

**Предварительные результаты российского
многоцентрового исследования ВАРФАГЕН
по сравнению эффективности и безопасности
стандартного и фармакогенетического подходов
к подбору дозы варфарина**

От имени участников исследования ВАРФАГЕН

проф. Е.П.Панченко

Институт кардиологии им. А.Л.Мясникова

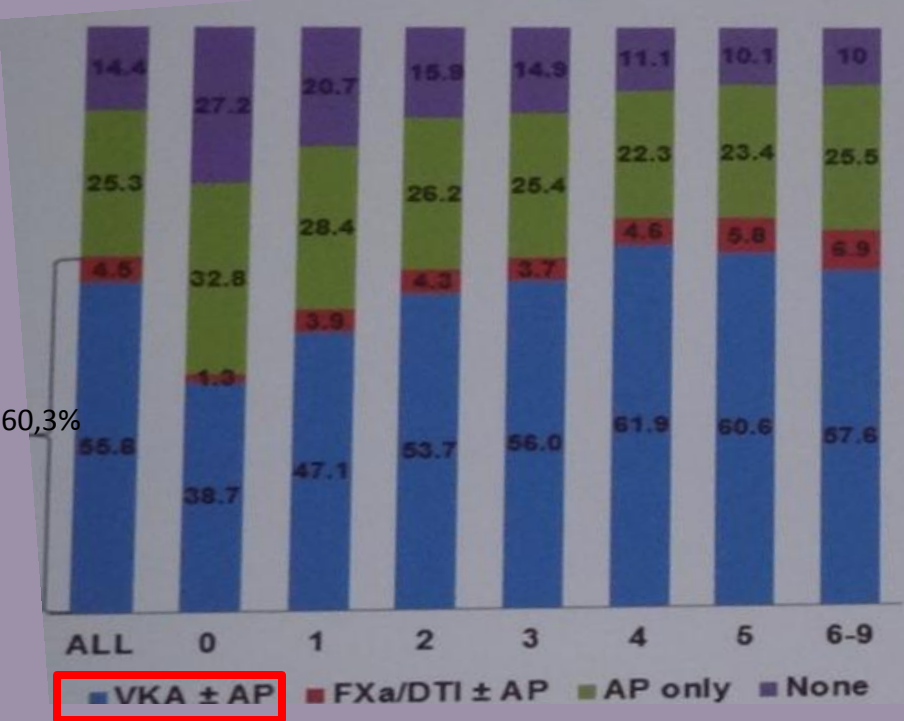
ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Москва

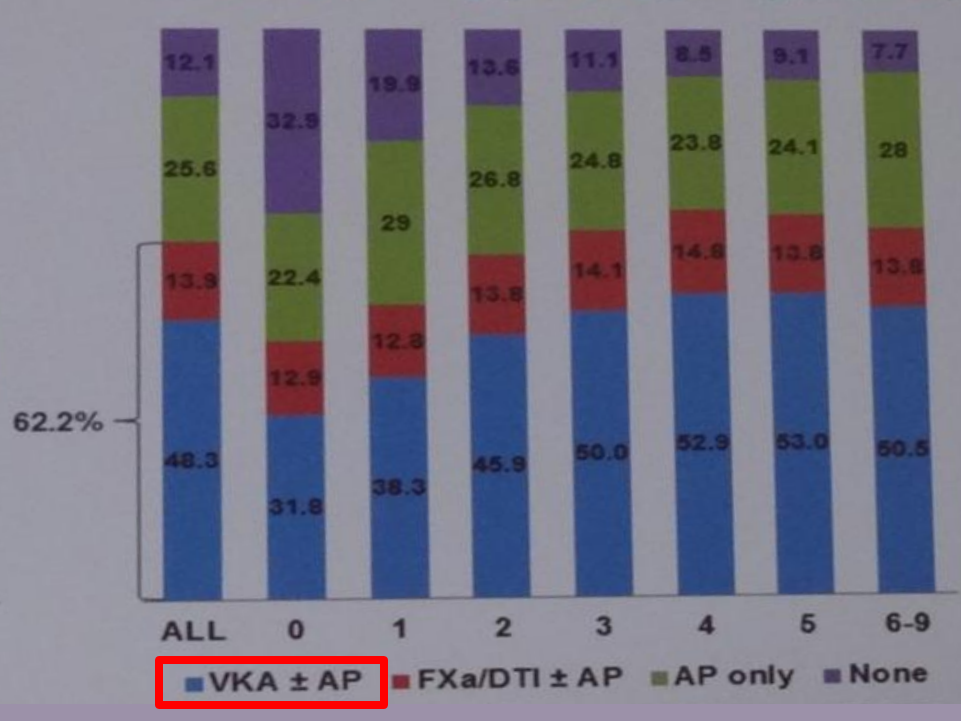
25 сентября 2013 года

Санкт-Петербург

Antithrombotic treatment according to CHA₂DS₂Vasc score in GARFIELD Cohorts 1 and 2

