

Горбунова Е. В., Рожнев В. В., Понасенко А. В., Барбараш О. Л.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОДХОДА К АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ПРОТЕЗАМИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Ключевые слова: фармакогенетическое тестирование чувствительности к варфарину, протезированные клапаны сердца, эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии

Ссылка для цитирования: Горбунова Е. В., Рожнев В. В., Понасенко А. В., Барбараш О. Л. Эффективность фармакогенетического подхода к антикоагулянтной терапии у больных с протезами клапанов сердца. Кардиология. 2019;59(9S):25–30

РЕЗЮМЕ

В исследовании рассматривались клинико-демографические, антропометрические и наследственные факторы, влияющие на индивидуальную чувствительность к терапии варфарином после коррекции клапанных пороков сердца. Оценивалась клиническая значимость применения фармакогенетического подхода при анализе индивидуальных сроков достижения и времени нахождения в терапевтическом диапазоне международного нормализованного отношения (МНО). Цель исследования. Определение клинической эффективности фармакогенетического подхода в начале терапии варфарином у больных с протезами клапанов сердца. Материалы и методы. Обследовано 915 пациентов, из них 512 женщин и 403 мужчины (средний возраст 56 ± 10 лет), проживающих на территории Западной Сибири. Основным диагнозом, ставшим причиной приобретенного порока, явилась ревматическая болезнь сердца. В 70% случаев для коррекции порока сердца проводилось протезирование механическими клапанами. Молекулярно-генетическое тестирование осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Результаты. Частоты аллелей и генотипов CYP2C9 и VKORC1 в обследованной популяции пациентов с протезами клапанов сердца не отличались от их распределения в популяциях европеоидного происхождения. Применение в начале терапии варфарином результатов фармакогенетического тестирования в 2 раза уменьшило сроки подбора терапевтической дозы антикоагулянта и увеличило на 20,2% длительность нахождения в терапевтическом диапазоне МНО. Заключение. Применение фармакогенетического подхода в начале терапии варфарином у данной категории больных способствует повышению эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии.

Gorbunova E. V., Rozhnev V. V., Ponasenkov A. V., Barbarash O. L.

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues
of Cardiovascular Diseases", Sosnovy blvd., 6, Kemerovo 650002

EFFICIENCY OF PHARMACOGENETIC APPROACH TO ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS WITH PROSTHETIC HEART VALVES

Keywords: pharmacogenetic testing of sensitivity to warfarin, heart valves prosthetic, efficacy and safety of anticoagulant therapy

For citation: Gorbunova E. V., Rozhnev V. V., Ponasenkov A. V., Barbarash O. L. Efficiency of pharmacogenetic approach to anticoagulant therapy in patients with prosthetic heart valves. Kardiologiia. 2019;59(9S):25–30

SUMMARY

Background. This study examined clinical, demographic, anthropometric, and inheritance factors that influence individual sensitivity to warfarin therapy after heart valve surgery. The clinical significance of the pharmacogenetic approach was assessed using the individual time frame and time spent in the INR therapeutic range. Aims. We determined the clinical outcome of the pharmacogenetic approach at the start of warfarin therapy in patients with prosthetic heart valves. Materials and methods. The study included 915 patients, of which 512 women and 403 men (mean age 56 ± 10 years), living in Western Siberia. Rheumatic heart disease was the main diagnosis that caused the acquired defect. Mechanical prostheses were used in 70% of cases of cardiac surgery. Real-time polymerase chain reaction used for molecular genetic testing. Results. The frequencies of the alleles and genotypes of CYP2C9 and VKORC1 in the study population of patients with heart valves prosthetic correspond to the distribution in Caucasoid populations. The use of pharmacogenetic testing results at the beginning of warfarin therapy reduced the time required for selecting a therapeutic dose of anticoagulant by 2 times and increased the duration of stay in the INR therapeutic range by 20.2%. Conclusion. The use of the pharmacogenetic approach at the beginning of warfarin therapy contributes to the effectiveness and safety of anticoagulant therapy in this category of patients.

