в результате было обосновано 47% и 43% вариабельности дозы в исследуемой и контрольной выборках соответственно [6].

Для распространения и внедрения PGx-алгоритма генотипирования и дозирования варфарина Gage [24] совместно с коллегами разработал некоммерческий веб-сайт: [www.WarfarinDosing.org](http://www.WarfarinDosing.org). Клиницисты могут рассчитать примерную терапевтическую дозу варфарина для пациента, имея его клинические и демографические данные, или более точную дозу, если возможно исследовать CYP2C9\*2/\*3 и VKORC1-1639A генотипы. Учет показателей МНО пациента, полученных на начальном этапе приема варфарина повышает точность PGx-алгоритма дозирования [2, 6, 12].

Наиболее крупное исследование CoumaGen-II [25] об эффективности подбора дозы варфарина методом фармакогенетического тестирования было опубликовано в 2012 г., в котором было проведено 2 сравнения: (1) два фармакогенетических алгоритма между собой (одноступенчатый модифицированный IWPC (PG-1) алгоритм и трехступенчатый IWPC алгоритм с корректировкой дозы (PG-2)); (2) клиническая эффективность фармакогенетических методов в сравнении с подбором дозы на основании существующих протоколов без генотипирования. Оценивалось процентное соотношение периодов нахождения МНО в пределах целевых значений МНО через 1 и 3 месяца. Не было выявлено никаких значимых различий между двумя алгоритмами фармакогенетического тестирования, тогда показатели всех пациентов, прошедших фармакогенетическое тестирование, сравнили с показателями пациентов, получавших препарат согласно существующим протоколам. Результаты в группах PG 1,2 были лучше, чем в параллельной когорте (процент времени нахождения за пределами целевых значений МНО 31% против 42% через месяц и 30% против 42% через три месяца; процент времени нахождения в пределах терапевтических значений 69% против 58% и 71% против 59%, соответственно для всех показателей  $p < 0,001$ ). Также наблюдались различия в частоте развития серьезных кровотечений за период 90 дней: 4,5% в PG 1, 2 группах и 9,4% в контрольной группе. Данные этого исследования содержат информацию о потенциальной значимости фармакогенетических методов подбора дозы варфарина.

Однако генотип определяет только до 50% вариабельности дозы препарата, остальное влияние оказывают клинические факторы. Когда встал вопрос о целесообразности и экономической эффективности развития и внедрения фармакогенетики в общеклиническую практику, в 2013 г. было проведено два крупных рандомизированных контролируемых исследования: European Pharmacogenetics of Anticoagulant

Therapy (EU-PACT) и Clarification of Optimal Anticoagulation through Genetics (GOAG) для оценки превосходства генотипирования перед методом подбора дозы на основании клинических факторов. За критерий эффективности было принято считать продолжительность нахождения показателя МНО в пределах целевых значений.

В исследовании EU-PACT [26] 455 пациентов были разделены на группы, в I группе варфарин принимали с учетом их генотипа, доза варфарина была отрегулирована при помощи фармакогенетического IWPC алгоритма в течение первых 5 дней, а во II группе пользовались стандартной схемой подбора доз, с определением целевого уровня МНО в течение первых 3 дней. После периода инициации дозировки были отрегулированы общепринятой в клинической практике схемой и прием препарата продолжался еще 12 недель. МНО у пациентов в первой группе значительно дольше находилось в пределах целевых значений (67% против 60%, соответственно  $p < 0,001$ ), значимые различия наблюдались уже через 4 недели (55% против 46%,  $p < 0,001$ ); значительно быстрее были достигнуты целевые показатели МНО (в среднем 21 день против 29 дней, соответственно  $p < 0,001$ ), и меньше случаев бессимптомной гипокоагуляции на фоне приема варфарина (27% против 37% соответственно). Подход применения генотипирования увеличивает процент времени нахождения МНО в пределах целевых значений, а значит и эффективность терапии.

