

Фармакогенетика анти тромботических препаратов в популяции Российской Федерации.

Предварительные результаты российского многоцентрового исследования ВАРФАГЕН.

к.м.н. Кропачева Е.С.

координатор исследования ВАРФАГЕН

РК НПК МЗ и СР РФ

Москва, 2012



Всероссийское научное общество кардиологов
Национальное общество по атеротромбозу



ВАРФАГЕН

Рандомизированное проспективное исследование по сравнению фармакогенетического и стандартного подходов к подбору дозы варфарина с целью оптимизации периода достижения терапевтических значений, стабильности МНО и частоты кровотечений в российской популяции пациентов, нуждающихся в терапии АВК

Предпосылками российского проспективного исследования по изучению фармакогенетического подхода к терапии варфарином являются

- полученные в последние годы данные о том, что доза варфарина предопределена генетически
- выявленная связь между развитием кровотечений и генетически обусловленным изменением метаболизма варфарина
- возможность проведения генетического анализа на чувствительность к варфарину из обычного анализа крови
- Возможность расчета дозы варфарина для каждого конкретного пациента на основании генетического анализа
- данные зарубежных исследований, полученные у населения США, указывают, что генотипирование позволит уменьшить риск осложнений у больных, начинающих лечение варфарином
- *однако, полностью переносить полученные результаты на население Российской Федерации невозможно, так как в каждой стране имеются определенные расовые отличия*

Цель исследования: сравнить фармакогенетический и стандартный подходы к подбору дозы варфарина в отношении быстроты достижения терапевтических значений МНО, стабильности его значений и частоты кровотечений в российской популяции.

Дизайн исследования: исследование запланировано как мультицентровое проспективное рандомизированное.

Продолжительность исследования

Длительность периода включения больных составит 6 месяцев.

Длительность периода наблюдения – 6 месяцев.

Отбор пациентов

В исследование планируется включать пациентов, нуждающихся в длительной антикоагулянтной терапии, ранее не принимавших варфарин или принимавших его без достижения целевых значений МНО.

Протокол исследования

Фармакогенетическая группа

Расчет насыщающей и поддерживающей доз варфарина на основании генотипирования (VKORC1, CYP2C9, CYP4F2) по формуле Gage

Визит
рандомизация

Стандартная группа

Начальная доза варфарина для всех пациентов 5 мг в сутки
Генотипирование (VKORC1, CYP2C9, CYP4F2) было проведено ретроспективно

6 месяцев

Осмотр врача, контроль МНО, при необходимости коррекция дозы варфарина, оценка конечных точек и сопутствующей терапии

Больные,
соответствующие
критериям
включения

Количество больных, закончивших исследование Варфаген

Номер центра	Город	Количество больных, закончивших наблюдение в следовании Варфаген
01	Архангельск	n=62
02	Вятка	n=15
04	Москва	n=58 (пилотное исследование) n=32
05	Москва	11
06	Нижний Новгород	4
07	Новосибирск	28
10	Санкт-Петербург	7
11	Челябинск	15
Всего		232

Общая характеристика больных

- Средний возраст ($M \pm SD$) $63,5 \pm 11,7$ лет
- Муж/жен (%) 52,6 / 47,4
- Показания к назначению варфарина:
 - фибрилляция предсердий 71,7%
 - ТГВ/ТЭЛА 20,7%
 - искусственный клапан сердца 4,6%
 - тромбоз левого желудочка 3%
- % МНО в целевом диапазоне ($M \pm SD$) $69,1 \pm 16,6\%$
- Среднее значение МНО ($M \pm SD$) $2,23 \pm 0,39$