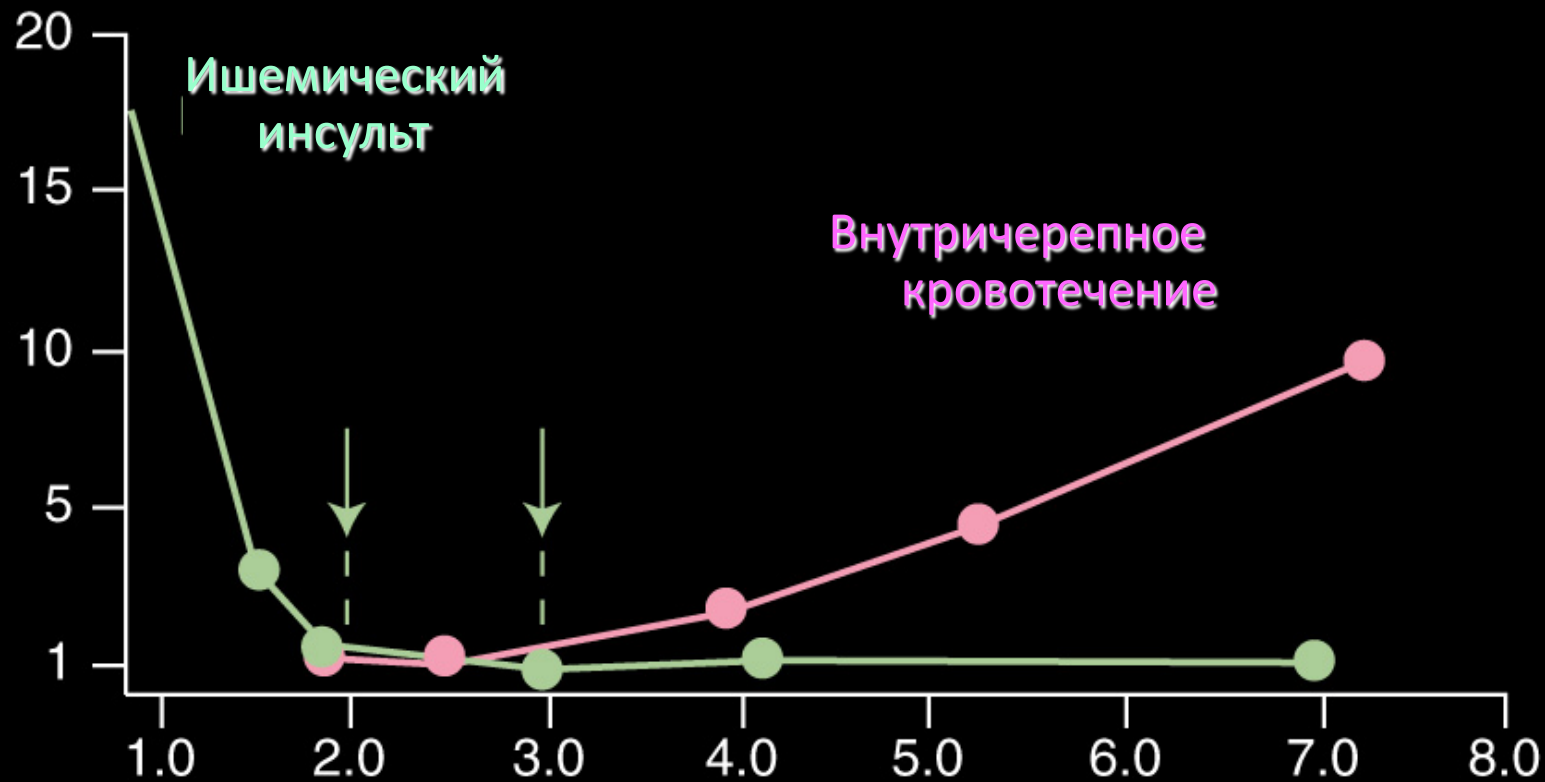


COHORT 1 Dec 2009-Oct 2011, n=10514

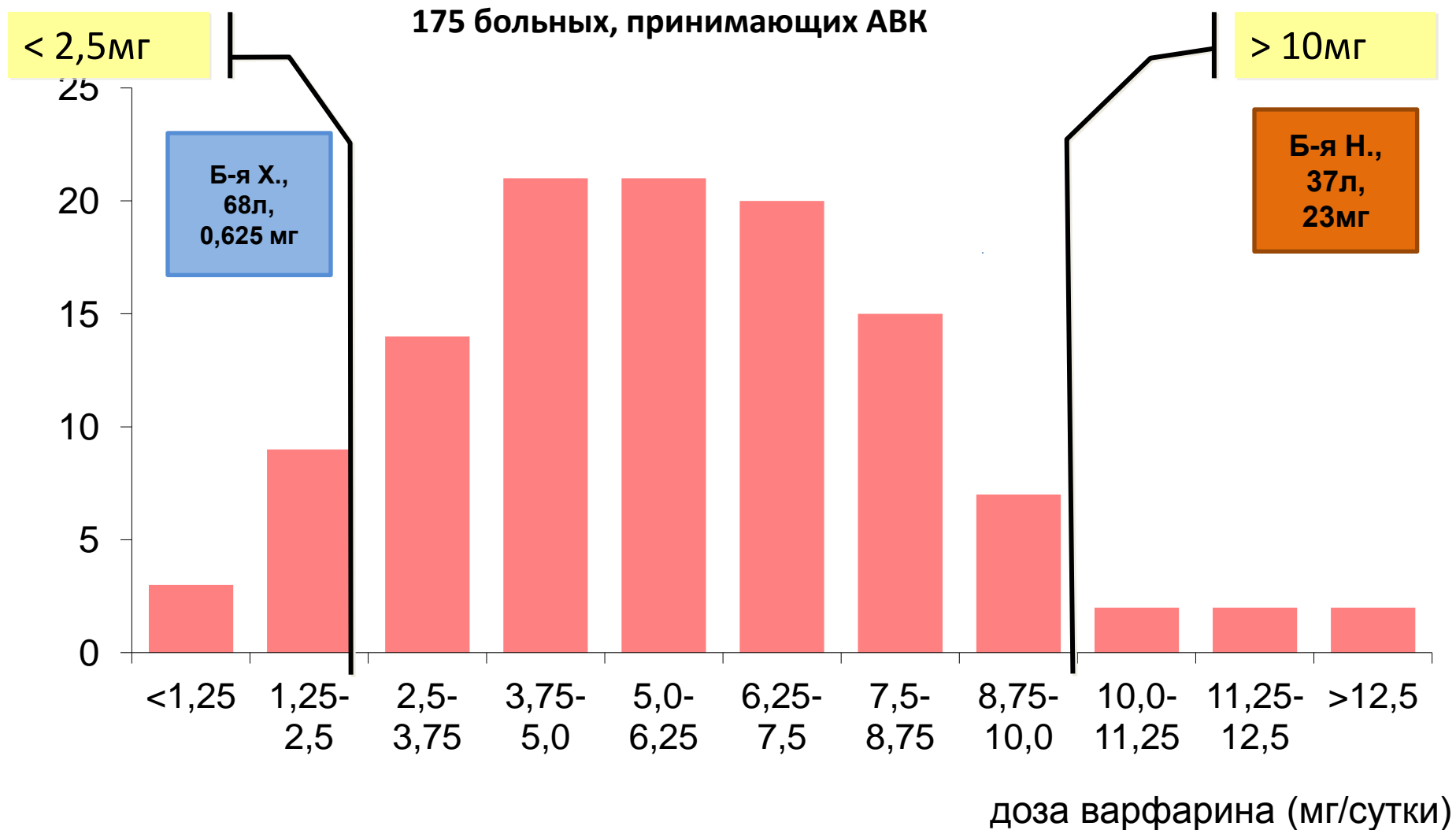


COHORT 2 Oct 2011-May 2013, n=10544

Узкое терапевтическое окно варфарина



ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ДОЗЫ ВАРФАРИНА



Фармакокинетика

Цитохром P4502C9 (CYP2C9)

Метаболизм варфарина

Носительство полиморфизмов
CYP2C9 снижает метаболизм
варфарина

- *1/*1 - быстрый метаболизм (доза ВАРФ выше средней)
- *1/*2 - быстрый метаболизм (доза ВАРФ средняя)
- *1/*3 - сниженный метаболизм (доза ВАРФ ниже средней)
- *2/*2 - плохой метаболизм (доза ВАРФ ниже средней)
- *2/*3 – очень плохой метаболизм (доза ВАРФ намного ниже средней)

Фармакодинамика

Витамин К эпоксид редуктаза (VKORC1)

Молекула-мишень

Кодирует регенерацию вит. К

Носительство полиморфизмов генов
промоторной зоны снижает синтез
витамин К эпоксид редуктазы

VKORC1

- GG – больше белка (доза ВАРФ выше средней)
- GA- меньше белка (доза ВАРФ средняя)
- AA- ещё меньше белка (доза ВАРФ ниже средней)

Доступный сайт www.warfarindosing.org (алгоритм Gage)

Required Patient Information

Age: 72 Sex: Male Ethnicity: Non-Hispanic
 Race: White, Caucasian, or Middle Eastern
 Weight: 194 lbs or 88 kgs BSA 2.05
 Height: (5 feet and 10 inches) or (177 cms)
 Smokes: No Liver Disease: No
 Indication: Atrial fibrillation
 Baseline INR: 1.0 Target INR: 2.5 Randomize & Blind
 Amiodarone/Cordarone® Dose: 0 mg/day
 Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor: Atorvastatin/Initor®/Caduet®
 Any azole (eg. Fluconazole): No
 Sulfamethoxazole/Septre/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim: No

Genetic Information

VKORC1-1639/3673: GG (warfarin insensitive) ←
 CYP4F2 V433M: Not available/pending
 GGCX rs11676382: Not available/pending
 CYP2C9*2: CC (wildtype) ←
 CYP2C9*3: AA (wildtype) ←
 CYP2C9*5: Not available/pending
 CYP2C9*6: Not available/pending