В исследовании GOAG [27] участвовали 1015 пациентов, в I группе дозирование варфарина рассчитывалось на основании фармакогенетического алгоритма с учетом клинических факторов, а во II группе расчет дозы производился, учитывая только клинические факторы. В отличие от EU-PACT, в данном исследовании не было выявлено преимущества генотипирования перед клиническим методом за 4-недельный период. Через 4 недели в I группе время нахождения МНО в пределах целевых значений составило 45,2% и 45,4% во II группе ( $p = 0,91$ ); Общее количество всех случаев достижения МНО  $> 4$ , опасных кровотечений и тромбоэмболических осложнений были сопоставимы в обеих группах (20% против 21%), однако при более детальном рассмотрении, число случаев развития кровотечения в группе генотипирования и клинической группе за 4-недельный период 4 против 10 соответственно ( $p = 0,13$ ). Тем не менее у представителей афроамериканцев, распределенных в I группу, не были достигнуты такие высокие показатели, как у афроамериканцев во II группе 35% и 44% соответственно ( $p = 0,01$ ). Афроамериканцы составили 27% выборки против 1% в исследовании EU-PACT. С тех пор были проведены исследования, сделавшие акцент на определении генетических предикторов чувствительности афроамериканцев к варфарину, т.е. генетические факторы, которые оказывают значительное влияние на чувствительность к варфарину у европейцев (CYP2C9\*2/\*3) малозначимы для афроамериканцев и для представителей других рас.

Рассмотрим значимые отличия между этими исследованиями. В исследовании EU-PACT контрольная группа принимала стандартную дозу варфарина, в отличие от контрольной группы GOAG, где доза различалась в зависимости от клинических особенностей, а также приема сопутствующих препаратов, влияющих на метаболизм варфарина. Ранее IWPC уже сообщалось, что учет клинических факторов в начале

терапии, в сравнении с началом приема стандартной дозы, более эффективен, а совместно с уточнением генотипа (фармакогенетический алгоритм) повышает прогностическую точность. Первое исследование ставило целью выяснить, что использование фармакогенетического алгоритма лучше, чем применение стандартной схемы дозирования. Тем не менее показатели нахождения МНО в пределах целевых значений в первом и втором исследовании совпали и через 4 недели составили порядка 45%. Возможно значимые отличия могли бы появиться между группами в GOAG, если бы прием препарата также продолжался в течение 12 недель. Итак, два мощных рандомизированных контролируемых исследования не проясняют клиническую перспективу и значимость фармакогенетических алгоритмов подбора дозы варфарина, в то время как проведение исследований затруднено в экономическом аспекте, т.к. сложно возместить потраченные средства при неблагоприятных исходах [2, 8, 27].

Применение фармакогенетического алгоритма для расчета необходимой дозы варфарина не дает возможности отказаться от регулярного контроля показателей МНО, т.к. у пациентов даже с установленной безопасной дозой варфарина остается проблема продолжительности нахождения МНО в пределах целевых значений, в среднем этот период составляет не более 40–60% от общего периода приема препарата. Поэтому в период инициации и в промежутки времени, когда МНО выходит за пределы целевых значений, пациенты особенно подвержены риску возникновения тромбоэмболических осложнений или опасных кровотечений [28]. Тогда как проспективные исследования [9, 29, 30] продемонстрировали первостепенное влияние генотипа на определение эффективной и безопасной дозы варфарина, они не смогли продемонстрировать улучшения контроля антикоагуляции [28]. Применение фармакогенетического тестирования для определения эффективной и безопасной дозы препарата может помочь в снижении риска развития гипокоагуляции, однако его роль в улучшении антикоагулянтного контроля и улучшении клинических исходов у пациентов, длительно принимающих варфарин, остается доказывать [2].

Несовершенство алгоритмов вычисления дозировки варфарина заключается в том, что некоторые SNPs оказывают влияние на величину необходимой дозы варфарина только в этнических и расовых группах, где встречаются с большой частотой. Так, CYP2C9\*2 и \*3 обнаружены почти во всех основных расовых группах, но с различной частотой распределения [15].

