

**Чем может помочь исследование
фармакогенетики варфарина
практическому врачу**

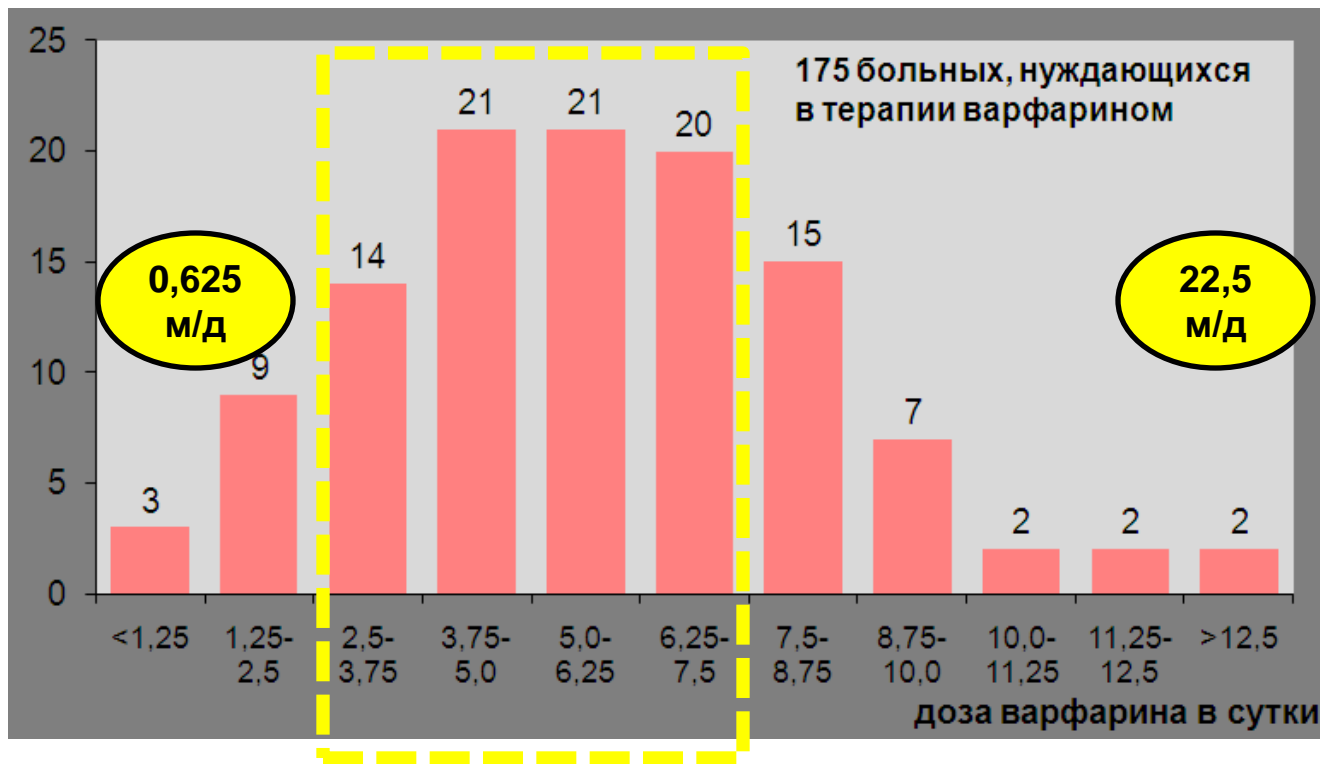
*(выводы для клинической практики по
результатам исследования ВАРФАГЕН)*

к.м.н. Кропачева

от имени участников исследования Варфаген

Санкт-Петербург 25.09.2013

Основы терапии варфарином



Варфарин – лекарство, для которого характерна широкая вариабельность дозы

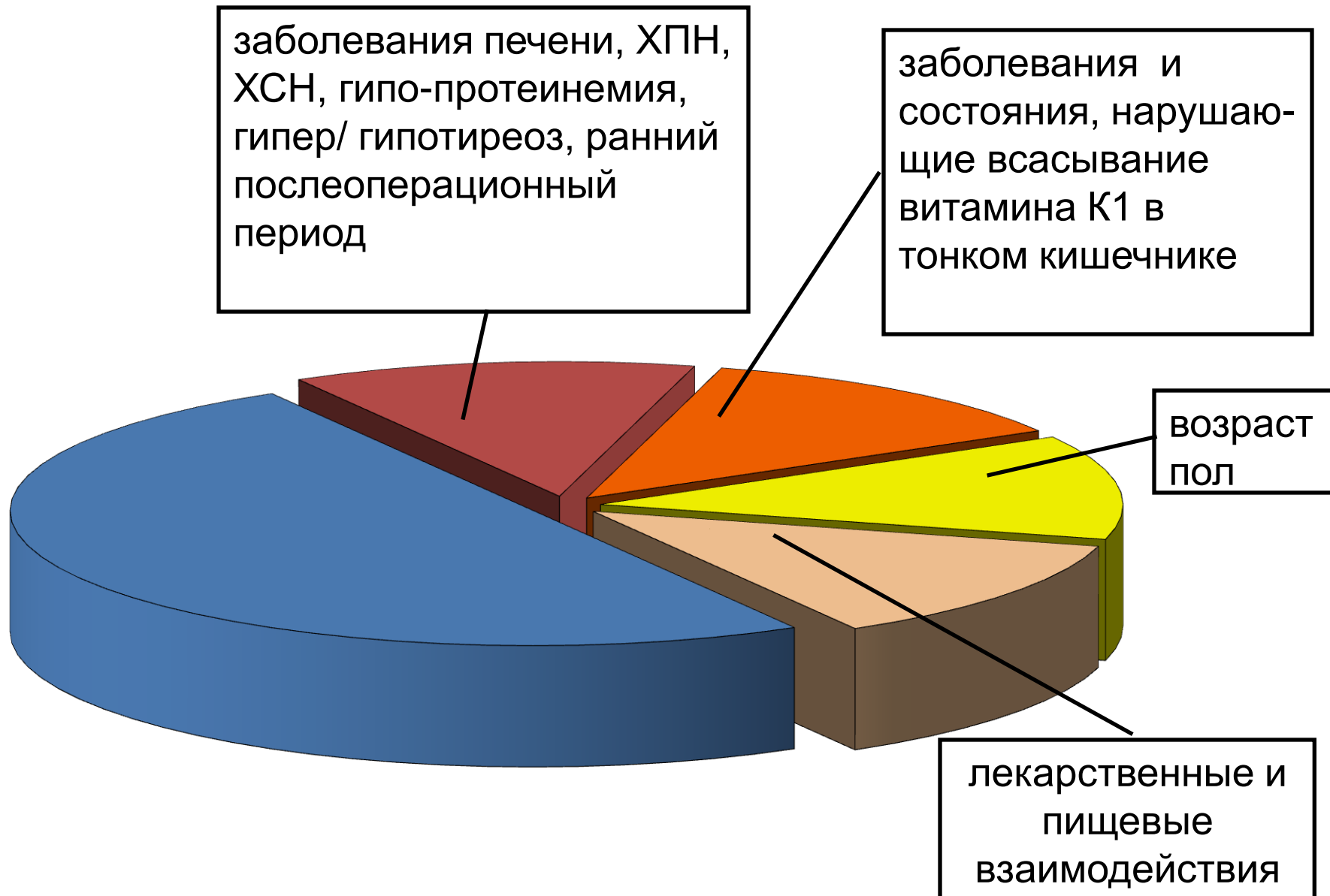
➤ *Цель терапии – подобрать индивидуальную дозу варфарина для достижения целевых значений МНО.*