Information about the corresponding author: Gorbunova E.V., e-mail: e.v.gorbunova@yandex.ru

Введение

Всем пациентам с механическими протезами показана пожизненная антикоагулянтная терапия (АКТ). Наличие биологического клапана сердца позволяет отменить АКТ при регистрации синусового ритма через 3 месяца после хирургического лечения. Основным антикоагулянтом, используемым в терапии у кардиохирургических пациентов, является варфарин [1], для которого существуют характерные особенности лекарственного и пищевого взаимодействия, узкое «терапевтическое окно», при отклонении от которого высок риск развития тромботических и геморрагических осложнений. Для улучшения качества и прогноза жизни в практической медицине рассматривается метод предварительного обследования пациентов с помощью молекулярно-генетического тестирования индивидуальной чувствительности к варфарину (фармакогенетическое тестирование – ФГТ). Данный метод, основанный на определении наследуемых изменений в структуре генов, ответственных за кодирование белков, участвующих в метаболизме варфарина, позволяет еще на дооперационном этапе подобрать оптимальную индивидуальную дозу антикоагулянта при наименьшей частоте геморрагических и тромботических осложнений [2, 3].

Установлено, что на индивидуальную чувствительность к варфарину оказывает влияние носительство полиморфных вариантов генов *CYP2C9* и *VKORC1* [4], для которых характерна межрасовая, межэтническая и межпопуляционная вариабельность в частотах распределения аллелей и генотипов [5–7]. Среди европейских популяций отмечается ассоциация вариантных аллелей *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3, а также минорного генотипа (A/A) локуса *G-1639A VKORC1* с восприимчивостью к малым дозам варфарина и высоким риском развития кровотечений [8, 9].

В проведенном ранее пилотном исследовании на ограниченной выборке обследуемых продемонстрирована эффективность использования результатов ФГТ в послеоперационном периоде [10]. С 2012 года в нашем центре всем пациентам на этапе подготовки к хирургическому лечению порока сердца проводится ФГТ, рассчитываются индивидуальные рекомендуемые дозы варфарина. Накоплен большой опыт использования ФГТ в ведении пациентов, перенесших протезирование клапанов сердца: проведено более 1380 тестирований чувствительности к варфарину. Тем не менее существует потребность подтверждения клинической эффективности применения ФГТ в рутинной кардиологической практике.

Цель настоящего исследования – определить клиническую эффективность фармакогенетического подхода

в начале терапии варфарином у больных с протезами клапанов сердца.

Материалы и методы

Для выявления распространенности аллельных вариантов генов чувствительности к варфарину сформирована когорта больных с протезами клапанов сердца, жителей промышленного региона Западной Сибири (Кемеровская область). Исследование соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета, разработанных в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем ССЗ». Больные включались в исследование после прохождения процедуры подписания бланка информированного добровольного согласия.

В исследовании приняли участие 915 пациентов (512 женщин и 403 мужчин), средний возраст 56 ± 10 лет, которым с января 2012 г. по ноябрь 2017 г. проведена хирургическая коррекция нарушения функции клапана сердца с имплантацией протеза (механического или биологического). В качестве основного диагноза ревматическая болезнь сердца отмечалась в 425 (46,5%) случаях, кальциноз клапана регистрировался у 231 (25,2%), инфекционный эндокардит – у 142 (15,5%) и синдром соединительнотканной дисплазии – у 117 (12,8%) пациентов. При проведении хирургической коррекции клапанного порока механические протезы в митральную позицию установлены 457 (49,9%) пациентам, механические и биологические протезы в аортальную позицию – 199 (21,7%) и 185 (20,2%) пациентам соответственно. Биологический протез клапана сердца в трикуспидальную позицию имплантирован 92 (10,1%) больным. Всем пациентам назначалась стандартная медикаментозная терапия. Помимо клинико-инструментальных методов обследования всем участникам исследования проводилось молекулярно-генетическое тестирование.