Исследования Genome Wide Association (GWA) подтвердили значительное влияние CYP2C9\*2 и \*3 на чувствительность к варфарину для европейской популяции, где полиморфизмы CYP2C9 и VKORC1 на 30–40% определяют вариабельность эффективной дозы варфарина, однако гораздо ниже в других этнических группах [8]. Распределение CYP2C9\*2 и \*3 у южно- и восточноазиатского населения значительно отличается от европейского, так у китайцев и японцев вариант CYP2C9\*2 не встречается совсем (0%) [4, 6, 7, 10, 31, 32], у индийцев до 4,35% [31], у представителей кавказской национальности с частотой 8–20%; вариант CYP2C9\*3 встречается с частотой приблизительно 3–4% у китайцев, 0,7% у японцев, 8–18% у индийцев и 6–10% у представителей

кавказской национальности [4, 10, 19]. Оба аллеля CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 в азиатской и африканской популяциях встречаются гораздо реже, значит и влияние их на вариабельность дозы варфарина гораздо слабее, нежели в европейской популяции [10].

Несмотря на большое количество работ, показывающих важную роль аллелей CYP2C9\*2 и \*3, есть исследования о других, более редких вариантах аллелей CYP2C9, которые также снижают активность фермента. Наиболее изученными из них являются: CYP2C9\*5, \*6, \*8, \*11 и \*13. Данные варианты аллелей гораздо чаще встречаются в странах Африки и почти не встречаются в Азии [2, 5, 12, 15].

Различия в частоте распределения гаплотипов VKORC1 между этническими группами также были исследованы. Так, у пациентов из Юго-Восточной Азии обнаружено, что гаплотип H1 встречается до 85–87% у китайцев и только у 12–14% индийцев. Для контраста приведем данные о том, что гаплотипы H7, H8 или H9 встречаются только у 7–9% китайцев и у 82–86% индийцев [16, 33]. Среди населения Кавказа гомозиготный вариант AA найден с наименьшей частотой, а варианты AG и GG составляют большинство (14,2%; 46,7%; 39,1% соответственно), что говорит об их повышенной устойчивости к варфарину [5, 12, 15, 34]. У африканцев встречаемость низкофункциональных аллелей G-1639A/C1173T значительно ниже, чем у европейцев, а также имеются различия в полиморфизме VKORC1. Наличие в генотипе полиморфизмов G-1639A или C1173T определяют эффективную дозу варфарина как у африканцев, так и у афроамериканцев, однако степень вариабельности дозы варфарина в этих группах значительно ниже (5–10%) в сравнении с европейцами (20–30%), отчасти потому, что оба однонуклеотидных полиморфизма встречаются у африканцев реже [5, 6]. Знания о том, что наличие SNPs VKORC1 коррелирует с чувствительностью и резистентностью к варфарину, объясняют, почему у пациентов азиатского происхождения, где частота встречаемости мутантных аллелей достигает 90%, средняя терапевтическая доза варфарина ниже, чем у европейцев. У пациентов европейского происхождения мутантные аллели встречаются со средней частотой 40%. У африканцев наиболее низкая частота встречаемости мутантных аллелей, около 10% и, следовательно, наиболее высокие средние дозы в популяции [4, 10, 12, 15].

Несмотря на то что Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC) составил рекомендации о том, что для подбора дозы варфарина методом фармакогенетического алгоритма следует использовать алгоритмы, разработанные либо Gage и соавторами, либо IWPC, предыдущие результаты исследований говорят о том, что приведенные алгоритмы не рекомендуется применять в других этнических группах, чей генофонд отличается от европейской популяции [2]. Исходя из данных о том, что предикторы вариабельности дозы варфарина различны между расами, выдвигается мнение: алгоритмы должны быть разделены по расовому признаку, а не создаваться с поправкой на расу [28, 35].