Подбор терапевтической дозы варфарина

Стандартная схема

1-2 день	5мг вечером однократно	
3 день	Определить МНО. Взять анализ мочи по Нечипоренко	
	МНО < 1,5	Увеличить суточную дозу на ½ табл. МНО через 2 дня.
	МНО 1,5-2,0	Увеличить суточную дозу на ¼ табл. МНО через 2 дня.
	МНО 2,0-3,0	Суточную дозу не менять. МНО через 2 дня.
	МНО > 3,0	Уменьшить суточную дозу на ¼ табл. МНО через 2 дня.
	МНО > 4,0	Пропустить 1 прием варфарина. Далее уменьшить дозу на ½ табл. МНО через 2 дня.
5 день	Определить МНО. Алгоритм как на 3-ий день.	

«ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ОТВЕТ» на варфарин



Подбор терапевтической дозы варфарина

Стандартная схема

1-2 день	5мг вечером однократно	
3 день	Определить МНО. Взять анализ мочи по Нечипоренко	
	МНО < 1,5	Увеличить суточную дозу на ½ табл. МНО через 2 дня.
	МНО 1,5-2,0	Увеличить суточную дозу на ¼ табл. МНО через 2 дня.
	МНО 2,0-3,0	Суточную дозу не менять. МНО через 2 дня.
	МНО > 3,0	Уменьшить суточную дозу на ¼ табл. МНО через 2 дня.
	МНО > 4,0	Пропустить 1 прием варфарина. Далее уменьшить дозу на ½ табл. МНО через 2 дня.
5 день	Определить МНО. Алгоритм как на 3-ий день.	

Насыщающая доза должна быть уменьшена

- возраста больного более 70-ти лет
- хронической почечной недостаточности
- снижения уровня белка в плазме крови
- снижении массы тела менее 60 кг
- явлениях печеночной недостаточности
- раннем послеоперационном периоде
- совместном приеме амиодарона

При соблюдении схемы насыщения и учета соматических факторов частота развития чрезмерной гипокоагуляции (МНО >4.0) в 1-й месяц терапии ≈ 20-25%

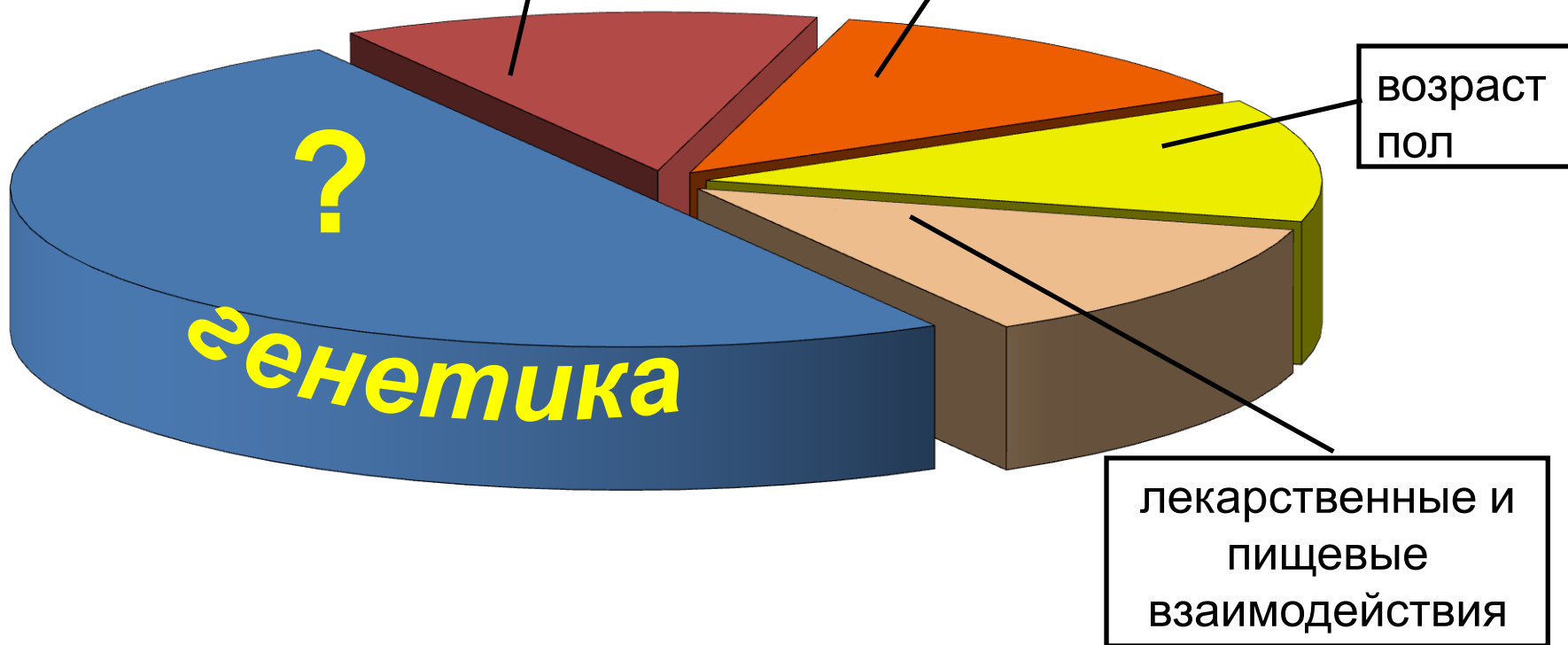
«ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ОТВЕТ» на варфарин