генотип GG
генотип 1*1

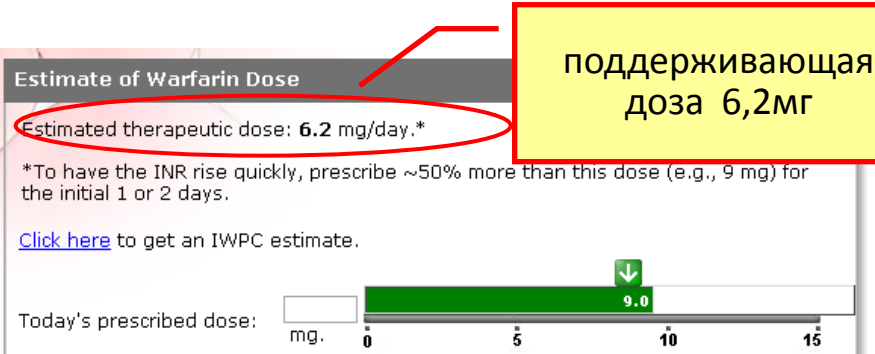
Required Patient Information

Age: 71 Sex: Male Ethnicity: Non-Hispanic
 Race: White, Caucasian, or Middle Eastern
 Weight: 180 lbs or 82 kgs BSA 1.95
 Height: (5 feet and 8 inches) or (172 cms)
 Smokes: No Liver Disease: No
 Indication: Atrial fibrillation
 Baseline INR: 1.0 Target INR: 2.5 Randomize & Blind
 Amiodarone/Cordarone® Dose: 0 mg/day
 Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor: Atorvastatin/Initor®/Caduet®
 Any azole (eg. Fluconazole): No
 Sulfamethoxazole/Septre/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim: No

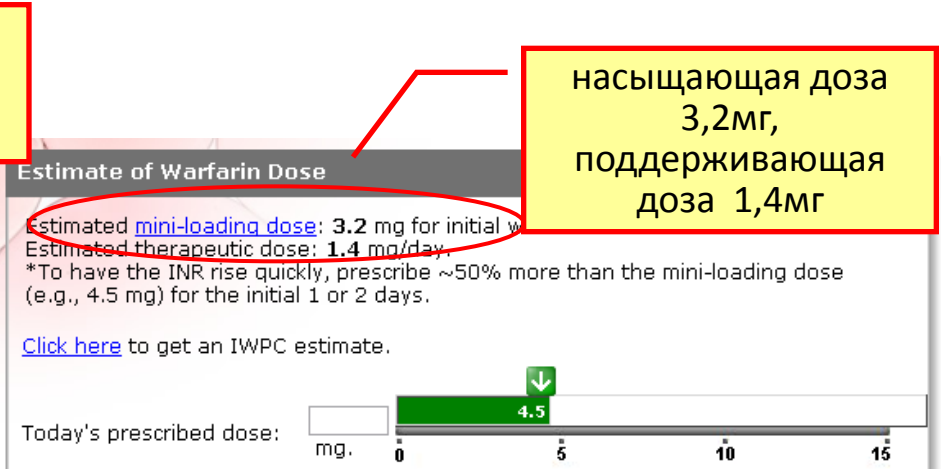
Genetic Information

VKORC1-1639/3673: AA (warfarin sensitive) ←
 CYP4F2 V433M: Not available/pending
 GGCX rs11676382: Not available/pending
 CYP2C9*2: CC (wildtype) ←
 CYP2C9*3: CC (homozygous mutant) ←
 CYP2C9*5: Not available/pending
 CYP2C9*6: Not available/pending

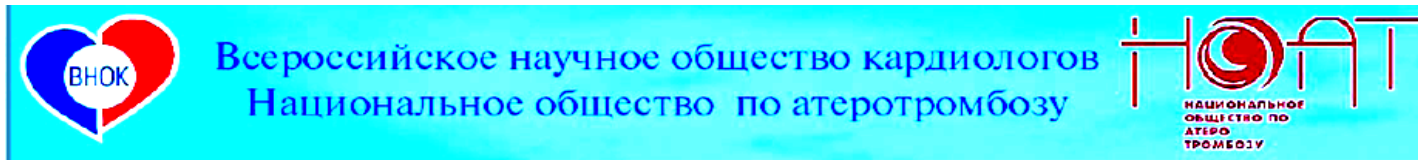
генотип AA
аллельный вариант CYP2C9*3 *3



поддерживающая доза 6,2мг



насыщающая доза 3,2мг, поддерживающая доза 1,4мг



Открытое 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

ВАРФАГЕН

(предварительные результаты)

Сентябрь 2013года

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

Дизайн исследования: открытое многоцентровое проспективное рандомизированное.

Продолжительность исследования

Длительность периода включения больных составила 18 месяцев.

Длительность периода наблюдения – 6 месяцев.

Отбор пациентов

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

Протокол исследования

Фармакогенетическая группа (1)

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

Визит
рандомизация

Стандартная группа (2)

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

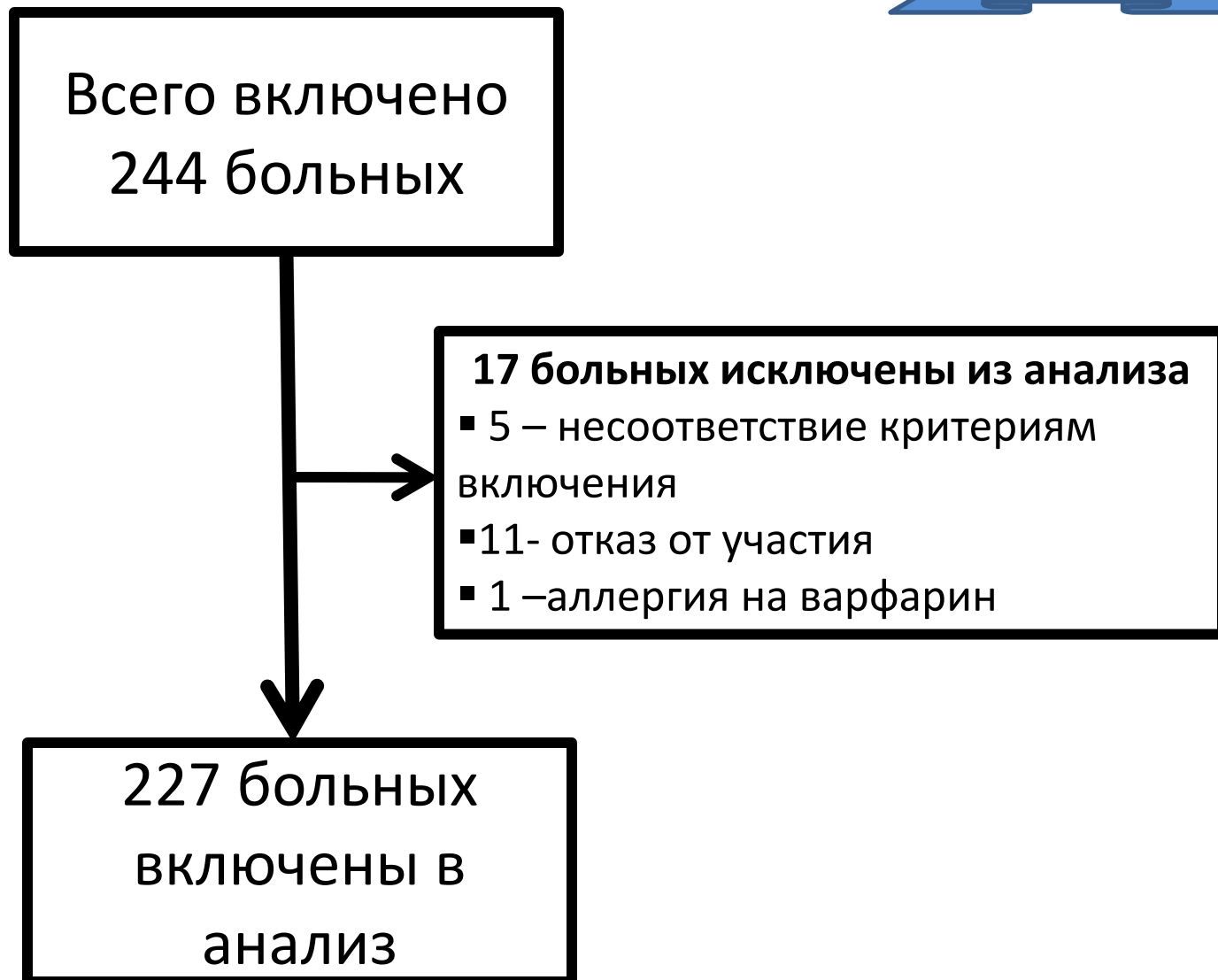
6 месяцев

1) Время для достижения терапевтических значений МНО,
2) Стабильность значений МНО
3) частота кровотечений