### **Новые оральные антикоагулянты (НОАК)**

Последние 60 лет варфарин был единственным препаратом, применяемым для профилактики инсульта и системного тромбоза у пациентов с клапанной и неклапанной формами ФП [36, 37]. Однако

последние несколько лет 4 представителя НОАК, не антагонисты витамина К, по эффективности превосходили показатели варфарина в предотвращении возникновения инсульта и системного тромбоэмболизма у пациентов с ФП. В метаанализе НОАК продемонстрировали снижение уровня возникновения системного тромбоэмболизма на 19% (0,0001), геморрагического инсульта на 51% (0,0001), внутримозгового кровоизлияния на 52% (0,0001) и смертность от других причин на 10% (0,0003). Согласно последним данным, риск возникновения внутримозгового кровоизлияния составляет 0,70–0,85% на 100 пациентов в год при приеме варфарина, это почти вдвое больше, чем при приеме НОАК. НОАК имеют абсолютное преимущество в предотвращении внутримозгового кровоизлияния, снижая риск его возникновения до индивидуальных значений, так дабигатран в дозировке 150 мг достоверно лучше снижает риск смерти от сердечно-сосудистых причин перед варфарином, тогда как апиксабан и эдоксабан снижают смертность от общих причин [36].

Говоря об «идеальных» антикоагулянтах, они должны иметь пероральный способ приема, стандартную схему дозирования, быстрое начало действия, предсказуемые фармакокинетику и фармакодинамику, широкое терапевтическое окно, отсутствие необходимости в частом лабораторном контроле показателей свертывающей системы крови, иметь безопасный и эффективный антидот и быть финансово доступными для широких слоев населения [38]. И здесь НОАК по многим пунктам подходят под критерии «идеальных» антикоагулянтов. В сравнении с варфарином это независимость от времени нахождения в терапевтическом диапазоне (TTR), отсутствие необходимости регулярного контроля показателей свертывающей системы крови. В некоторых странах Европы, например, Италии, НОАК назначаются пациентам, у которых определяется предрасположенность к низкому показателю TTR. Пациенты с показателем по шкале  $SAME-TT_2R_2 > 2$ , определяемым перед началом терапии, находятся в зоне повышенного риска снижения показателя TTR при приеме варфарина, поэтому терапию целесообразнее начинать с НОАК [36]. Вдобавок к этому представители НОАК имеют более низкое препарат-препарат и препарат-пища взаимодействие, это может быть значимым улучшением качества жизни пациента. Прием НОАК перед хирургическим вмешательством не требует применения гепаринового моста, его прием должен быть отменен перед процедурой и может быть возобновлен уже через несколько часов после процедуры [36, 38]. Еще одно преимущество НОАК – это наличие специфического антидота. Идаруцизумаб, обладающий сродством к дабигатрану в 350 раз большим, чем дабигатран к тромбину, нейтрализует антикоагулянтный эффект дабигатрана в течение нескольких минут и уже прошел клинические испытания в США и Европе [36, 37].

В мировой антитромботической практике по достоинству оценили возможности и перспективы НОАК, что отражено в последних промежуточных результатах второй фазы исследования GLORIA-AF (Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation) [39] – всемирная проспективная программа анализа новых методов и тенденций в антитромботической терапии у пациентов с впервые выявленной неклапанной формой ФП, с целью снижения

риска возникновения тромбоэмболических осложнений. Данное исследование включает в себя 3 фазы мировой антитромботической практики:

1. Информация об антитромботической терапии до появления НОАК, когда основными препаратами были антиагреганты и антагонисты витамина К.
2. В каждом регионе началась с появлением первого представителя НОАК – дабигатрана.
3. Завершится, когда накопится достаточно данных для оценки клинических результатов пациентов, получавших НОАК в сравнении с пациентами, принимавшими антагонисты витамина К в каждом регионе.

Во II фазе GLORIA-AF приняли участие 15 092 пациента, со следующим количественным распределением по регионам: Европа – 7108 (47,1%); Северная Америка – 3403 (22,5%); Азия – 3071 (20,3%); Южная Америка – 913 (6,0%) и Африка/Средняя Азия – 597 (4,0%) пациентов. Оценка риска тромбоэмболических осложнений и риска возникновения кровотечения у пациентов проводилась согласно шкалам CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (средний показатель 3,2 балла), CHADS<sub>2</sub> (среднее количество баллов 2, большая часть пациентов (57,8%) набрала >2 баллов) и HAS-BLED (в среднем 1 балл, большинство пациентов (79,0%) набрали <3 баллов).