Для установления клинической эффективности фармакогенетического определения чувствительности к варфарину методом «копи-пара» сформированы две группы больных. В первую группу ($n=108$) вошли пациенты, которым оральным антикоагулянт традиционно назначался в дозировке 5 мг/сут. Во второй группе ($n=216$) начальная и терапевтическая дозы варфарина подбирались индивидуально, а именно после определения носительства аллельных вариантов генов *CYP2C9* и *VKORC1*, расчет производился на онлайн калькуляторе, представленном на сайте www.warfarindosing.org [11].



Преимущества Ксарелто® для профилактики инсульта у пожилых пациентов с ФП



ROCKET AF: Ксарелто® достоверно снижал риск смертельных кровотечений в сравнении с варфарином в том числе у пациентов с ФП пожилого возраста* с нарушением функции почек¹



Однократный режим дозирования и календарная упаковка Ксарелто® могут помочь пожилым пациентам соблюдать ваши рекомендации²⁻⁴



Только Ксарелто® продемонстрировал значимое снижение риска ИМ/ОКС среди ПОАК по данным крупного мета-анализа РКИ⁵

*Результаты представлены для подгруппы пациентов с умеренным нарушением функции почек в исследовании ROCKET AF, средний возраст в которой составил 79 лет. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЭ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований приведены в первоисточниках. ИМ – инфаркт миокарда, ОКС – острый коронарный синдром; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования; КлКр – клиренс креатинина.

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системного тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патологии сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **СОСТОРОЖНОСТИ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, судисстой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин). У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антигипертензивные средства

или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор⁶, диарея, рвота⁴, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях⁴, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и миктюррагию), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)⁴, лихорадка⁴, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

⁶ Наблюдалась преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях. Наблюдалась при лечении ВТЗ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018.

Владелец регистрационного удостоверения и производитель: Байер АГ, Германия.

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

Литература: 1. Fox K.A. et al. Eur Heart J. 2011; 32(19): 2387–94. 2. McHorney C.A. et al. Curr Med Res Opin. 2015 Dec; 31(12): 2167–73. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. 4. Krichhoff P. et al. Journal of the American College of Cardiology Jul 2018; 72 (2): 141–153. 5. Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592.

В группах сравнения состояние свертывающей системы крови оценивали с помощью протромбинового времени с расчетом международного нормализованного отношения (МНО) с использованием рекомбипластина с международным индексом чувствительности близким к 1,0 [12]. С помощью алгоритма (www.inrpro.com), в основе которого лежит метод линейной интерполяции Розендаала [13], оценивали время терапевтического диапазона (ВТД) у пациентов после коррекции клапанных пороков сердца в начале терапии варфарином во время нахождения в кардиохирургическом отделении (в среднем 10–14 дней). Принимали во внимание, что ВТД в пределах 60% оценивается как низкий уровень контроля гипокоагуляции, средний – от 60 до 75% ВТД и более 75% считается как высоким уровнем контроля МНО [14].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием непараметрических тестов. Сравнительный анализ частот генотипов, определяемых в группах, выполнен с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Данные выражали в абсолютных значениях и в процентном отношении. Критическим уровнем статистической значимости принималось 0,05.

Результаты

При анализе распространенности аллелей и генотипов полиморфных сайтов *CYP2C9* и *VKORC1* в исследуемой популяции установлено, что согласно закону распределения Харди-Вайнберга (X/B) выборка не является равновесной по сайту *rs9923231 VKORC1* (табл. 1).

