

Эпидемиология инсульта в России. *Ж. неврол. и психиатр.* 2003; (8): 4–9. [Gusev E.I., Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V. Epidemiology of stroke in Russia. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. C.C. Korsakova.* 2003; 103 (8): 4–9. (In Russ.)]

3. Киспаева Т.Т. Особенности формирования и прогрессирования некоторых когнитивных нарушений при церебральном инсульте и пути их коррекции. *Леч. врач.* 2010; (5): 14–15. [Kispaeva T.T. Features of formation and progression of some cognitive disorders at cerebral stroke and how to correct them. *Lechashchiy vrach.* 2010; (5): 14–15. (In Russ.)]

4. Сергеев Д.В. Нейропротекция при ишемическом инсульте: оправданы ли надежды? *Рус. мед. ж.* 2010; 18 (26): 1521–1525. [Sergeev D.V. Neuroprotectors at ischemic stroke: are the expectations met? *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2010; 18 (26): 1521–1525. (In Russ.)]

5. Alajbegovic A., Djelilovic-Vranic J., Alajbegovic S., Nakicevic A. Post stroke depression. *Med. Arh.* 2014; 68 (1): 47–50.

6. Ankolekar S., Renton C., Sare G. et al. ENOS Trial Investigators. *Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014; 23 (7): 1821–1829.

7. Arauz A., Rodríguez-Agudelo Y., Sosa A.L. et al. Vascular cognitive disorders and depression after first-ever stroke: the fogarty-Mexico stroke cohort. *Cerebrovasc. Dis.* 2014; 38 (4): 284–289.

8. Bowler J.V., Hachinski V. *The concept of vascular cognitive impairment.* T. Erkinjuntti, S. Gauthier eds. Vascular cognitive impairment. Martin Dunitz. 2002: 9–26.

9. Broomfield N.M., Quinn T.J., Abdul-Rahim A.H. et al. Depression and anxiety symptoms post-stroke. TIA: prevalence and associations in cross-sectional data from a regional stroke registry. *BMC Neurology.* 2014; 14: 198.

10. Cooper C.L., Phillips L.H., Johnston M. et al. The

role of emotion regulation on social participation following stroke. *Br. J. Clin. Psychol.* 2015; 54 (2): 181–199.

11. Guajardo V.D., Terroni L., Sobreiro M. de F. et al. The influence of depressive symptoms on quality of life after stroke: a prospective study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2015; 24 (1): 201–219.

12. Kauhanen M.L., Korpelainen J.T., Hiltunen P. Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficit. *Stroke.* 1999; 30: 1875–1880.

13. Leys D., Pasquier F. *Post-stroke dementia.* San Antonio: VASCOG. 2007; 21.

14. Matsuzaki S., Hashimoto M., Yuki S. et al. The relationship between post-stroke depression and physical recovery. *J. Affect Disord.* 2015; 176C: 56–60.

15. Nys G.M., van Zandvoort M.J., van der Worp H.B. et al. Early depressive symptoms after stroke: neuropsychological correlates and lesion characteristics. *J. Neurol. Sci.* 2005; 228 (1): 27–33.

16. Sachdev P.S., Brodaty H., Valenzuela M.J. et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology.* 2004; 62: 912–919.

17. Shi Y.-Z., Wu S.-L., Zhang N., Zhou J. The relationship between frontal lobe lesions, course of post-stroke depression, and 1-year prognosis in patients with first-ever ischemic stroke. *PLoS ONE.* 2014; 9 (7): e100456.

18. Tatemichi T.K., Desmond D.W., Mayeux R. et al. Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology.* 1992; 42: 1185–1193.

19. Visser M.M., Aben L., Heijenbrok-Kal M.H. et al. The relative effect of coping strategy and depression on health-related quality of life in patients in the chronic phase after stroke. *J. Rehabil. Med.* 2014; 45: 514–519.

20. Žikić T.R., Divjak I., Jovićević M. et al. The effect of post stroke depression on functional outcome and quality of life. *Acta Clin. Croat.* 2014; 53 (3): 294–301.