Региональные особенности антитромботической терапии: в Европе большинство пациентов с впервые выявленной неклапанной формой ФП (52,3%) принимали НОАК, 37,8% принимали препараты антагонисты витамина К, 6,0% получали антиагреганты и 3,8% не получали никакой антитромботической терапии. Аналогично в Северной Америке НОАК назначались в 52,1% случаев, антагонисты витамина К получали 26,2%, 14,0% получали антиагреганты и 7,5% не получали никакой антитромботической терапии. В Азии 27,5% получали антагонисты витамина К и 27,7% НОАК, 25,0% получали антиагрегантную терапию и 19,8% не получали антитромботической терапии. Таким образом, в первые годы появления дабигатрана, а затем и других представителей НОАК, наблюдалась тенденция к повышению частоты назначения и приверженности к НОАК во всех исследуемых регионах, кроме Азии. Следует отметить, что в фазе 1 GLORIA-AF, когда еще не были доступны НОАК, всего 64% пациентов принимали оральные антикоагулянты, в сравнении с фазой 2 данной программы, когда уже до 80% пациентов принимают оральные антикоагулянты и большинство группы НОАК.

Итак, фаза 2 GLORIA-AF демонстрирует возрастающую приверженность клиницистов к назначению препаратов НОАК пациентам с впервые выявленной неклапанной формой ФП, особенно в Европе и Северной Америке.

В настоящее время в клинической практике большинство пациентов продолжают принимать варфарин, т.к. в отношении самой теории перехода к НОАК, пока недостаточно исследований, доказывающих безопасный переход от варфарина к НОАК. Согласно некоторым данным дабигатран, ривароксабан и апиксабан не показали достоверно значимого преимущества в конечных результатах у пациентов, предварительно находившихся на варфаринотерапии, тогда как положительный эффект эдоксабана наблюдался только у пациентов, не принимавших ранее варфарин. Поэтому несмотря на преимущества НОАК,

политика информирования врачами пациентов, принимающих варфарин, об осложнениях терапии варфарином и о преимуществах НОАК должна проводиться, учитывая генофонд, например, для азиатской популяции, обладающей повышенной чувствительностью к варфарину при лабильности показателей МНО и сложностью поддержания его в пределах целевых значений, для пациентов, имеющих повышенные риски возникновения геморрагических осложнений: почечная дисфункция, геморрагический инсульт и внутричерепное кровоизлияние в анамнезе, когда будет целесообразно рассмотреть переход от варфарина к НОАК. Особое внимание уделяется пациентам с дисфункцией почек, у которых скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижена до 30 мл/мин, эти пациенты имеют повышенный риск ухудшения почечной функции, что может стать причиной отмены препаратов НОАК и для таких пациентов, при переходе на НОАК, необходимо измерять показатели СКФ 3–4 раза в год [6, 36]. Из этого следует, что проводить переход от варфарина к НОАК следует осторожно, оценив соотношение риск/польза для пациента индивидуально, особенно у пациентов с почечной дисфункцией или стабильными показателями МНО [36].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Варфарин – это препарат, который при обоснованном назначении и строгом контроле позволяет существенно снизить заболеваемость и смертность от тромбоэмболических осложнений. Несмотря на это, начальный этап варфаринотерапии сопровождается высокой вариабельностью чувствительности среди пациентов и изменчивостью в достижении и поддержании терапевтических значений МНО, а значит повышенным риском возникновения серьезных геморрагических осложнений. Проведено множество исследований для определения наиболее значимых клинических факторов, оказывающих влияние на индивидуальную чувствительность пациентов к варфарину. На сегодняшний день известно, что определение генотипа по CYP2C9 и VKORC1 вместе с такими клиническими факторами как возраст, ИМТ, площадь поверхности тела, сопутствующая лекарственная терапия, диета, этническая принадлежность и другие могут обосновать до 50% вариабельности поддерживающей дозы препарата. Эффективность варфаринотерапии характеризуется продолжительностью нахождения МНО в пределах целевых значений, но, т.к. необходимая поддерживающая доза может десятикратно различаться у разных пациентов, здесь не может иметь места прием фиксированной дозы. Для этого были разработаны специальные фармакогенетические алгоритмы, учитывающие наиболее прогностически значимые факторы, влияющие на величину эффективной и безопасной дозы варфарина. Одним из самых широко распространенных и эффективных алгоритмов можно воспользоваться на сайте [www.WarfarinDosing.org](http://www.WarfarinDosing.org). Итак, варфарин является, пока одним из наиболее изученных с точки зрения фармакогенетики препаратом. Однако уже появились новые оральные антикоагулянты, близкие к «идеальным», превосходящие по многим клиническим показателям и исходам варфарин, значительно облегчающие антикоагулянтную терапию как для клинициста, с точки зрения подбора безопасной эффективной дозировки, так и для пациента, делая его более независимым от частых