Отмечено смещение в сторону увеличения частоты минорного аллеля А с увеличением частоты генотипа А/А при достаточно равномерном уменьшении частоты мажорного гомозиготного генотипа и гетерозигот (ожидаемая расчетная частота: А/А-334; А/Г-406; Г/Г-159). Неравновесное распределение частот генотипов сайта *rs9923231* гена субъединицы 1 витамин К

Таблица 1. Распространенность аллелей и генотипов *CYP2C9* и *VKORC1* в обследуемой популяции (n=915)

Ген	Полиморфизм	Генотипы	Абс. (%)	p, X/B
<i>VKORC1</i>	<i>rs9923231</i> , 1639G>A	G/G, A/G, A/A	350 (38,25), 406 (44,37), 159 (17,38)	0,029
<i>CYP2C9*2</i>	<i>rs1799853</i> , 430C>T	C/C, C/T, T/T	732 (80,00), 178 (19,45), 5 (0,55)	0,090
<i>CYP2C9*3</i>	<i>rs1057910</i> , 1075A>C	A/A, A/C, C/C	795 (86,88), 117 (12,79), 3 (0,33)	0,550

эпоксидредуктазы (*VKORC1*) возможно обусловлено популяционными процессами, происходящими на территории проживания обследуемых лиц. В то же время увеличение в обследуемой популяции частоты носительства аллеля А *rs9923231* в гомозиготном состоянии сопровождалось сверхчувствительностью к варфарину, что обуславливает настороженность при проведении АКТ.

В обследуемой популяции преобладающими являлись генотипы А/Г *rs9923231 VKORC1*, С/С *CYP2C9*2* и А/А *CYP2C9*3*. Группы пациентов, сформированные на основании наличия или отсутствия данных молекулярно-генетического тестирования перед началом АКТ, сопоставимы по своему генетическому составу вариантных аллелей *CYP2C9* и *VKORC1* (табл. 2).

Всем пациентам группы без ФГТ постфактум, а группы с ФГТ перед началом АКТ с помощью алгоритма В. F Gage [15] определены начальная и терапевтическая дозы варфарина. Разница заключалась лишь в том, что в группе с ФГТ назначение варфарина осуществлялось с учетом рассчитанных дозировок, а в группе без ФГТ традиционно назначался антикоагулянт 5 мг/сут. Сравнение данных подходов позволило оценить эффективность применения ФГТ в начале

Таблица 2. Распределение частот генотипов *CYP2C9* и *VKORC1* в группах с и без фармакогенетического тестирования

Ген (ID сайта)	Генотип	Группы		χ^2 (p)
		Без ФГТ (n=108)	С ФГТ (n=216)	
<i>CYP2C9*2</i> , (<i>rs179953</i>)	C/C	81 (75,0%)	166 (76,8%)	0,763
	C/T	27 (25,0%)	49 (22,7%)	
	T/T	–	–	
<i>CYP2C9*3</i> , (<i>rs1057910</i>)	A/A	91 (84,3%)	189 (87,5%)	0,462
	A/C	17 (15,7%)	26 (12,0%)	
	C/C	–	–	
<i>VKORC1</i> , (<i>rs9934438</i>)	G/G	37 (34,2%)	75 (34,7%)	0,978
	A/G	54 (50,0%)	104 (48,1%)	
	A/A	17 (15,7%)	36 (16,5%)	

АКТ. Рассматривались сроки достижения и ВТД МНО в раннем послеоперационном периоде.

При анализе полученных результатов выявлено, что в группе, где назначался варфарин с учетом данных ФГТ, достижение целевого значения МНО регистрировалось на $4,5 \pm 1,8$ день от начала терапии. В то же время у пациентов группы, в которой использовался традиционный подход назначения варфарина, необходимый уровень гипокоагуляции достигался лишь на $10,2 \pm 3,2$ день терапии ($p=0,0001$).

Таким образом, применение ФГТ чувствительности к варфарину способствовало уменьшению в 2 раза сроков достижения целевого диапазона МНО в раннем послеоперационном периоде и обеспечивало увеличение ВТД на 20,2% ($p=0,0335$). При традиционном контроле МНО регистрировалось ВТД в пределах 62,3%, а при использовании фармакогенетического подхода ВТД достигало 82,5%, подтверждая высокий уровень качества контроля АКТ.