УДК 615.273.53: 615.015.5: 616-056

ОПЫТ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВАНИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В УСЛОВИЯХ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЦЕНТРА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

Николай Александрович Румянцев¹, Дмитрий Алексеевич Сычѳв²,
Владимир Григорьевич Кукес^{1,3*}, Руслан Евгеньевич Казаков³, Алексей Александрович Румянцев⁴,
Татьяна Васильевна Таратута¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва, Россия;

²Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва, Россия;

³Научный центр экспертизы средств медицинского применения Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Москва, Россия

⁴Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015-1065

Проведѳн анализ применения фармакогенетического тестирования у пациентов, находившихся на лечении в центре персонализированной медицины, с целью анализа частоты полиморфизма генов — предикторов ответа на терапию непрямыми антикоагулянтами, оценки времени подбора дозы варфарина, сроков госпитализации. Носительство сочетаний полиморфизмов или гомозиготных полиморфизмов VKORC1 и CYP2C9 достаточно часто встречается в российской популяции: полиморфизм CYP2C9*2 (15,3%) выявлен у 8 пациентов, CYP2C9*3 (9,6%) — у 5 пациентов. Аллель А гена VKORC1 выявлен у 18 пациентов, что составляет 34,6% всей группы. У пациентов с данным полиморфизмом назначение варфарина по традиционному алгоритму часто приводит к чрезмерной гипокоагуляции и кровотечениям. Инициация терапии варфарином по схеме с учётом генотипирования существенно повышает безопасность лечения и уменьшает частоту нежелательных лекарственных реакций у данной группы пациентов.

Ключевые слова: фармакогенетика, варфарин, непрямые антикоагулянты, CYP2C9, VKOR1, персонализированная медицина.

Адрес для переписки: elmed@yandex.ru

EXPERIENCE OF INDIVIDUALIZATION OF ORAL ANTICOAGULANTS USE AND DOSAGE IN PERSONALIZED MEDICINE CENTRE CONDITIONS

N.A. Rumyantsev¹, D.A. Sychev², V.G. Kukes^{1,3}, R.E. Kazakov³, A.A. Rumyantsev, T.V. Taratuta

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow, Russia;

³Scientific Center of Medical Facilities Expertise of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

The application of pharmacogenetic testing was analyzed in patients treated at the center of personalized medicine, in order to analyze gene polymorphism frequency – response predictors to indirect anticoagulants therapy, estimation of the warfarin dose selection time, the hospitalization duration. The presence of VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms or homozygous polymorphisms combinations is quite common in the Russian population: CYP2C9*2 polymorphism (15.3%) was observed in 8 patients, CYP2C9*3 (9.6%) in 5 patients. VKORC1 gene A allele was detected in 18 patients, accounting for 34.6% of the whole group. In patients with this polymorphism warfarin administration according to the traditional algorithm often leads to excessive anticoagulation and bleeding. Initiation of warfarin therapy according to the scheme taking into account genotyping significantly increases the treatment safety and reduces the adverse events incidence in this group of patients.

Keywords: pharmacogenetics, warfarin, indirect anticoagulants, CYP2C9, VKORC1, personalized medicine.

Высокая распространённость сердечно-сосудистых заболеваний, увеличение количества пациентов, перенёвших операции по протезированию сердечных клапанов, старение населения приводят к росту количества пациентов, получающих пероральные антикоагулянты. В связи с этим проблема оптимизации антикоагулянтной терапии с целью снижения нагрузки на систему здравоохранения стоит особенно остро.

Варфарин остаётся одним из наиболее часто назначаемых пероральных антикоагулянтов. В США число выписанных рецептов на варфарин возросло в 1,5 раза за последние 15 лет. У пациентов с фибрилляцией предсердий пероральные антикоагулянты позволяют снизить риск развития инсульта на 62%, развития повторных эпизодов венозной тромбоземболии – на 90% [1, 2]. Данное инвалидизирующее осложнение выявляют приблизительно у 3 млн человек каждый год [9, 10]. Применение пероральных антикоагулянтов сопряжено с рядом нежелательных эффектов, наибольшую опасность представляет развитие кровотечений, риск возникновения которых составляет от 9 до 26,5%, из них больших – от 0,3 до 4,2% в год [11].

Показано, что на фоне применения варфарина при повышении международного нормализованного отношения (МНО) на 0,5 выше терапевтического диапазона (МНО=2,0–3,0) риск геморрагического инсульта повышается на 37% [3, 8, 12]. Самым опасным периодом терапии, в течение которого риск выхода за пределы терапевтического диапазона препарата наиболее высок, является период подбора поддерживающей дозы – время достижения терапевтического диапазона МНО, которое зависит от индивидуальных особенностей пациента (пол, возраст, телосложение, рацион питания, совместно применяемые лекарственные препараты, генетические особенности, сопутствующие заболевания) [4].