лабораторных исследований и диеты, не оказывая отрицательного влияния на качество жизни. Такое необходимое решение проблемы для пациентов с повышенной чувствительностью либо с резистентностью к варфарину, а также для пациентов с лабильными показателями МНО. Единственный барьер на пути широкомасштабного внедрения новых оральных антикоагулянтов – это финансовый аспект. Для решения этого вопроса необходимо провести ряд исследований, сопоставив стоимость проведения фармакогенетического тестирования, затраты на оснащение необходимым оборудованием для его проведения, регулярный лабораторный контроль, имеющийся риск развития осложнений и затраты на их лечение при приеме варфарина со стоимостью терапии НОАК и более низким (на уровне индивидуальных значений) риском развития осложнений.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Glurich I. (2010) Understanding the Pharmacogenetic approach to warfarin dosing. *Heart Failure Reviews*, vol. 15, no 3, pp. 239–248.
2. Johnson J.A. (2015) Warfarin Pharmacogenetics. *Trends in Cardiovascular Medicine*, vol. 25, pp. 33–41.
3. Wadelius M. (2007) Association of warfarin dose with genes involved in its action and metabolism. *Human genetics*, vol. 121, pp. 23–34.
4. Hsiang-Yu Y. (2005) A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity. *Human Molecular Genetics*, vol. 14, no 13, pp. 1745–1751.
5. Daly A.K. (2013) Optimal dosing of warfarin and other coumarin anticoagulants: the role of genetic polymorphism. *Archives of Toxicology*, vol. 87, no 3, pp. 407–420.
6. Wu A.H.B. (2011) *Pharmacogenomic Testing in Current Clinical practice*. Springer Science+Business Media New York: Humana Press.
7. Pei-Chieng C. (2010) Genome-wide association study identifies genetic determinants of warfarin responsiveness for Japanese. *Human Molecular Genetics*, vol. 19, no 23, pp. 4735–4744.
8. Tuteja S. (2016) Pharmacogenetics in Cardiovascular Medicine. *Current Genetic Medicine Reports*, vol. 4, no 3, pp. 119–129.
9. Anderson J.L. (2007) Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation*, vol. 116, no 22, pp. 2563–2570.
10. Rieder M.J. (2007) Pharmacogenetics of warfarin treatment for potential clinical application. *Current Cardiovascular Risk Reports*, vol. 1, no 5, pp. 420–426.
11. Bhatt S.H. (2014) Update on genetic testing and warfarin. *Current Emergency and Hospital Medicine Reports*, vol. 2, no 3, pp. 133–137.
12. Johnson J.A. (2011) Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 90, no 3, pp. 625–629.
13. Mahajan P. (2013) Clinical applications of pharmacogenomics guided warfarin dosing. *International Journal of Clinical Pharmacy*, vol. 35, no 3, pp. 359–368.
14. Khalighi K. (2017) Linkage disequilibrium between the CYP2C9\*2,\*17 and CYP2C9\*1 alleles and impact of VKORC1, CYP2C9, CYP2C19 gene polymorphisms and gene-gene interactions on warfarin therapy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, vol. 43, pp. 124–129.
15. Flockhart D.A. (2008) Pharmacogenetic testing of CYP2C9 and VKORC1 alleles for warfarin. *Genetics in Medicine*, vol. 10, no 2, pp. 139–150.
16. Yuen E. (2010) Ethnic differences in the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, vol. 37, pp. 3–24.