- Больные, соответствующие критериям включения
- Центры прошедшие стандартизацию по МНО

Количество включённых больных в центрах

№ центра	Город	Включенные в исследование
01	Архангельск	n=22
02	Вятка	n=21
04	Москва	n=121
05	Москва	11
06	Н.Новгород	4
07	Новосибирск	35
10	С-Петербург	7
11	Челябинск	23
Всего	8	244



Характеристика больных (1)

Показатель	Группа 1 Фармакогенети- ческая N=110	Группа 2 Стандартная N=117	P
Средний возраст, годы	61,1±12,5	62,9±12,3	NS
Мужчины, %	50	55,5	NS
Показания к приёму АВК:			
-ФП без поражения клапанов, %	68,2	68,4	NS
-ВТЭО, %	17,3	22,2	NS
-Механ. протезы клапанов, %	9,1	8,5	NS
-Другие, %	3,6	0,9	NS
CHADS2Vasc для больных с ФП, баллы	3,71±1,76	3,48±1,63	NS
Доля больных с суммой баллов CHADS2Vasc ≥2, %	94,6	93,8	NS
Инсульт/ТИА/СЭ в анамнезе, %	23,6	17,9	NS
- Инсульт/ТИА, %	23,6	18,8	NS
Повторные Инсульт/ТИА/СЭ в анамнезе, %	7,3	6,8	NS

Характеристика больных (2)

Characteristic	Группа 1 Фармакогенети- ческая N=110	Группа 2 Стандартная N=117	P
ИБС, %	41,8	34,2	NS
-ИМ в анамнезе, %	22,7	15,4	NS
-Стабильная стенокардия, %	36,4	29,1	NS
- ЧКВ/АКШ в анамнезе, %	12,7	11,1	NS
СД/ НТГ, %	25,5	21,4	NS
АГ, %	80,9	86,3	NS
ХСН, %	24,5	20,5	NS
ХПН, %	5,5	9,4	NS
Сумма баллов по шкале HAS-BLED	1,62±1,06	1,64±0,97	NS
Б.кровотечения в анамнезе, %	7,3	5,1	NS
М.кровотечения в анамнезе, %	18,2	18,8	NS
Одновременный приём клопидогрела, %	10,9	9,4	NS
Одновременный приём клопидогрела и аспирина, %	4,5	5,1	NS
Приём амиодарона, %	10	17,1	NS
Прием статинов, %	49,1	45,3	NS
TTR* за 6 месяцев(%)	74,1±18,3	70,2±19,9	NS

*- % измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон

% ИЗМЕРЕНИЙ МНО, ПОПАВШИХ В ЦЕЛЕВОЙ ДИАПАЗОН

Центр	% МНО в целевом диапазоне за 6 месяцев лечения	[ДИ]
Все больные, включенные в исследование	72,1±19,2	33,0–92,3
Центр 02 Вятка	73,7%	61,1–91,6
Центр 04 Москва Кардиоцентр	73,7%	43,3–90,0
Центр 05 Москва УДП	82,7%	66,6–90,0
Центр 06 Нижний Новгород	46,3%	40,0–60,0
Центр 07 Новосибирск	62,6%	37,5–83,3
Центр 10 Санкт-Петербург	76,7%	70,0–77,7
Центр 11 Челябинск	85,1%	75,0–92,3

Распределение генотипов больных (%)

N=236	CYP2C9						Total VKORC1
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3	
G/G	26,87	7,93	2,64	0,44	0,88	0	<u>38,76</u>
A/G	29,99	5,29	8,81	0,44	2,2	0	46,7
A/A	11,45	0,44	1,76	0	0,44	0,44	14,53
Total CYP2C9	<u>68,28</u>	13,66	13,21	0,88	3,52	0,44	100

Распределение генотипов больных (%)

N=236	CYP2C9						Total VKORC1
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3	
G/G	26,87	7,93	2,64	0,44	0,88	0	38,76
A/G	29,99	5,29	8,81	0,44	2,2	0	46,7
A/A	11,45	0,44	1,76	0	0,44	0,44	14,53
Total CYP2C9	68,28	13,66	13,21	0,88	3,52	0,44	100

☐ Суммарная частота встречаемости: *2/*2, *3/*3, *2/*3 CYP2C9, AA VKORC1 + одновременное носительство, как минимум, двух гетерозигот полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1 – **33,47%**

Распределение генотипов больных (%)

N=236	CYP2C9						Total VKORC1
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3	
G/G	26,87	7,93	2,64	0,44	0,88	0	38,76
A/G	29,99	5,29	8,81	0,44	2,2	0	46,7
A/A	11,45	0,44	1,76	0	0,44	0,44	14,53
Total CYP2C9	68,28	13,66	13,21	0,88	3,52	0,44	100

☐ Частота комбинаций с наибольшей чувствительностью к варфарину
(AA VKORC1 +CYP2C9*2/*2 +CYP2C9*3/*3 + CYP2C9*2/*3 -19,37%)

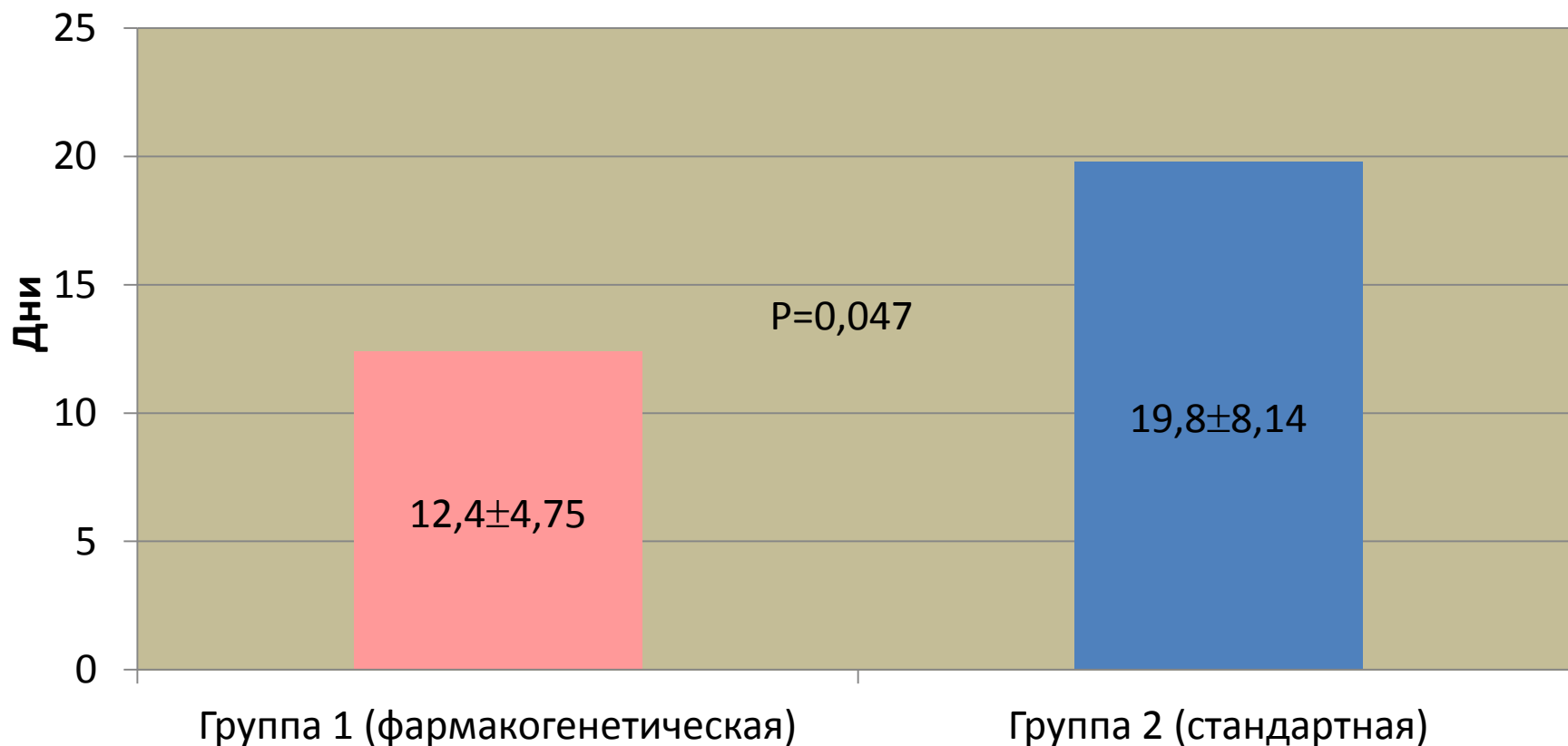
Конечные точки. Эффективность.