Обсуждение

Избыточная или недостаточная коагуляция варфарином связана, соответственно, с геморрагическими и тромбоэмболическими явлениями, которые влияют на качество жизни пациентов с протезами клапанов сердца. По данным В.Ф. Gage с соавт. [15], известно, что за 53–54% вариаций необходимой дозы варфарина ответственны генетические факторы, а клинико-демографические признаки определяют только 17–22% индивидуальных особенностей пациентов ($p<0,001$). Ранее продемонстрировано, что помимо полиморфных маркеров гена цитохрома *CYP2C9* со склонностью к кровотечениям ассоциирован полиморфизм гена витамин К-эпоксид-редуктазы (*VKORC1*). Однако полиморфные варианты этого гена имеют неоднозначные эффекты, обуславливающие как повышенную чувствительность, так и потребность в использовании высоких дозировок варфарина.

Как известно, первые 3 месяца наблюдения являются самыми критичными и требуют особого контроля, поскольку в это время ВТД составляет 56%, тогда как в течение года ВТД достигает 70% [16]. При этом у носителей вариантных аллелей генов *CYP2C9* и *VKORC1* регистрируются более низкие значения ВТД [17].

Нами установлено, что при носительстве генотипа G/G rs9934438 *VKORC1* требуется назначение более высоких терапевтических дозировок, чем при A/G и A/A генотипах. При этом наименьший терапевтический эффект антикоагулянта регистрируется у носителей генотипа A/A. Следует отметить, что в исследовании М.Ю. Гилярова с соавт. [18] при изучении распространенности вариантных аллелей полиморфного

сайта rs9934438 гена *VKORC1* у пациентов с фибрилляцией предсердий преобладал генотип A/G, а доля носителей генотипа A/A была наименьшей.

Полученные нами данные по отношению частот вариантных генотипов *CYP2C9* согласуются с данными других авторов [19], которые отмечают, что наибольшая терапевтическая доза требуется носителям мажорных аллелей *CYP2C9*, а наличие вариантных аллелей в генотипе пациента по *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* диктует необходимость минимальных дозировок антикоагулянта.

Использование фармакогенетического подхода к назначению варфарина после хирургической коррекции пороков сердца способствует сокращению сроков подбора дозы варфарина, уменьшает количество госпитализаций и геморрагических осложнений [20]. В нашем исследовании показано, что применение ФГТ чувствительности к варфарину обеспечивало уменьшение в 2 раза сроков достижения целевого диапазона МНО и увеличение на 20,2% ($p=0,0335$) ВТД уровня гипокоагуляции.

Зарегистрировано, что среди больных, принимающих варфарин без учета данных генотипирования, отмечался низкий уровень контроля АКТ. В свою очередь при использовании ФГТ регистрировались более высокие значения ВТД. Данный факт согласуется с данными, полученными в исследовании международного консорциума по изучению генетического контроля при терапии варфарином [21], с результатами Российского исследования Варфаген [22]. Также подтверждено соответствие данных, характерных для популяции жителей Западной Сибири (Кемеровская область), результатам мета-анализа отечественных проспективных исследований, демонстрирующих, что метод ФГТ снижает риск развития эпизодов чрезмерной гипокоагуляции и кровотечений [23].

Нами показано, что ранее доказанное преимущество фармакогенетического подхода в начале АКТ [24] актуально для пациентов после хирургического лечения клапанных пороков сердца.