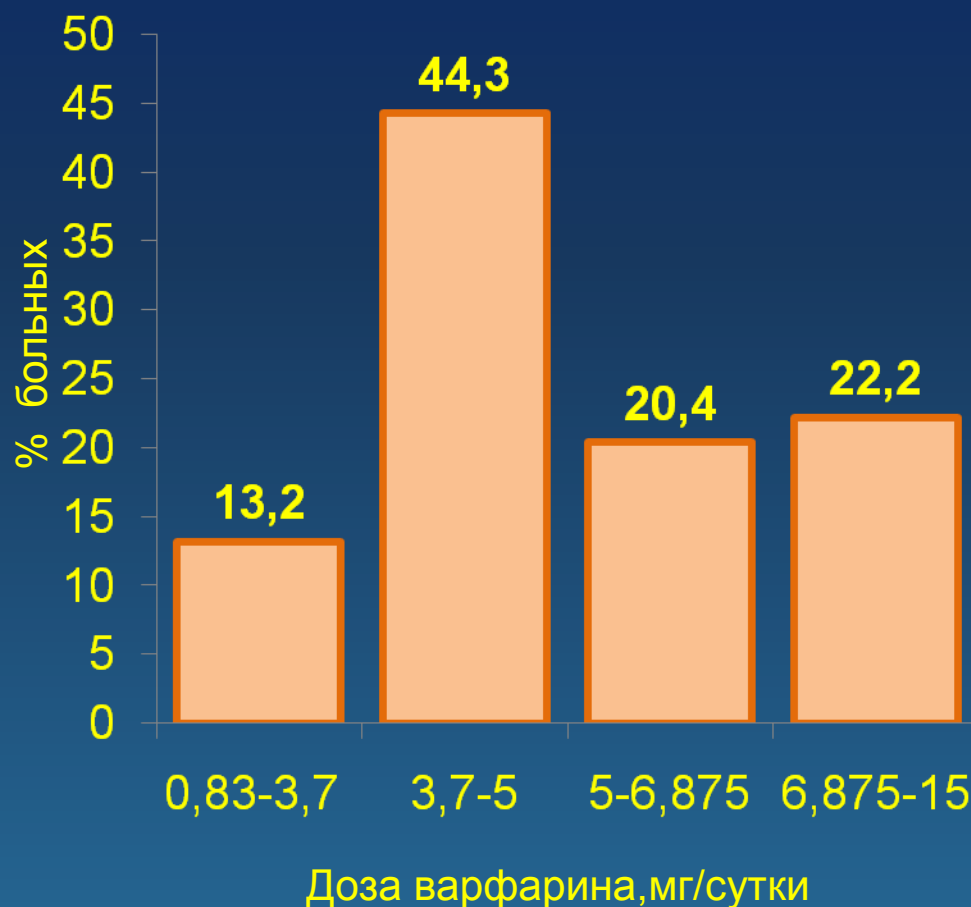
Показатели нахождения МНО в целевом диапазоне

Центр	% МНО в целевом диапазоне за 6 м	[ДИ]
Все больные, включенные в исследование	69,1±16,6	33—92,3
Центр 01 Архангельск	43,1%	10—83,3
Центр 02 Вятка	77,5%	61,1—91,6
Центр 04 Москва Кардиоцентр	75,3%	33,3—90
Центр 05 Москва УДП	82,7%	66,6—87,5
Центр 06 Нижний Новгород	51,4%	40—60
Центр 07 Новосибирск	68,2%	33,7—90
Центр 10 Санкт-Петербург	79,2%	75—80
Центр 11 Челябинск	91,9%	81,8—100

СУТОЧНАЯ ДОЗА ВАРФАРИНА

	M±SD
Средняя доза варфарина 1 месяц терапии	5,17 ±2,25
Мин доза 1 мес	1,13
Макс доза 1 мес	13,75
Средняя доза варфарина 6 месяц терапии	5,52 ±2,58
Мин доза 6 мес	0,83
Макс доза 6 мес	15