Клиническая фармакогенетика – раздел клинической фармакологии и клинической генетики, изучающий роль генетических факторов в формировании ответа организма человека на лекарственные средства: эффективность применения, прогнозирование частоты развития нежелательных лекарственных реакций.

Персонализированная медицина, в основе ко-

торой находится клиническая фармакогенетика, с помощью применения молекулярно-генетических технологий позволяет индивидуализировать применение лекарственных средств, что в свою очередь помогает достичь максимальной безопасности и эффективности проводимой фармакотерапии.

Фармакогенетика позволяет выявлять генетические особенности конкретного пациента с целью прогнозирования ответа на введение лекарственного средства, осуществлять подбор его индивидуальной дозы, что особенно важно для препаратов с узким терапевтическим диапазоном, так как позволяет прогнозировать вероятность возникновения нежелательных лекарственных реакций.

Для выявления полиморфизма генов, отвечающих за фармакологический ответ, применяют фармакогенетическое тестирование. Настоящая статья отражает опыт Центра персонализированной медицины в применении фармакогенетического метода исследования в лечении российской популяции пациентов, обзор наиболее часто встречающихся клинически значимых полиморфизмов генов, принимающих участие в метаболизме варфарина.

Опыт использования фармакогенетического тестирования у пациентов, получающих варфарин, в условиях функционирования Центра персонализированной медицины

Для врача-клинициста при использовании варфарина наибольшую сложность представляет инициация терапии, что обусловлено широким терапевтическим диапазоном поддерживающих доз – 0,5–20 мг/сут. Как отмечено выше, такая значительная разница поддерживающих доз зависит от индивидуальных особенностей пациента (пол, возраст, масса тела, рацион питания, совместно применяемые лекарственные препараты, генетические особенности).

Известно, что метаболизм варфарина в организме происходит при участии нескольких метаболических путей, что вызвано его химической структурой: он представляет собой два энантиомера – S- и R-варфарин. При этом S-варфарин в 3–5 раз более активен по сравнению с R-варфарином, на его долю приходится до 70% антикоагулянтной активности препарата.

На сегодняшний день обнаружено, что, поми-

мо клинических факторов, на антикоагулянтный эффект варфарина огромное влияние оказывает полиморфизм гена, кодирующего изофермент цитохрома P450: CYP2C9 для S-варфарина и CYP2C19, CYP3A4 и CYP1A2 для R-варфарина. С учётом того, что 70% антикоагулянтной активности обусловлено правовращающим изомером препарата, изофермент CYP2C9 служит ключевым ферментом, который определяет скорость биотрансформации препарата.

Таким образом, изменение активности данного изофермента под действием различных факторов, в том числе генетических, может существенно влиять на выраженность антикоагулянтного эффекта и приводить к гипер- и гипокоагуляции.

У пациентов с генотипами CYP2C9*1/*2, CYP2C9*1/*3, CYP2C9*2/*2, CYP2C9*2/*3, CYP2C9*3/*3 отмечают снижение активности изофермента CYP2C9, что приводит к снижению клиренса варфарина вследствие замедления его метаболизма, развитию гипокоагуляции, в результате чего у данной группы пациентов существенно возрастает риск развития кровотечений. Как правило, пациентам с вышеописанным полиморфизмом генов нужна меньшая поддерживающая доза варфарина — ≤ 5 мг/сут.

Кроме того, на выраженность антикоагулянтного эффекта оказывает влияние полиморфизм генов, кодирующих белки витамин К-редуктазного комплекса, наиболее важным из которых является VKORC1 (vitamin K epoxidoreductase) — небольшой трансмембранный белок, находящийся в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов, который кодирует I-субъединицу витамина К — главную «молекулу-мишень» варфарина. В результате воздействия варфарина происходит нарушение карбоксилирования витамин К-зависимых белков (факторы свёртывания II, VII, IX и X), в результате чего нарушается их активация.

Сегодня известно около 10 вариаций полиморфизмов данного гена, которые подразделяются на пять основных гаплотипов, из которых сформированы группы А (гаплотипы H1 и H2) и Б (H7, H8, H9). К группе А относятся пациенты, чувствительные к низким дозам варфарина, к группе Б — пациенты, которым для достижения целевых МНО требуется большая доза препарата [5–7].