Показатель	Группа 1 Фармакогенетическая N=110	Группа 2 Стандартная N=117	P
Время до достижения целевого МНО, дни	12,4±5,0	19,8±8,14	0,047
% измерений МНО, попавших в целевой диапазон в 1-й месяц лечения, %	67,1±20,1	49,9±21,5	NS
% больных с величиной TTR*≥60%	68,2	35	0,0059

*- TTR – процент измерений МНО, попавших в целевой диапазон

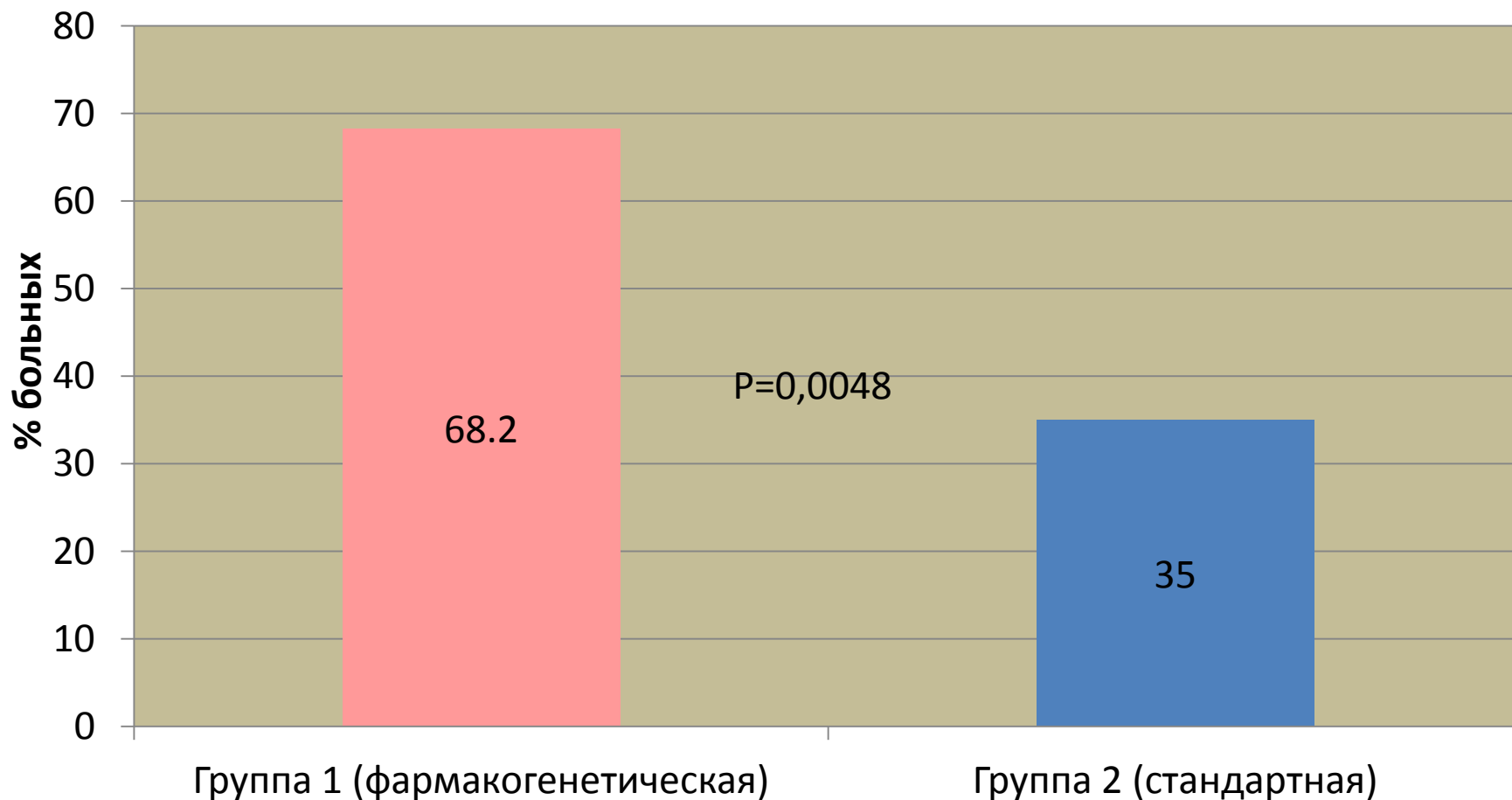
Количество дней, потребовавшихся для достижения* целевого значения МНО

Время до достижения целевых значений МНО



*- терапевтическое значение МНО считалось достигнутым после получения двух, последовательно взятых МНО близких к целевому значению