заболевания печени, ХПН,
ХСН, гипо-протеинемия,
гипер/ гипотиреоз, ранний
послеоперацион-ный
период

заболевания и
состояния, нарушаю-
щие всасывание
витамина К1 в
тонком кишечнике

возраст
пол

лекарственные и
пищевые
взаимодействия



Подбор терапевтической дозы варфарина

Стандартная схема

1-2 день	5мг вечером однократно	
3 день	Определить МНО. Взять анализ мочи по Нечипоренко	
	МНО < 1,5	Увеличить суточную дозу на ½ табл. МНО через 2 дня.
	МНО 1,5-2,0	Увеличить суточную дозу на ¼ табл. МНО через 2 дня.
	МНО 2,0-3,0	Суточную дозу не менять. МНО через 2 дня.
	МНО > 3,0	Уменьшить суточную дозу на ¼ табл. МНО через 2 дня.
	МНО > 4,0	Пропустить 1 прием варфарина. Далее уменьшить дозу на ½ табл. МНО через 2 дня.
5 день	Определить МНО. Алгоритм как на 3-ий день.	

Фармакогенетический подход

Расчет дозы варфарина на основании генотипирования

Required Patient Information

Age: Sex: Ethnicity:

Race:

Weight: lbs or kgs

Height: (feet and inches) or (cms)

Smokes: Liver Disease:

Indication:

Baseline INR: Target INR: Randomize & Blind

Amiodarone / Cordarone® Dose: mg/day

Statin / HMG CoA Reductase Inhibitor:

Any azole (eg, Fluconazole):

Sulfamethoxazole / Septra / Bactrim / Cotrim / Sulfatrim:

Genetic Information

VKORC1-1639/3673:

CYP4F2 V433M:

GGCX rs11676382:

CYP2C9*2:

CYP2C9*3:

CYP2C9*5:

CYP2C9*6:

Accept Terms of Use

> ESTIMATE WARFARIN DOSE

*

WARFARINDOSING

www.WarfarinDosing.org

Дополнительные цели исследования ВАРФАГЕН:

1. Оценить зависимость темпов насыщения варфарином от генотипа *CYP2C9* и *VKORC1*.
2. Выявить предикторы развития чрезмерной гипокоагуляции, обусловленной передозировкой варфарина
- 3.
4. Оценить вклад генетических механизмов межлекарственных взаимодействий в реальную практику