Следовательно, с помощью изучения вышеописанных полиморфизмов генов можно определить индивидуальные особенности метаболизма варфарина. Это в свою очередь должно способствовать снижению количества нежелательных лекарственных реакций при применении варфарина, сроков госпитализации пациентов, времени подбора дозы, затрат в связи с госпитализациями по поводу развившихся осложнений терапии варфарином и/или по поводу основного заболевания, улучшению контроля над проводимым лечением.

Нами проведён анализ 52 историй болезни пациентов, получавших варфарин по поводу неклапанной фибрилляции предсердий и тромбэмболических осложнений в анамнезе, находившихся на стационарном лечении в Центре

персонализированной медицины ГКБ №23 в период 2014–2015 гг. В результате изучения аллелей гена CYP2C9 у 39 пациентов выявлен полиморфизм CYP2C9*1 (75%), у 8 — CYP2C9*2 (15,3%), у 5 — CYP2C9*3 (9,6%). Аллель А гена VKORC1 выявлен у 18 пациентов, что составляет 34,6%. Всем пациентам подбирали дозу варфарина с учётом фармакогенетического тестирования, для интерпретации результатов, индивидуального расчёта дозы варфарина использовали программу на сайте warfarindosing.org.

У всех пациентов МНО при выписке было в пределах терапевтического диапазона (2–3). Для подбора дозы в среднем потребовалось 1,7 шага подбора дозы варфарина. Всего в настоящее время на базе Центра персонализированной медицины проведено фармакогенетическое тестирование на определение индивидуальной чувствительности к варфарину (полиморфизм CYP2C9, VKORC1) 139 пациентов.

Из полученных нами данных видно, что носительство сочетаний полиморфизмов или гомозиготных полиморфизмов VKORC1 и CYP2C9 достаточно часто встречается в российской популяции. У данной группы пациентов назначение варфарина по традиционному алгоритму часто приводит к чрезмерной гипокоагуляции и кровотечениям. Инициация терапии варфарином по схеме с учётом генотипирования существенно повышает безопасность лечения и уменьшает частоту нежелательных лекарственных реакций у данной группы пациентов.

Клиническое наблюдение

Больная Х. 82 лет госпитализирована в Центр персонализированной медицины ГКБ №23 с диагнозом: «Артериальная гипертензия 3-й степени, риск 4. Ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения II функционального класса. Нарушение ритма: постоянная форма фибрилляции предсердий».

Из анамнеза известно, что в поликлинике по месту жительства неоднократно предпринимались попытки начала терапии варфарином, однако терапия была прекращена ввиду невозможности достижения стабильных значений МНО, многократных эпизодов повышения МНО >3.

По результатам проведённого фармакогенетического тестирования выявлен следующий полиморфизм генов: VKORC1 — 3673AA, CYP2C9 — *1/*3, что и приводило у данной пациентки к эпизодам чрезмерной гипокоагуляции в анамнезе.

Проведён подбор дозы варфарина с учётом выявленного полиморфизма генов данной пациентки (для подбора дозы использован калькулятор на сайте warfarindosing.org). Поддерживающая доза составила 2,5 мг/сут, целевое значение МНО достигнуто на 6-й койко-день.

Через 12 мес после выписки из стационара проведено анкетирование пациентки с помощью специально разработанных анкет. Она регулярно проводит контроль МНО, находится под наблюдением в поликлинике: МНО в терапевтическом диапазоне (2–3), эпизодов повышения МНО >3

и геморрагических осложнений за данный промежуток времени не отмечено. По состоянию на 31 июля 2015 г. при контрольном визите в Центр персонализированной медицины МНО=2,6, самочувствие и состояние пациентки стабильное, доза варфарина прежняя — 2,5 мг/сут.

Путём исследования полиморфизма генов, изменчивость которых влияет на повышенную чувствительность к варфарину (CYP2C9, VKORC1), можно индивидуализировать терапию непрямыми антикоагулянтами, прогнозировать чувствительность при начале терапии, ускорить время достижения целевых значений МНО путём подбора оптимальной дозы.

Основные показатели — сроки достижения целевого значения МНО, время нахождения пациента в заданном диапазоне МНО (time in therapeutic range — TTR), длительность госпитализации пациентов с высоким риском тромботических осложнений.

Сегодня сложно говорить о преимуществах и/или недостатках использования фармакогенетического тестирования с точки зрения фармакоэкономики. В ходе выполнения данной работы планируется выполнение фармакоэкономической оценки целесообразности внедрения фармакогенетических исследований в рутинную практику врача-клинициста. Активное внедрение фармакогенетического тестирования может помочь в снижении частоты нежелательных лекарственных реакций, повысить эффективность проводимой терапии.