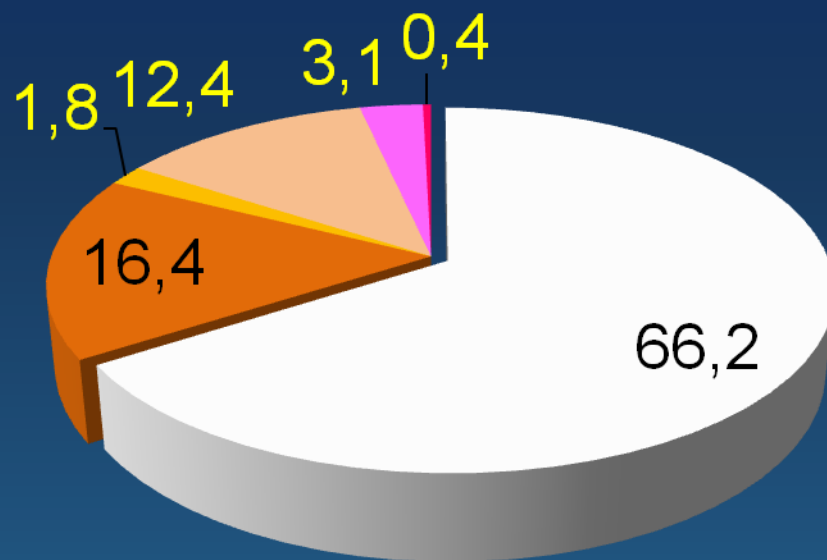
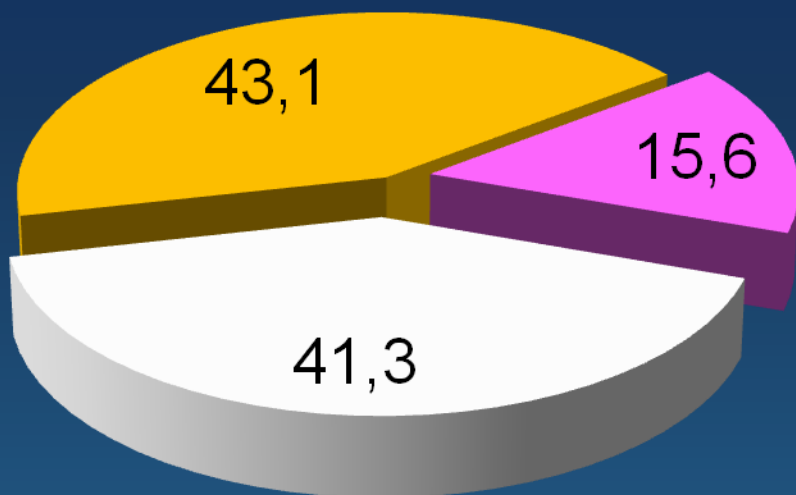
минимальная доза 0,83 мг,
максимальная доза 15 мг



ЧАСТОТА ГЕНОТИПОВ VKORC1 И CYP2C9

VKORC1:-1639 G>A

CYP2C9:430 C>T (Arg 144Cys)
CYP2C9: 1075 A>C (Ile359Leu)



■ генотип GG

■ генотип GA

■ генотип AA

■ *1*1

■ *1*2

■ *2*2

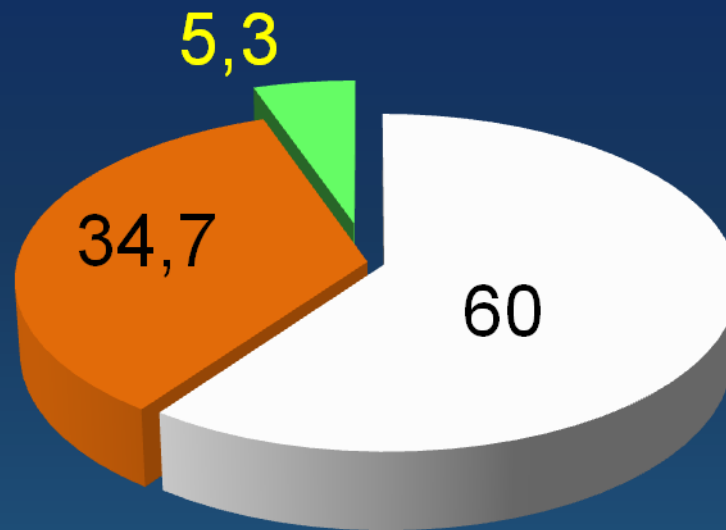
■ *1*3

■ *2*3

■ *3*3

Генотип *CYP4F2* (V 433M)

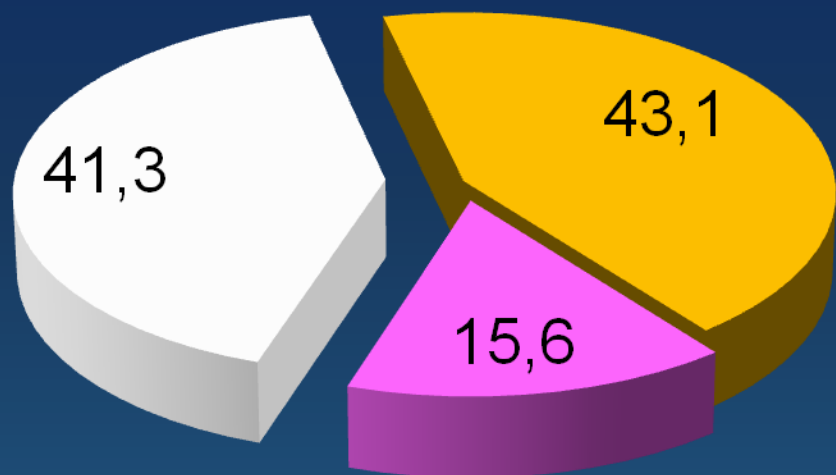
CYP4F2 : C>T (V 433M)