Характеристика больных

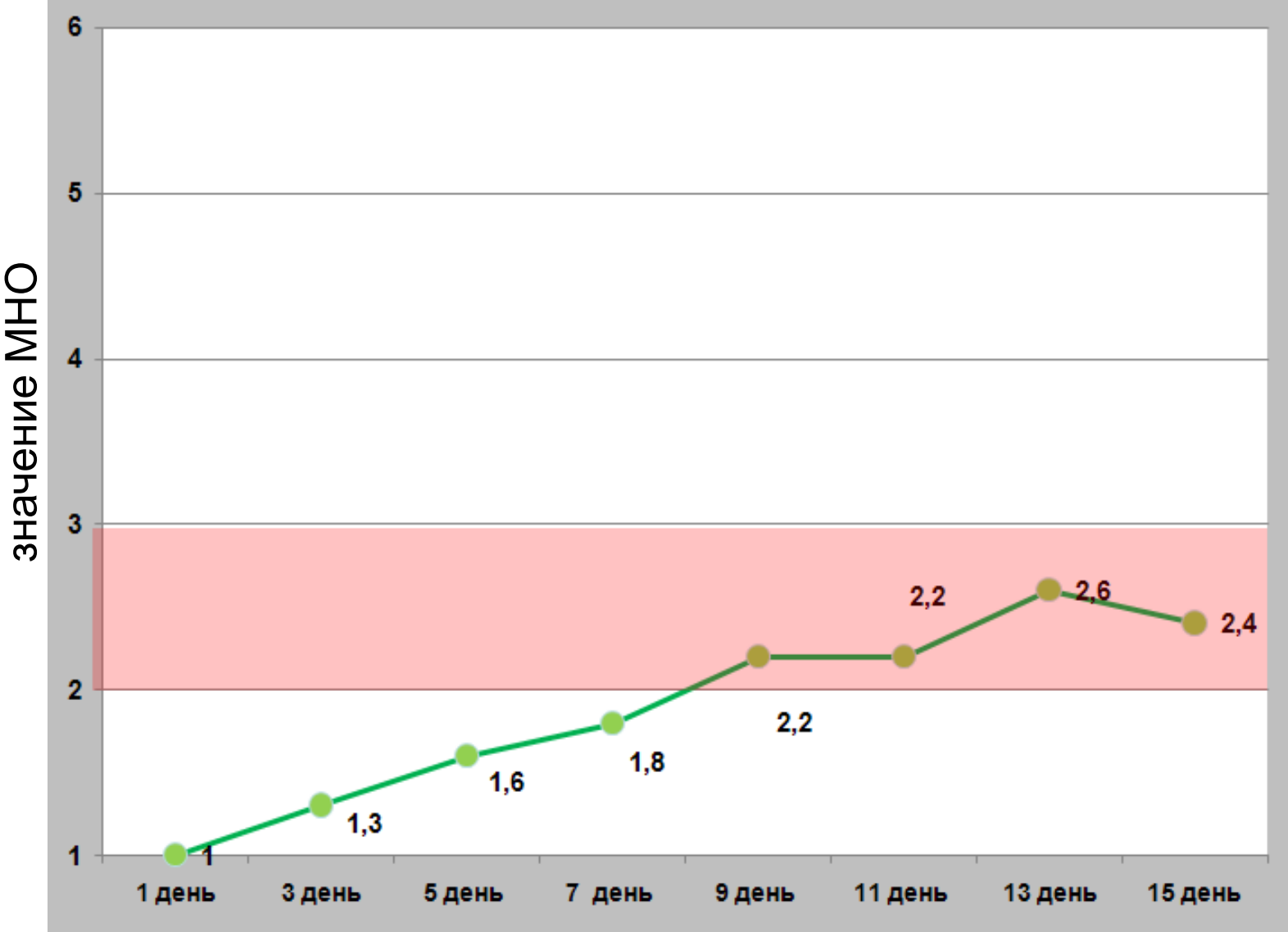
	Соответствие критериям включения	Количество больных
Исследование ВАРФАГЕН	<ul style="list-style-type: none">• больные Стандартной Группы (кто в качестве насыщающей дозы варфарина получал дозу 5 мг в сутки)• Контроль МНО в первый месяц в соответствии с протоколом исследования (3,5,7,9,11,13,15, 30 сутки)• Проведено генотипирование (<i>CYP2C9</i>, <i>VKORC₁</i>)	128
Ретроспективная когорта	<ul style="list-style-type: none">• Больные, у которых в качестве стартовой дозы варфарина использовалась доза 5 мг в сутки• Контроль МНО в первый месяц в соответствии с протоколом исследования Варфаген (3,5,7,9,11,13,15, 30 сутки)• Проведено генотипирование (<i>CYP2C9</i>, <i>VKORC₁</i>)	80
Всего		208

Общая характеристика больных

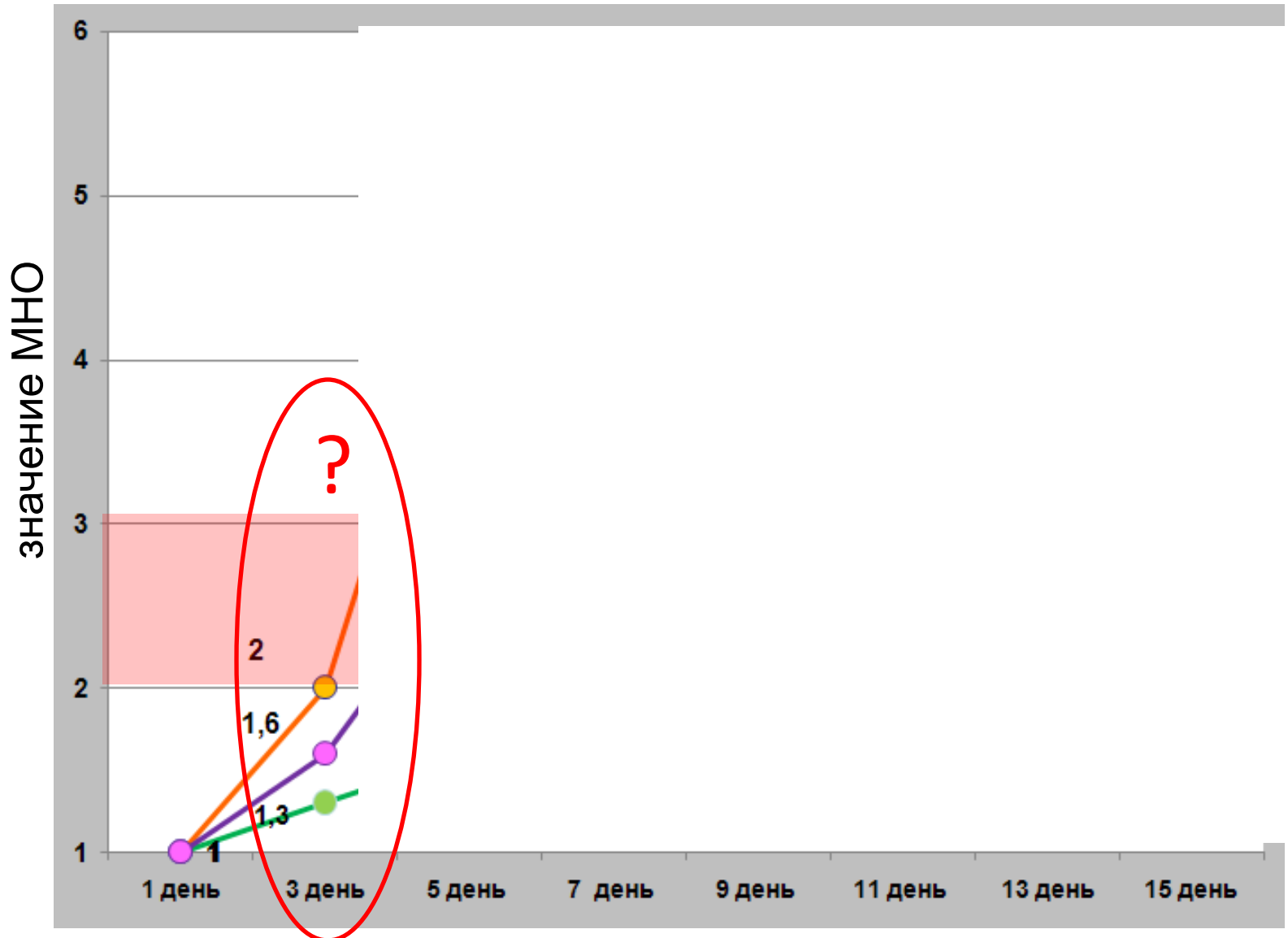
Показатель	Исследование Варфаген	Ретроспективная когорта	p
Возраст, лет (M ± SD)	65,5 ± 10,9		
Мужчин/женщины (%)	46,8 / 53,2		
Мерцательная аритмия (%)	70,5		
ТГВ/ТЭЛА (%)	22,7		
Искусственный клапан сердца (%)	4,2		
Тромбоз левого желудочка (%)	2,6		
Для больных МА средний балл: по шкале CHADS ₂ - по шкале CHA ₂ DVA ₂ Sc-	2,0 ± 1,2 3,4 ± 1,3		