Заключение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что применение ФГТ чувствительности к варфарину в начале приема орального антикоагулянта способствует двукратному уменьшению сроков достижения целевого диапазона МНО и увеличению на 20,2% ($p=0,0335$) ВТД, что обуславливает эффективность и безопасность АКТ у пациентов с протезами клапанов сердца.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

- Gorbunova E.V., Odarenko Yu.N., Mamchur S.E., Kudryavtseva N.G., Salahov R.R. Improving efficiency and safety of anticoagulation therapy in patients with prosthetic heart valves. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;4:26–33. [Russian: Горбунова Е. В., Одаренко Ю. Н., Мамчур С. Е., Кудрявцева Н. Г., Салахов Р. Р. Повышение эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с протезами клапанов сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015;4:26–33]
- Pop T.R., Chirila D.N., Buzoianu A.D. Pharmacogenetics of oral anticoagulant therapy. *Human and Veterinary Medicine*. 2013;5(1):9–13. [Av. at: https://www.researchgate.net/publication/265850394_Pharmacogenetics_of_oral_anticoagulant_therapy]
- Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, O’Kane DJ, Xia F, Verbrugge RR et al. Warfarin Genotyping Reduces Hospitalization Rates. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(25):2804–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.009
- Chen W, Wu L, Liu X, Shen Y, Liang Y, Zhu J et al. Warfarin dose requirement with different genotypes of polymorphisms on CYP2C9 and VKORC1 and indications in Han-Chinese patients. *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2017;55(02):126–32. DOI: 10.5414/CP202494
- Zateyshchikov D.A., Zotova I.V., Dankovtseva E.N., Sidorenko B.A. Thrombosis and antithrombotic therapy for arrhythmias. – М.: Практика; 296 р. [Russian: Затеишиков Д. А., Зотова И. В., Данковцева Е. Н., Сидоренко Б. А. Тромбозы и анти тромботическая терапия при аритмиях. – М.: Практика, 2011. – 296с]. ISBN 978-5-89816-100-2
- Tang W, Shi Q, Ding F, Yu M-L, Hua J, Wang Y. Impact of VKORC1 gene polymorphisms on warfarin maintenance dosage: A novel systematic review and meta-analysis of 53 studies. *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2017;55(04):304–21. DOI: 10.5414/CP202833
- Tan G-M, Wu E, Lam Y-Y, Yan BP. Role of warfarin pharmacogenetic testing in clinical practice. *Pharmacogenomics*. 2010;11(3):439–48. DOI: 10.2217/pgs.10.8
- Sridharan K, Modi T, Bendkhale S, Kulkarni D, Gogtay NJ, Thatte UM. Association of Genetic Polymorphisms of CYP2C9 and VKORC1 with Bleeding Following Warfarin: A Case-Control Study. *Current Clinical Pharmacology*. 2016;11(1):62–8. PMID: 26777610
- Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King BP 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(7):2329–33. DOI: 10.1182/blood-2005-03-1108
- Gorbunova E.V., Salahov R.R., Goncharova I.A., Romanova M.P., Golovina T.S., Kurguzova E.M. et al. Pharmacogenetic testing and monitoring of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves (the results of pilot study). *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2014;7 (1):50–3. [Russian: Горбунова Е. В., Салахов Р. Р., Гончарова И. А., Романова М. П., Головина Т. С., Кургузова Е. М. и др. Фармакогенетическое тестирование и контроль гипокоагуляции у пациентов с протезированными клапанами сердца (результаты пилотного исследования). Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2014;7(1):50–3]
- Ferder NS, Eby CS, Deych E, Harris JK, Ridker PM, Milligan PE et al. Ability of VKORC1 and CYP2C9 to predict therapeutic warfarin dose during the initial weeks of therapy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(1):95–100. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03677.x
- Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest*. 2001;119 (1 Suppl):22S–38S. DOI: 10.1378/chest.119.1_suppl.22s