- генотип CC
- генотип CT
- генотип TT

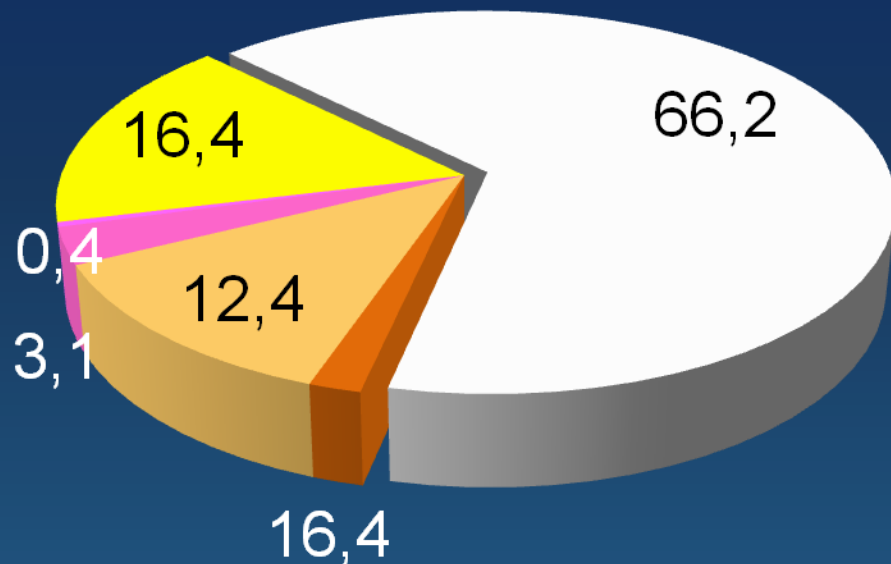
ЧАСТОТА ГЕНОТИПОВ VKORC1 И CYP2C9

- ✓ 21,1% пациентов имели сочетание полиморфизмов
- ✓ 12,8% имели сочетание генотипа AA гена VKORC1 с аллельным вариантом *3 или *2*2 CYP2C9



генотип VKORC1

- генотип GG
- генотип GA
- генотип AA



генотип CYP2C9

- *1*1
- *2*2
- *1*3
- *2*3
- *3*3
- *1*2

Характеристика исследуемых групп

Показатель	Фармакогенетическая группа	Стандартная группа	p
Возраст	63,6 ± 11,47	62,2±12,1	НД
Мужчин/женщины (%)	52,3/47,7	54/46	НД
Мерцательная аритмия	71,8	71,6	НД
ТГВ/ТЭЛА	20,5	22,7	НД
Искусственный клапан сердца	5,1	2,3	НД
Тромбоз левого желудочка	2,6	3,4	НД
Средняя доза варфарина 1 мес, (M±SD)	4,56 ±1,86	5,65 ± 2,44	НД
Средняя доза варфарина 6 мес, (M±SD)	4,80 ±2,19	6,21 ±2,71	НД

Достижение терапевтических значений МНО

Показатель	Фармакогенетическая группа	Стандартная группа	p
Кол-во дней, потребовавшихся до подбора терапевтической дозы варфарина, сутки (M±SD)	12,4±3,73	20,8±8,51	0,047
Кол-во больных, у которых целевое МНО было достигнуто к 14 дню, %	71,0	21,1	0,0001
Кол-во больных, которым для достижения целевого МНО потребовалось > 14 дней, %	29,0	78,9	0,0001

Достижение терапевтических значений МНО

Показатель	Фармакогенетическая группа	Стандартная группа	p
% значений МНО в целевом диапазоне за 1 месяц	65,9 ±19,8	50,2 ±24,1	НД
Больные, имевшие ≥ 60% значений МНО в целевом диапазоне за 1 месяц (%)	63,2	36,7	0,057
Больные, имевшие ≥ 50% значений МНО в целевом диапазоне за 1 месяц (%)	81,6	36,7	0,0006