* Сопоставимость групп позволила проводить единый статистический анализ

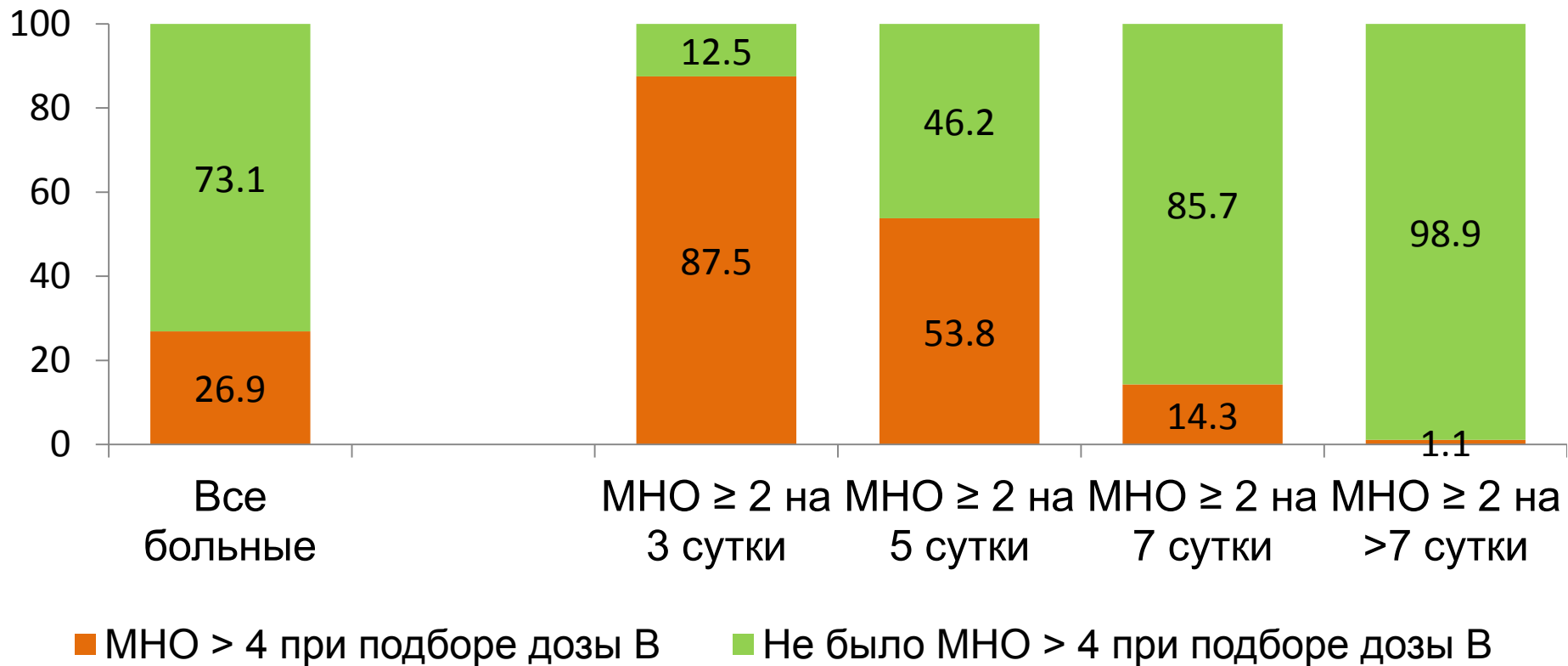
Достижение целевого МНО при подборе дозы варфарина



Достижение целевого МНО при подборе дозы варфарина



Развития передозировки варфарина (МНО > 4,0) при подборе дозы



✓ МНО ≥ 2,0 на 3 день в 87,5% случаев сопровождалось развитием чрезмерной гипокоагуляции (МНО > 4,0) при подборе дозы варфарина

✓ МНО ≥ 2,0 на 5 день в 53,8% случаев сопровождалось развитием чрезмерной гипокоагуляции (МНО > 4,0) при подборе дозы варфарина