Количество больных с величиной TTR* $\geq 60\%$ в 1-й месяц лечения варфарином

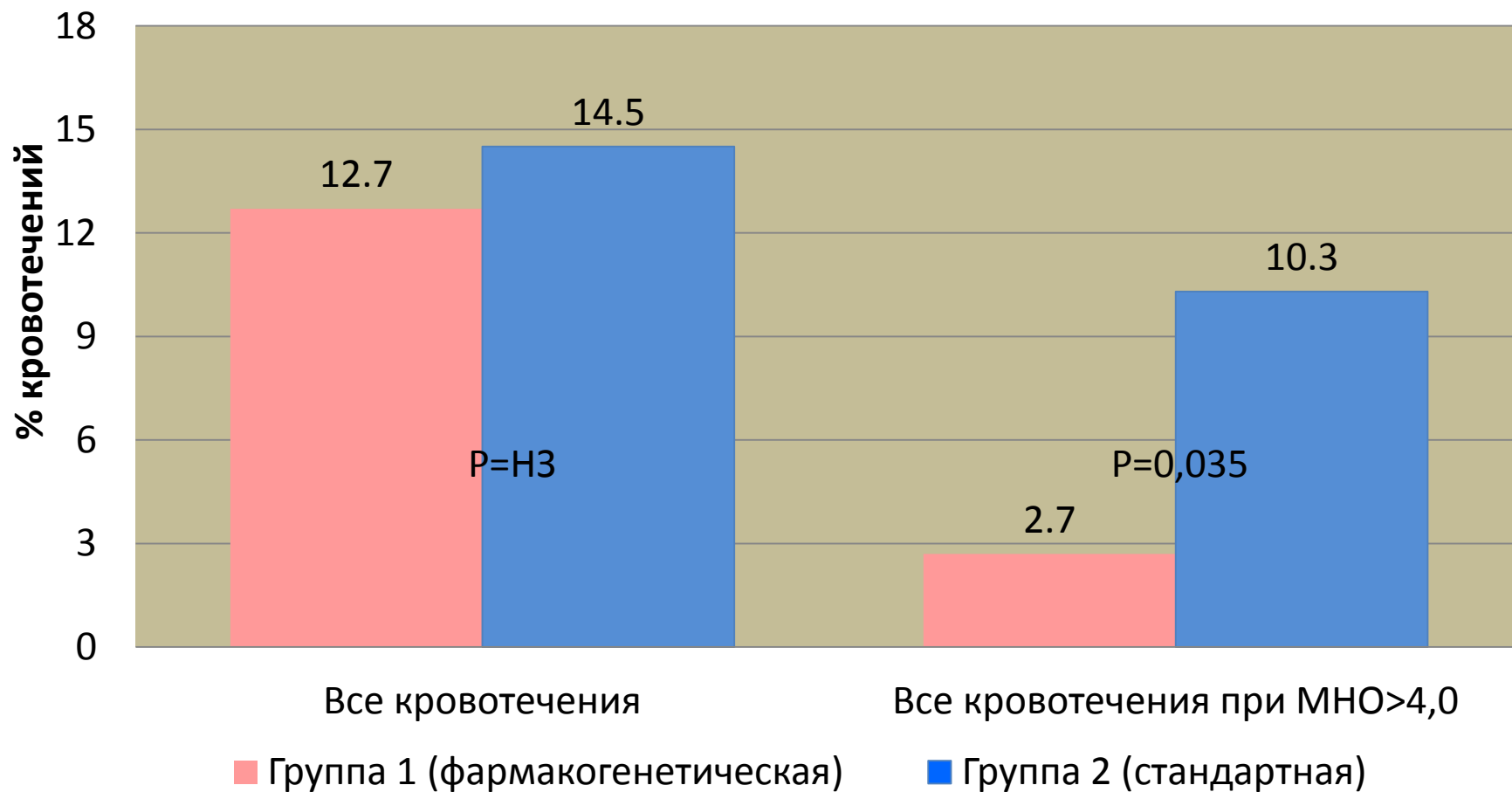


*- TTR – процент измерений МНО, попавших в целевой диапазон

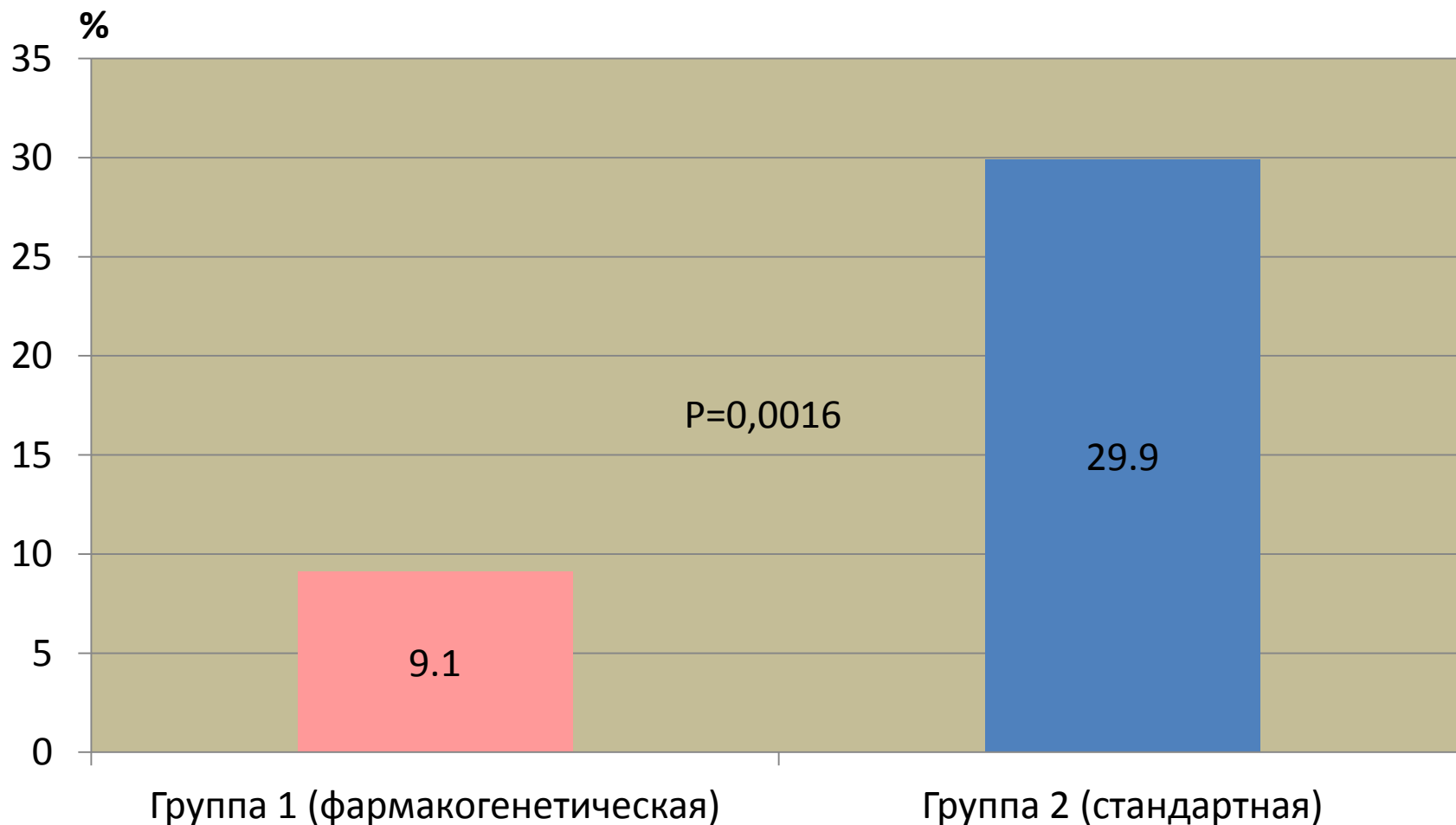
Конечные точки. Безопасность.

Показатель	Группа 1 Фармакогенетическая N=110	Группа 2 Стандартная N=117	P
Все кровотечения за 1-й месяц, %	12,7	14,5	NS
Кровотечения за 1-й месяц при МНО \geq 4,0, %	2,7	10,3	0,035
Частота значений МНО \geq 4,0 за 1-й месяц	9,1	29,9	0,0016
Все кровотечения за 6 месяцев, %	18,2	23,1	NS
- из них большие	0	5,1	0,030
- из них малые	18,2	18	NS