ЧАСТОТА КРОВОТЕЧЕНИЙ У ВСЕХ БОЛЬНЫХ

	%
Большие кровотечения за 6 месяцев терапии	3,0
- Большие кровотечения при МНО > 3,0	2,4
- Большие кровотечения при МНО в целевом диапазоне	0,6
Из 5 больших кровотечений 4 произошли в первый месяц терапии	
Малые кровотечения за 6 месяцев терапии	18,1
- Малые кровотечения при МНО > 3,0	13,9
- Малые кровотечения при целевом диапазоне МНО	4,2
Частота всех кровотечений, произошедшие в 1 месяц терапии, по отношению в общей частоте кровотечений	68,6%

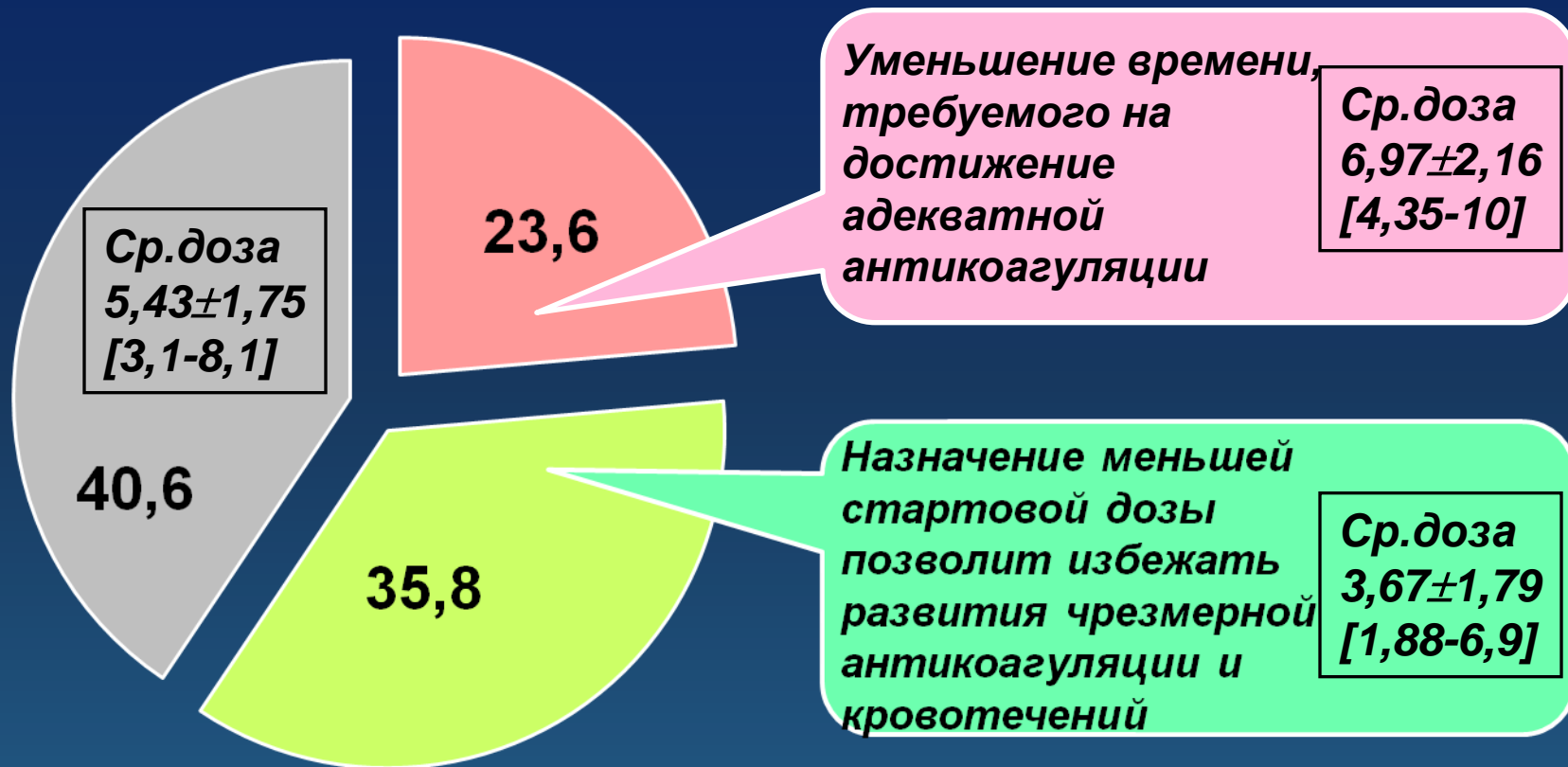
Безопасность терапии в группах исследования