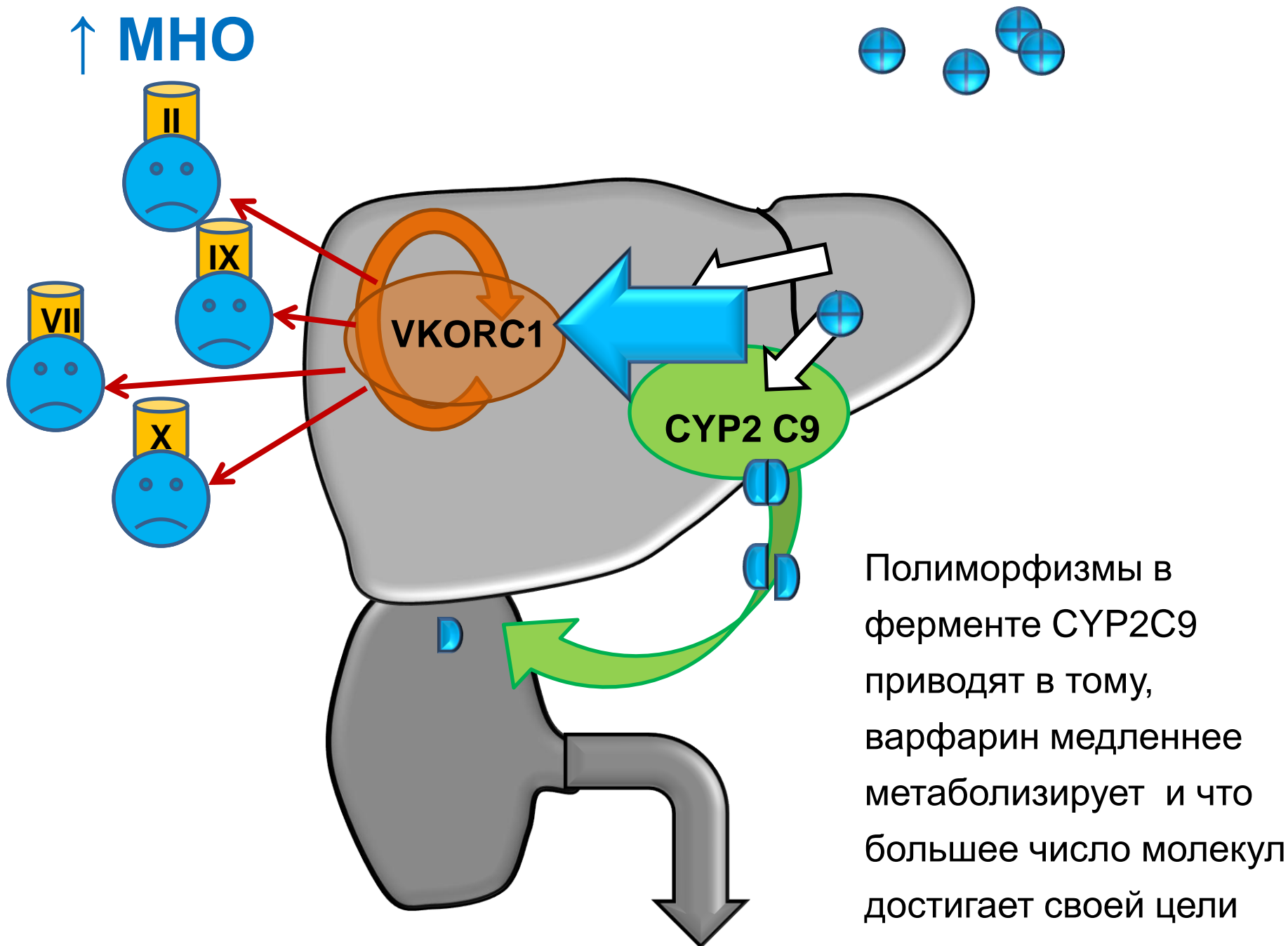
Зависимость темпов достижения целевых значений МНО и риска развития чрезмерной гипокоагуляции

	МНО > 4,0 при подборе дозы варфарина	Не было значений МНО > 4,0 при подборе дозы варфарина	p
Достижение первого МНО $\geq 2,0$, сутки	4,35 \pm 1,71	10,2 \pm 5,07	0,03
Достижение значения МНО $\geq 2,0$ на 3 сутки (%)	50	2,63	0,0000
Достижение значения МНО $\geq 2,0$ на 5 сутки (%)	37,5	11,8	0,0013
Достижение значения МНО $\geq 2,0$ на 7 сутки и более (%)	14,3	84,9	0,0000