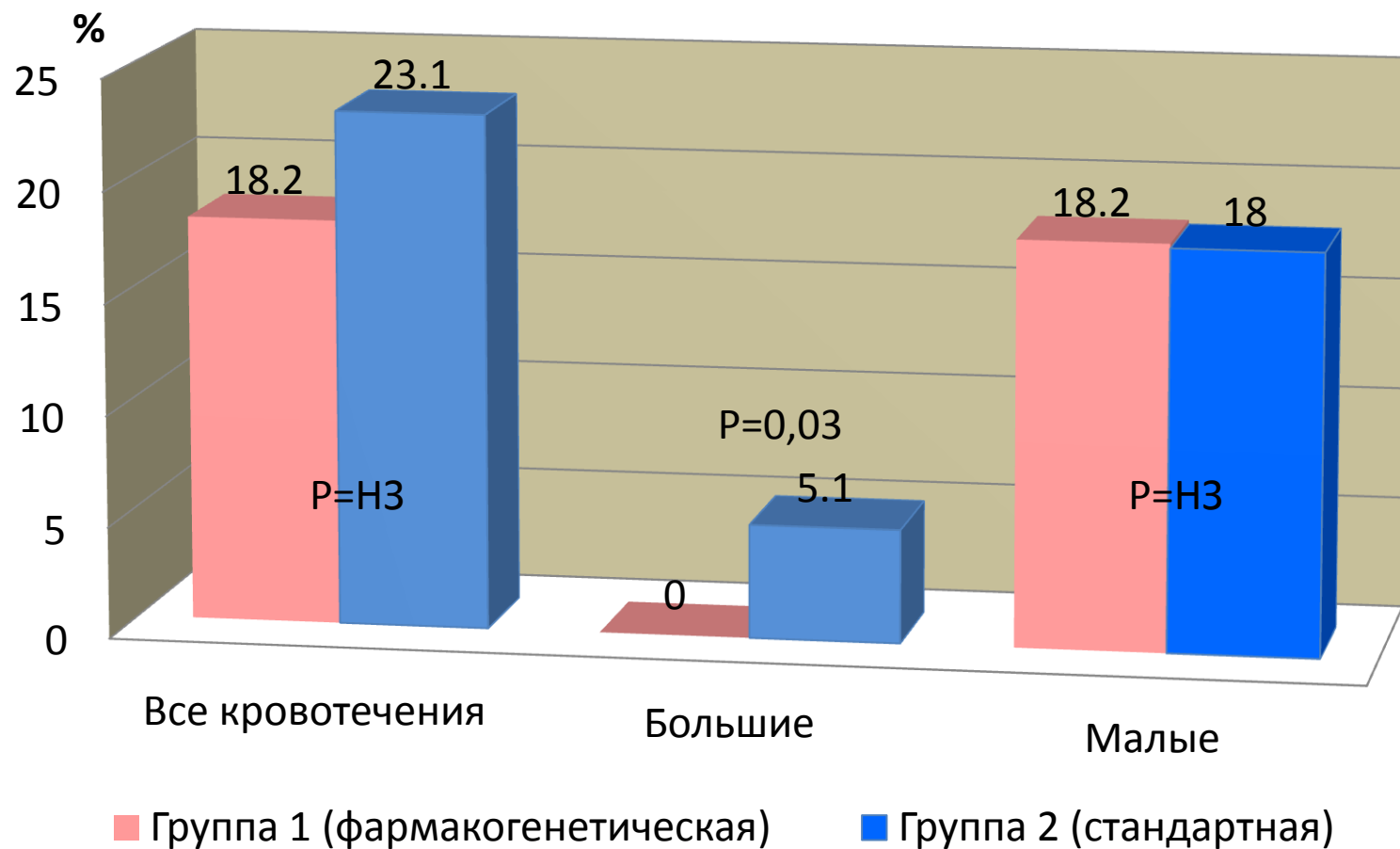
Кровотечения в 1-й месяц лечения варфарином



Частота обнаружения значений $MNO \geq 4,0$ в 1-й месяц лечения варфарином



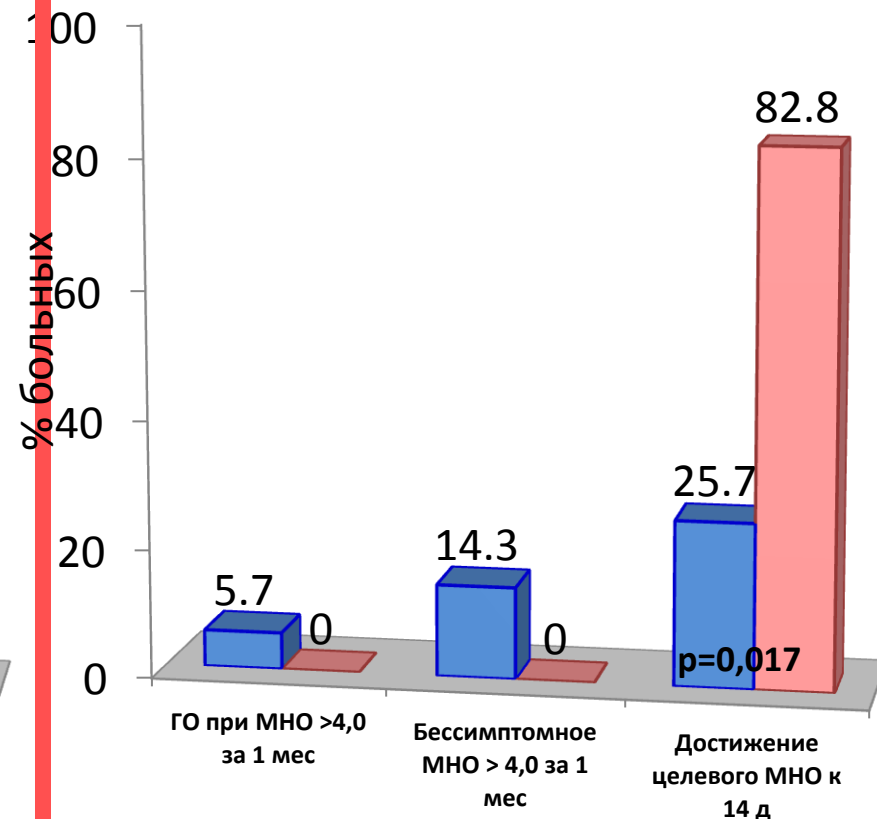
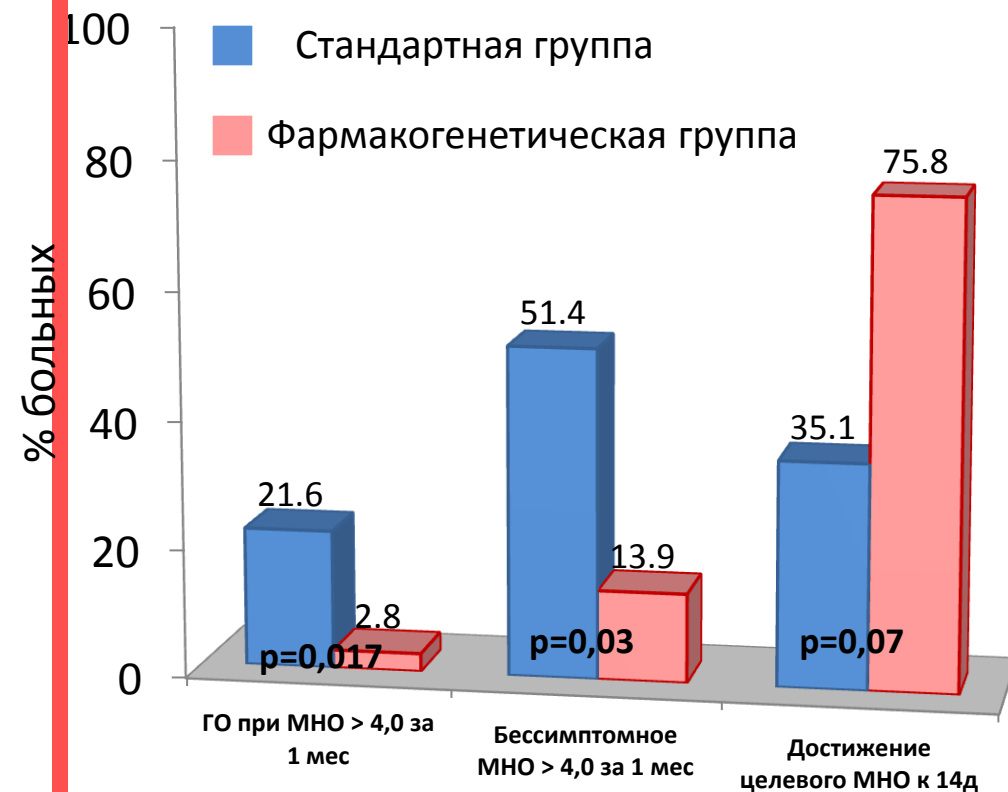
Частота кровотечений за 6 месяцев лечения варфарином



Кому фармакогенетический подход принесёт очевидную пользу ?