Показатель	Фармакогенетическая группа	Стандартная группа	р
Все кровотечения за 6 месяцев	17,1	23,3	НД
Большие кровотечения	0	5,6%	0,06
Большие кровотечения при МНО > 3,0	0	4,5%	НД
Большие кровотечения при целевых значениях МНО	0	1,13%	НД
Малые кровотечения	18,4	17,7	НД
Малые кровотечения при МНО > 3,0	11,8	14,4%	НД
Малые кровотечения при целевых значениях МНО	6,6	3,3%	НД

Безопасность терапии в группах исследования

Показатель	Фармакогегнетическая группа	Стандартная группа	p
Эпизоды чрезмерной гипокоагуляции МНО > 3.0 при подборе дозы варфарина за 1 месяц терапии	19,4%	61,1%	0,0004
Эпизоды чрезмерной гипокоагуляции МНО > 4.0 при подборе дозы варфарина за 1 месяц терапии	3,95%	33,3%	0,0001
Комбинация неблагоприятных событий за 1 месяц (все кровотечения + повышение МНО > 4,0)	15,8	41,1	0,0082

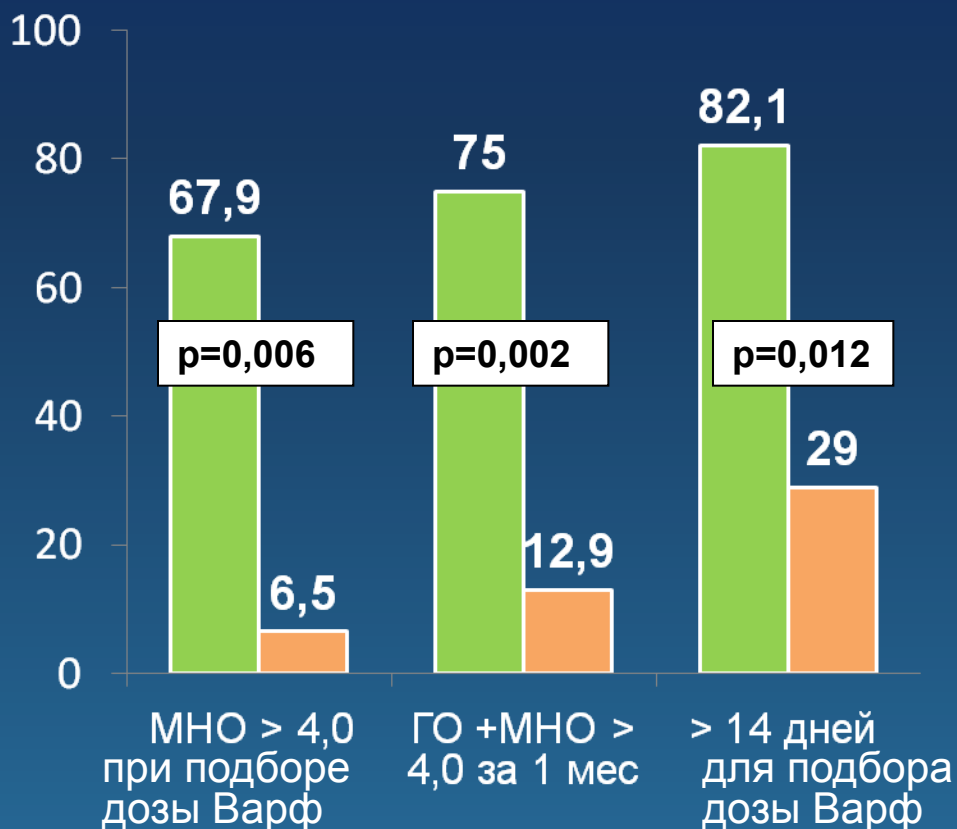
У кого можно ожидать преимущество при фармакогенетическом подходе?