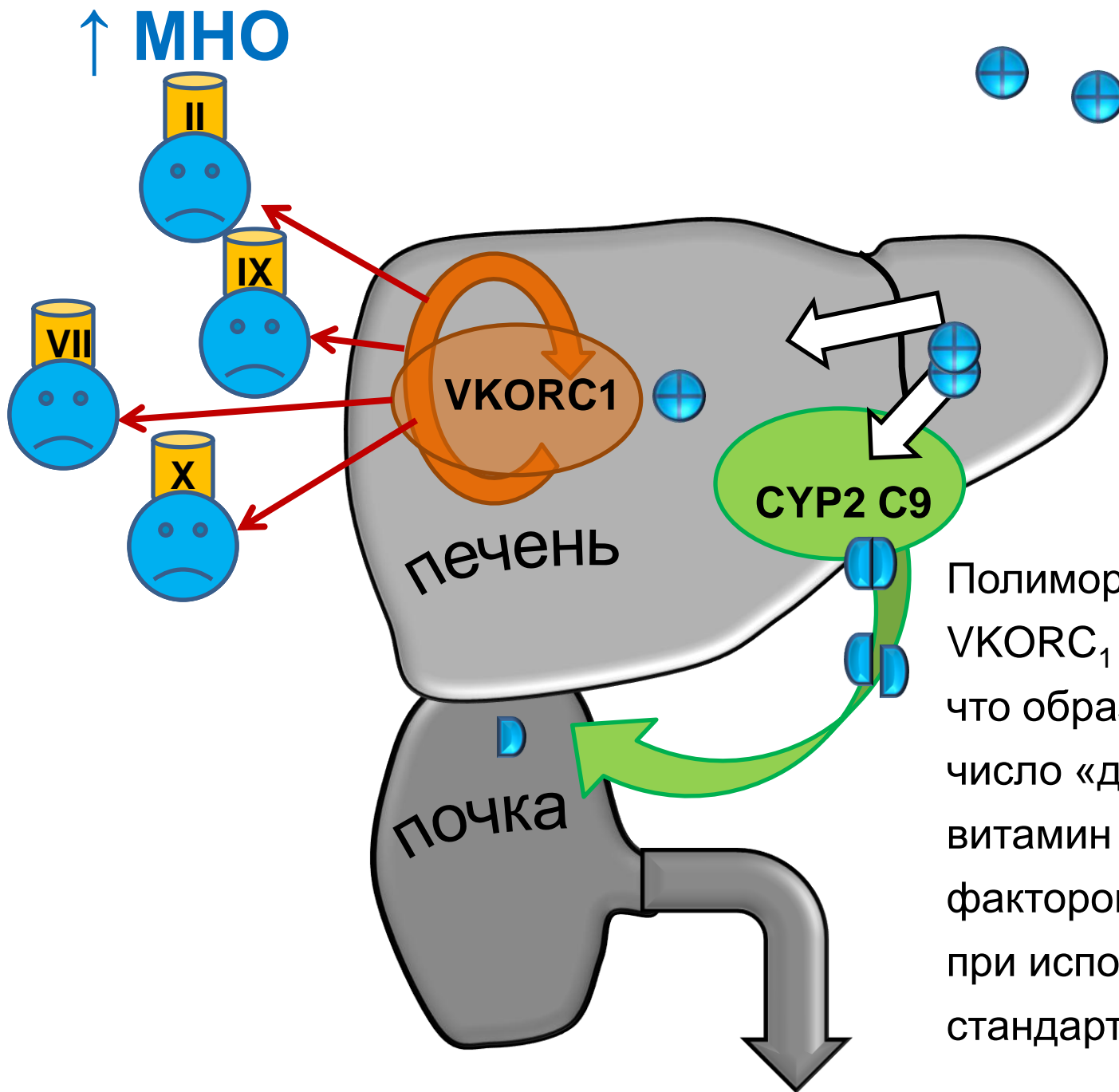
Зависимость темпов достижения целевых значений МНО и риска развития чрезмерной гипокоагуляции

	МНО > 4,0 при подборе дозы варфарина	Не было значений МНО > 4,0 при подборе дозы варфарина	р
Достижение первого МНО $\geq 2,0$, сутки	4,35 \pm 1,71	10,2 \pm 5,07	0,03
Достижение значения МНО $\geq 2,0$ на 3 сутки (%)	50	2,63	0,0000
Достижение значения МНО $\geq 2,0$ на 5 сутки (%)	37,5	11,8	0,0013
Достижение значения МНО $\geq 2,0$ на 7 сутки и более (%)	14,3	84,9	0,0000

↑ МНО



Полиморфизмы в ферменте CYP2C9 приводят в тому, варфарин медленнее метаболизирует и что большее число молекул достигает своей цели