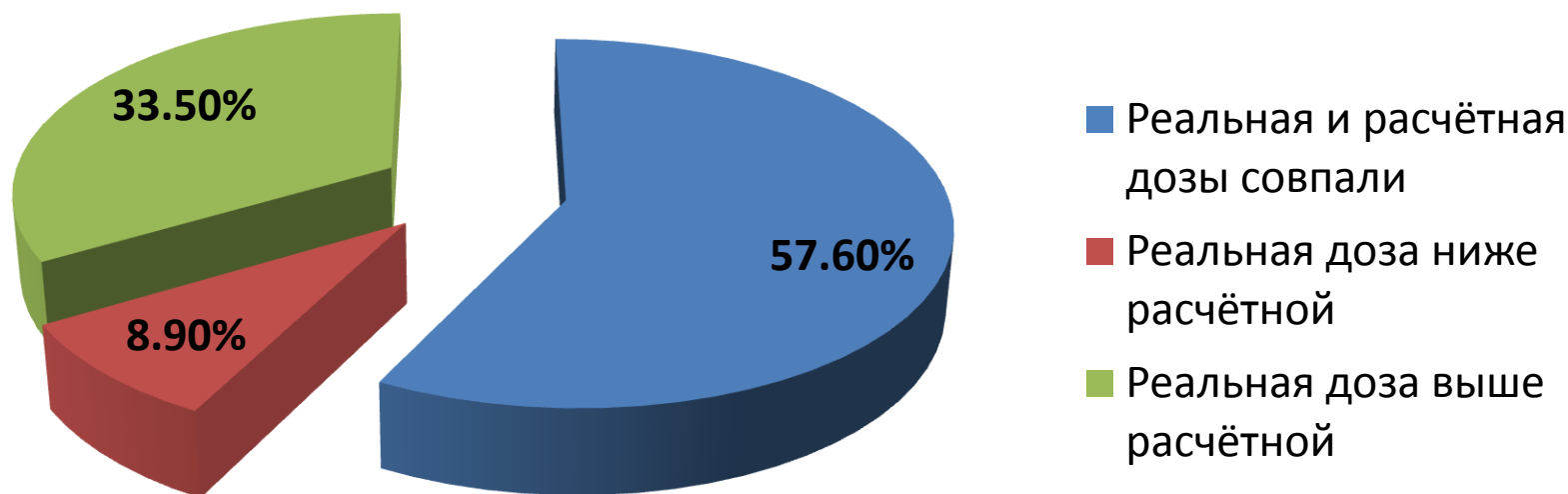
Носители: $*2/*2 + *3/*3 + *2/*3 + AA VKORC1 +$
 одновременное носительство как минимум двух
 гетерозигот *CYP2C9* и *VKORC1* (33,47%)

Носители «дикого генотипа» генов *VKORC1*
 и *CYP2C9* (26,9%)



ЧАСТОТА СОВПАДЕНИЙ* РЕАЛЬНОЙ И РАССЧИТАННОЙ С ПОМОЩЬЮ АЛГОРИТМА GAGE ДОЗ ВАРФАРИНА

n=236



*- дозы считали совпавшими, если разница между реальной и расчётной была менее 20%

ПОКАЗАТЕЛИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ТЕМ, ЧТО РЕАЛЬНАЯ ДОЗА ВАРФАРИНА ОКАЖЕТСЯ МЕНЬШЕ РАССЧИТАННОЙ (пошаговый дискриминантный анализ)

Переменные	F	p
Приём амиодарона в предшествующие 30 дней	7,78	0,005
AA VKORC1	3,8	0,043

*- дозы считали совпавшими, если разница между реальной и расчётной была менее 20%

ПОКАЗАТЕЛИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ТЕМ, ЧТО РЕАЛЬНАЯ ДОЗА ВАРФАРИНА ОКАЖЕТСЯ БОЛЬШЕ РАССЧИТАННОЙ (пошаговый дискриминантный анализ)

Переменные	F	p
Отсутствие ХСН	5,24	0,02
Употребление алкоголя	3,98	0,047

*- дозы считали совпавшими, если разница между реальной и расчётной была менее 20%

Предварительные выводы(1)

1. Среди пациентов РФ, нуждающихся в приёме АВК, частота носительства полиморфизмов генов повышающих чувствительность к варфарину составляет:
 - полиморфизмы VKORC1 -60,9%
 - полиморфизмы CYP2C9 -31,8%
2. Сумма: $CYP2C9 *2/*2 + CYP2C9 *3/*3 + CYP2C9 *2/*3 + AA VKORC1$ + сочетание, как минимум, двух гетерозигот $CYP2C9$ и $VKORC1$ 33,47%
3. Частота комбинаций с наибольшей чувствительностью к варфарину ($AA VKORC1 + CYP2C9*2/*2 + CYP2C9*3/*3 + CYP2C9*2/*3$ – 19,37%
4. Фармакогенетический подход к подбору дозы варфарина эффективнее стандартного, так как позволяет:
 - быстрее подобрать целевую дозу варфарина и
 - повышает % измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон в 1-й месяц лечения (TTR)

Предварительные выводы(2)

5. Фармакогенетический подход к подбору дозы варфарина безопаснее стандартного за счёт:
 - снижения частоты кровотечений, возникающих в связи с передозировкой варфарина (при МНО > 4,0) в первый месяц лечения;
 - уменьшения частоты флуктуаций МНО >4,0 в первый месяц;
 - уменьшения частоты больших кровотечений за 6 месяцев

6. Преимущества фармакогенетического подхода к подбору дозы варфарина проявились у 33,47% больных – носителей CYP2C9 *2/*2 + *3/*3 + *2/*3 + AA VKORC1 + одновременном носительстве как min двух гетерозигот CYP2C9 и VKORC1

Предварительные выводы(3)

7. Реальная и рассчитанная по алгоритму Gage дозы варфарина совпали у 57,6% больных;
 - у 8,9% больных реальная доза оказалась меньше рассчитанной;
 - у 33,5% больных реальная доза оказалась больше рассчитанной

8. Факторами, ассоциированными с тем, что реальная доза окажется меньше рассчитанной оказались: «прием амиодарона», «генотип *AA VKORC1*»

9. Факторами, ассоциированными с тем, что реальная доза окажется больше рассчитанной оказались: : «отсутствие ХСН», «приём алкоголя»

- ❑ Генотипирование не исключает влияние других факторов и необходимость титрования дозы варфарина
- ❑ Доза варфарина, рассчитанная на основании генотипирования, должна пересматриваться при изменении лечения и появлении **НОВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ**

Участники исследования исследования ВАРФАГЕН

Боровков Н.Н., Вавилова Т.В., Вереина Н.К.,
Воробьева Н. А., Добровольский А.Б.,
Грехова Л.В., Гронтковская А.В., Давыдова Н.А. ,
Жолобова Н. И., Загородникова К.А.,
Д.А.Затейщиков, Землянская О.А., Зотова И.В.,
Колеватова Г.А. Кох Н.В., Кропачёва Е.С. ,
Лавринов П.А. , Лифшиц Г.И., Павлова Т.В.,
Панченко Е.П., А.В., Рогозина А.С., Синицын С.П.,
Слепухина А., Соловьев О.Н. , Сироткина О.В.,
Титаева Е.В., Федюшина О.Г. ,О.В., Чулков В.С.,
Чувилина М.О. ,Цветовская Г.А.,

Спонсоры исследования

«ООО «ДНК-Технология»

- обеспечение фармакогенетических исследований
- организация маркировки, транспортировки образцов крови

«Никомед Россия» (2011г.)

«Такеда Никомед» (с 2012г.)

- организация стартового совещания
- изготовление и доставка координатору карт больных
- обеспечение пробирок для хранения образцов
- покупка реактивов для дополнительных исследований