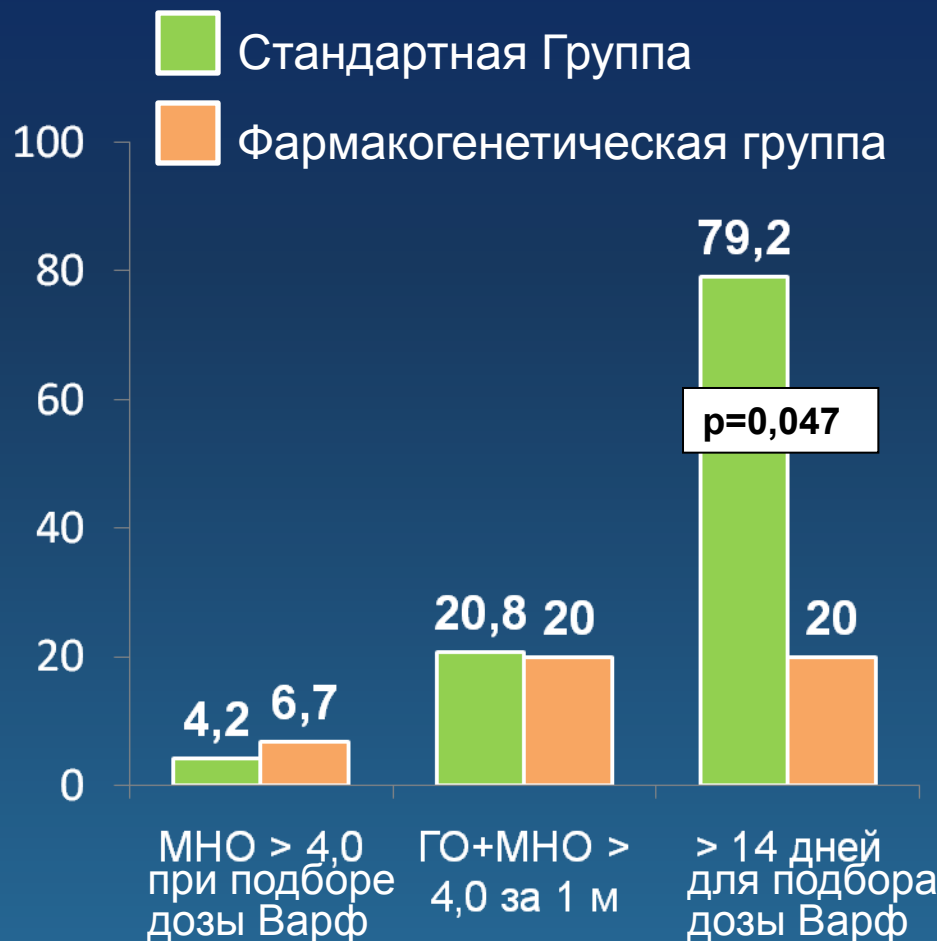
- Носители "дикого генотипа" по обоим генам VKORC1 и CYP2C9
- Носители сочетания полиморфизмов в обоих генах или генотипа AA гена VKORC1 или аллельным вариантом *3 гена CYP2C9
- Носители одного любого полиморфизма

У кого можно ожидать преимущество при фармакогенетическом подходе?

Носители сочетания полиморфизмов в обоих генах или генотипа AA гена *VKORC1* или аллельным вариантом *3 гена *CYP2C9*



Носители «дикого генотипа» генов *VKORC1* и *CYP2C9*



ВЫВОДЫ

1. Подбор дозы варфарина на основании генотипирования по сравнению со стандартным алгоритмом способствует уменьшению количества дней, требующихся для подбора индивидуальной дозы варфарина
2. Подбор дозы варфарина на основании генотипирования по сравнению со стандартным алгоритмом способствует уменьшению числа неблагоприятных событий (комбинации всех кровотечений и эпизодов повышения МНО $> 4,0$) за первый месяц терапии
3. Наибольшее преимущество в отношении безопасности терапии при использовании фармакогенетического подхода наблюдается у пациентов, имеющих сочетания полиморфизмов в обоих генах или генотипа AA гена VKORC1 или аллельного варианта *3 гена CYP2C9.