Повсеместное распространение фармакогенетического тестирования в рамках программы усовершенствования медицинской помощи в Российской Федерации может привести к уменьшению расходов на медицинскую помощь и повышению качества медицинской помощи населению. Однако для оценки фармакоэкономических аспектов внедрения фармакогенетики в рутинную практику врача-клинициста необходимо проведение масштабных отечественных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Драпкина О.М., Чернова Е.М. Миопатия как побочный эффект терапии статинами: механизмы развития и перспективы лечения. *Рационал. фармакотерап. в кардиол.* 2005; 11: 96–101. [Drapkina O.M., Chernova E.M. Myopathy as a side effect of statin therapy: mechanisms of development and prospects for treatment. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2005; 11: 96–101. (In Russ.)]
2. Козлова Т.В. Контроль за лечением оральными антикоагулянтами. *Фарматека.* 2003; 3: 87–92. [Kozlova T.V. Control of oral anticoagulant treatment. *Farimateka.* 2003; 3: 87–92. (In Russ.)]
3. Козлова Т.В. Эффективность и безопасность дли-

тельной антикоагулянтной терапии варфарином у больных с венозными тромбозами. *Науч.-практ. ревматол.* 2005; 4: 53–57. [Kozlova T.V. Long term anticoagulant therapy with varfarin efficacy and safety in patients with venous thrombosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2005; 4: 53–57. (In Russ.)]

4. Кукес В.Г., Грачёв С.В., Сычёв Д.А., Раменская Г.В. *Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины.* М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008; 304 с. [Kukes V.G., Grachev S.V., Sychev D.A., Ramenskaya G.V. *Metabolizm lekarstvennykh sredstv: nauchnye osnovy personalizirovannoy meditsiny.* (Metabolism of drugs: the scientific basis of personalized medicine.) Moscow: GEOTAR-Media. 2008; 304. (In Russ.)]

5. Сычёв Д.А., Антонов И.М., Загребин С.В. Алгоритмы дозирования варфарина, основанные на результатах фармакогенетического тестирования: реальная возможность оптимизации фармакотерапии. *Рационал. фармакотерап. в кардиол.* 2007; 2: 59–66. [Sychev D.A., Antonov I.M., Zagrebina S.V. Varfarin dose regime approaches based on pharmacogenetics test results: real possibility to optimize the pharmacotherapy. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2007; 2: 59–66. (In Russ.)]

6. Сычёв Д.А., Сулейманов С.Ш., Кукес В.Г. Персонализированная медицина как путь к рациональному применению лекарственных средств: предпосылки, реалии, проблемы и перспективы для отечественной системы здравоохранения. *Здравоохран. Дальн. Востока.* 2010; 1: 2–7. [Sychev D.A., Suleymanov S.Sh., Kukes V.G. Personalized medicine as a way for the rational use of medicines: background, realities, problems and prospects for the national health system. *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka.* 2010; 1: 2–7. (In Russ.)]

7. Румянцев Н.А., Сычёв Д.А., Кукес В.Г. Перспективы индивидуализации применения и дозирования пероральных антикоагулянтов и статинов у пациентов в рутинной клинической практике. *Клин. фармакол. и терапия.* 2015; 24: в печати. [Rumyantsev N.A., Sychev D.A., Kukes V.G. Prospects for the individualization of use and dosage of oral anticoagulants and statins in patients in routine clinical practice. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2015; 24: in press. (In Russ.)]

8. Dowlathshahi D., Butcher K.S., Asdaghi N. et al. Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal. *Stroke.* 2012; 43: 1812–1817.

9. Herman D., Locatelli I., Grabnar I. et al. Influence of CYP2C9 polymorphisms, demographic factors and concomitant drug therapy on warfarin metabolism and maintenance dose. *J. Pharmacogenomics. Inpress.* 2005; 5: 193–202.

10. Link E., Parish S., Armitage J. et al. SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy a genomewide study. *New Engl. J. Med.* 2008; 359 (8): 789–799.

11. Mhairi C. Oral Anticoagulation and Hemorrhagic Complications in an Elderly Population With Atrial Fibrillation. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 2125–2128.

12. Marini C., De Santis F., Sacco S. et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke.* 2005; 36: 1115–1159.