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thrombosis and Haemostasis*. 1993;69(3):236–9. PMID: 8470047
- Christensen TD, Larsen TB. Precision and accuracy of point-of-care testing coagulometers used for self-testing and self-management of oral anticoagulation therapy: Point-of-care coagulometers. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(2):251–60. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04568.x
- Horne B, Lenzini P, Wadelius M, Jorgensen A, Kimmel S, Ridker P et al. Pharmacogenetic warfarin dose refinements remain significantly influenced by genetic factors after one week of therapy. *Thrombosis and Haemostasis*. 2012;107(2):232–40. DOI: 10.1160/TH11-06-0388
- Perreault S, Shahabi P, Côté R, Dumas S, Rouleau-Mailloux É, Feroz Zada Y et al. Rationale, design, and preliminary results of the Quebec Warfarin Cohort Study. *Clinical Cardiology*. 2018;41(5):576–85. DOI: 10.1002/clc.22948
- Wypasek E, Mazur P, Bochenek M, Awsiuk M, Grudzien G, Plicner A et al. Factors influencing quality of anticoagulation control and warfarin dosage in patients after aortic valve replacement within the 3 months of follow up. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*. 2016;67(3):385–93. PMID: 27511999
- Gilyarov M.Yu., Generozov E.V., Magomadova M.U., Moroshkina S.Yu., Pogoda T.V., Kostin P.A. et al. Algorithm of selection of an optimal dose of warfarin considering the polymorphism of cytochrome CYP2C9 gene and subunit 1 of vitamin K epoxide reductase gene. *Journal of Arrhythmology*. 2011;63:28–31. [Russian: Гиляров М. Ю., Генерозов Э. В., Магомедова М. У., Морошкина С. Ю., Погода Т. В., Костин П. А. и др. Алгоритм подбора дозы варфарина с учетом носительства полиморфизмов генов цитохрома CYP2C9 и субединицы 1 витамин К эпокси-редуктазы. Вестник аритмологии. 2011;63:28–31]
- Park YK, Lee MJ, Kim JH, Lee JS, Park RW, Kim G-M et al. Genetic and Non-Genetic Factors Affecting the Quality of Anticoagulation Control and Vascular Events in Atrial Fibrillation. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017;26(6):1383–90. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.02.022
- Wright DFB, Duffull SB. A Bayesian Dose-Individualization Method for Warfarin. *Clinical Pharmacokinetics*. 2013;52(1):59–68. DOI: 10.1007/s40262-012-0017-6
- Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MT et al. Estimation of the Warfarin Dose with Clinical and Pharmacogenetic Data. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(8):753–64. DOI: 10.1056/NEJMoa0809329
- Kropacheva E.S., Borovkov N.N., Vavilova T.V., Vereina N.K., Vorobyova N.A., Galkina I.S. et al. Fast saturation with warfarin is a predictor of excessive hypocoagulation. Adjusting the algorithm for warfarin dosage. *Atherothrombosis*. 2015;1:74–86. [Russian: Кропачева Е. С., Боровков Н. Н., Вавилова Т. В., Верейна Н. К., Воробьева Н. А., Галкина И. С. и др. Быстрые темпы насыщения варфарином – предиктор развития чрезмерной гипокоагуляции. Модернизация алгоритма подбора дозы варфарина. Атеротромбоз. 2015;1:74–86]
- Sychev D.A., Ivashchenko D.V., Rusin I.V. The impact of pharmacogenetic testing on the risk of bleeding and episodes of excessive hypocoagulation in the use of warfarin: the first meta-analysis of domestic prospective studies. *Therapeutic Archive*. 2014;86 (4):64–71. [Russian: Сычев Д. А., Иващенко Д. В., Русин И. В. Влияние использования фармакогенетического тестирования на риск развития кровотечений и эпизодов чрезмерной гипокоагуляции при применении варфарина: первый метаанализ отечественных проспективных исследований. Терапевтический архив. 2014;86(4):64–71]
- Biswas M, Bendkhale SR, Deshpande SP, Thaker SJ, Kulkarni DV, Bhatia SJ et al. Association between genetic polymorphisms of CYP2C9 and VKORC1 and safety and efficacy of warfarin: Results of a 5 years audit. *Indian Heart Journal*. 2018;70(Suppl 3):S13–9. DOI: 10.1016/j.ihj.2018.02.005

Статья поступила 03.06.19 (Received 03.06.19)