17. Liao Z. (2015) Meta-analysis of randomized controlled trials reveals an improved clinical outcome of using genotype plus clinical algorithm for warfarin dosing. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, vol. 39, pp. 228–234.
18. Rieder M.J. (2005) Effect of VKORC1 Haplotypes on Transcriptional Regulation and Warfarin Dose. *New England Journal of Medicine*, vol. 352, no 22, pp. 2285–2293.
19. Liang R. (2012) Impact of CYP2C9\*3, VKORC1-1639, CYP4F2rs2108622 genetic polymorphism and clinical factors on warfarin maintenance dose in Han-Chinese patients. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, vol. 34, pp. 120–125.
20. Maitland-van der Zee A.H. (2010) Pharmacogenetics and pharmacogenomics: practical applications in routine medical practice. *Genome Medicine*, vol. 2, no 9, p. 69.
21. Salari K. (2012) Personalized medicine: hope or hype? *European Heart Journal*, vol. 33, no 13, pp. 1564–1570.
22. Kim Y.K. (2010) Effect of a simple two-step warfarin dosing algorithm on anticoagulant control as measured by time in therapeutic range: a pilot study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 8, pp. 101–106.
23. Klein T.E. (2009) Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. International Warfarin Pharmacogenetic Consortium. *New England Journal of Medicine*, vol. 360, no 8, pp. 753–764.
24. Gage B.F. (2008) Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 84, no 3, pp. 326–331.
25. Anderson J.L. (2012) A randomized and clinical effectiveness trial comparing two Pharmacogenetic algorithms and standard care for individualizing warfarin dosing (CoumaGen-II). *Circulation*, vol. 125, no 16, pp. 1997–2005.
26. Pirmohamed M. (2013) A randomized trial of Genotype-Guided Dosing of Warfarin. *New England Journal of Medicine*, vol. 369, no 24, pp. 2294–2303.
27. Kümmel S.E. (2013) A Pharmacogenetic versus a Clinical Algorithm for Warfarin Dosing. *New England Journal of Medicine*, vol. 369, no 24, pp. 2283–2293.
28. Limdi N.A. (2009) Influence of CYP2C9 and VKORC1 on warfarin response during initiation of therapy. *Blood Cells, Molecules and Diseases*, vol. 43, pp. 119–128.
29. Millican E.A. (2007) Genetic-based dosing in orthopedic patients beginning warfarin therapy. *Blood*, vol. 110, no 5, pp. 1511–1515.
30. Caraco Y. (2008) CYP2C9 genotype-guided warfarin prescribing enhances the efficacy and safety of anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 83, no 3, pp. 460–470.
31. Gan G.G. (2004) Genetic polymorphisms of the CYP2C9 Subfamily of 3 different races in warfarin maintenance dose. *International Journal of Hematology*, vol. 80, no 3, pp. 295–296.
32. Witt D.M. (2016) Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, vol. 41, pp. 187–205.
33. Joyce H.S.Y. (2011) Warfarin dosing algorithm using clinical, demographic and Pharmacogenetic data from Chinese patients. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, vol. 31, pp. 113–118.
34. Sidiropoulos N. (2011) Clinical trials for pharmacogenomics testing for warfarin dosing: Relevance to general community practices. *Genetics in Medicine*, vol. 13, no 6, pp. 505–508.
35. Limdi N.A. (2015) Race influences warfarin dose changes associated with genetic factors. *Blood*, vol. 126, no 4, pp. 539–544.
36. Verdecchia P. (2016) Why switch from warfarin to NOACs? *Internal and Emergency Medicine*, vol. 11, no 3, pp. 289–293.
37. Enriquez A. (2016) Anticoagulation reversal in the era of the non-vitamin K oral anticoagulants. *Europace*, vol. 18, no 7, pp. 955–964.
38. Moocadam M. (2015) Novel Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Primer for the Primary Physician. *Journal of the American Board of Family Medicine*, vol. 28, no 4, pp. 510–522.
39. Huisman M.V. (2017) The Changing Landscape for stroke prevention in AF. Findings from the GLORIA-AF Registry Phase II. *Journal of American College of Cardiology*, vol. 69, no 7, pp. 777–785.