↑ МНО

печень

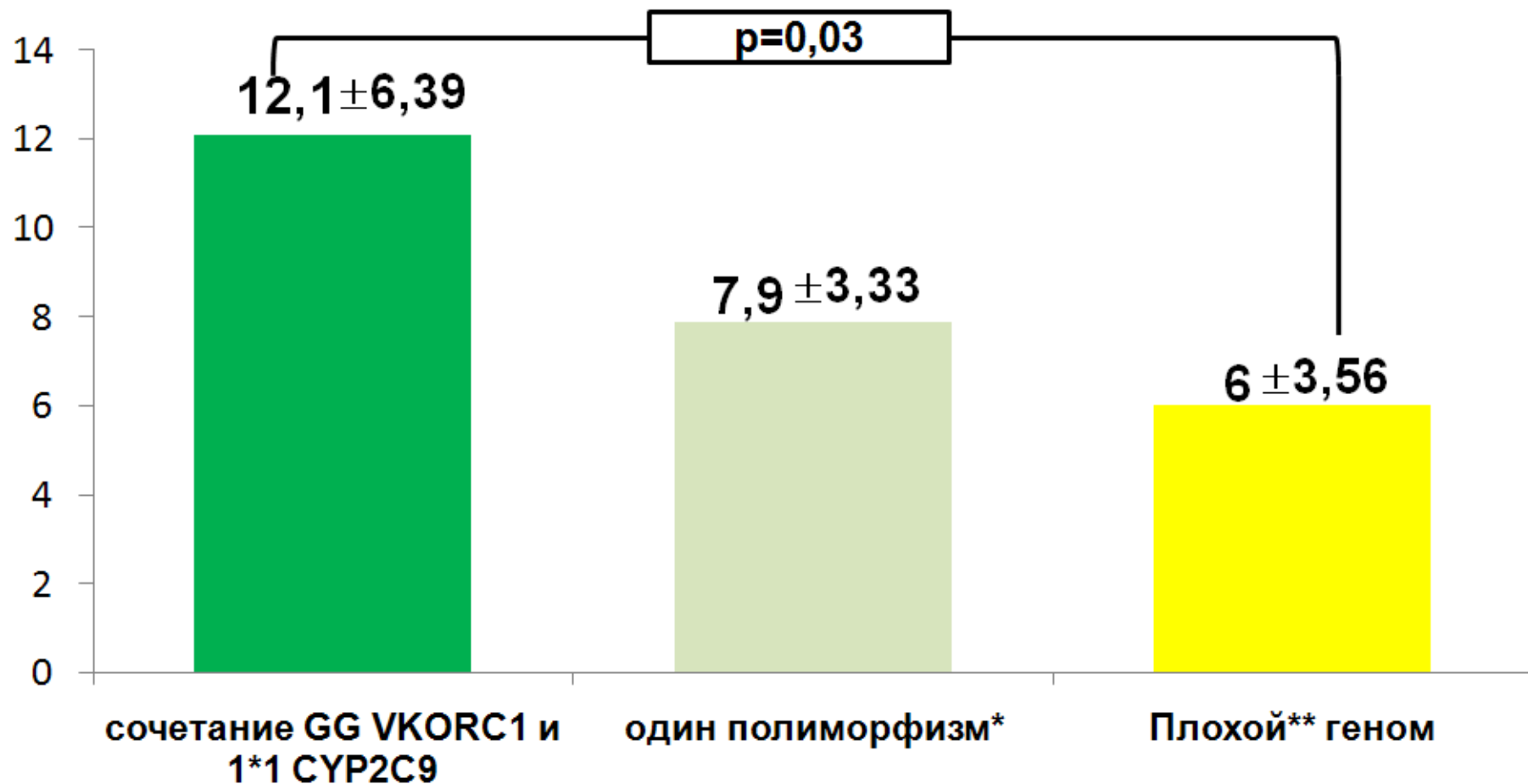
почка

VKORC1

CYP2 C9

Полиморфизмы в гене VKORC₁ приводят в тому, что образуется большее число «дефектных» витамин К-зависимых факторов свертывания при использовании стандартной дозы

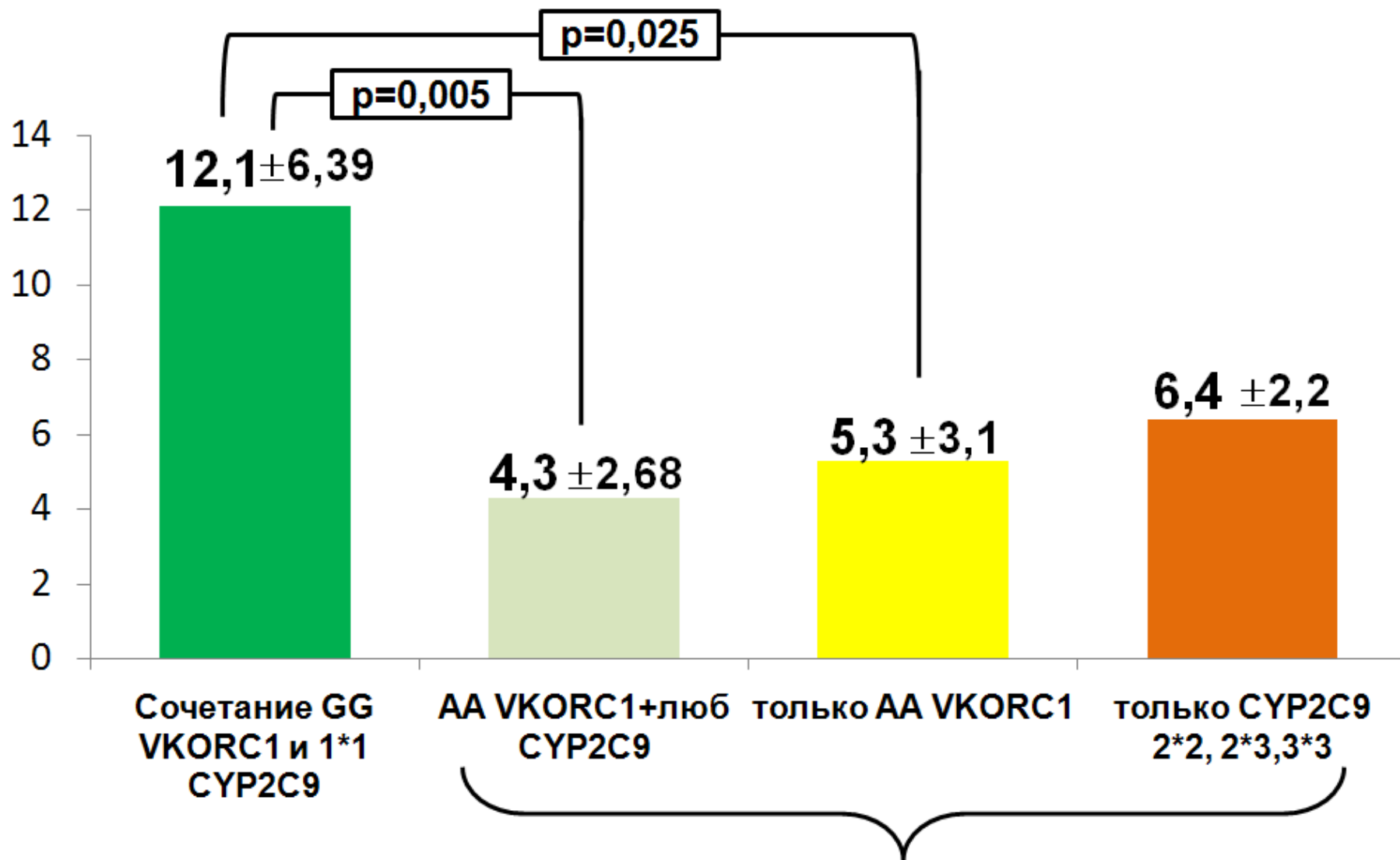
Количество дней до первого значения МНО $\geq 2,0$



* - полиморфизм в одном из исследуемых генов, но не вариант AA VKORC1 и не аллельные варианты CYP2C9 2*2, 2*3, 3*3

** - «плохой геном» - сочетание полиморфизмов в обоих генах (VKORC1 и CYP2C9) или носительство AA VKORC1 или аллельных вариантов 2*2, 2*3, 3*3 CYP2C9

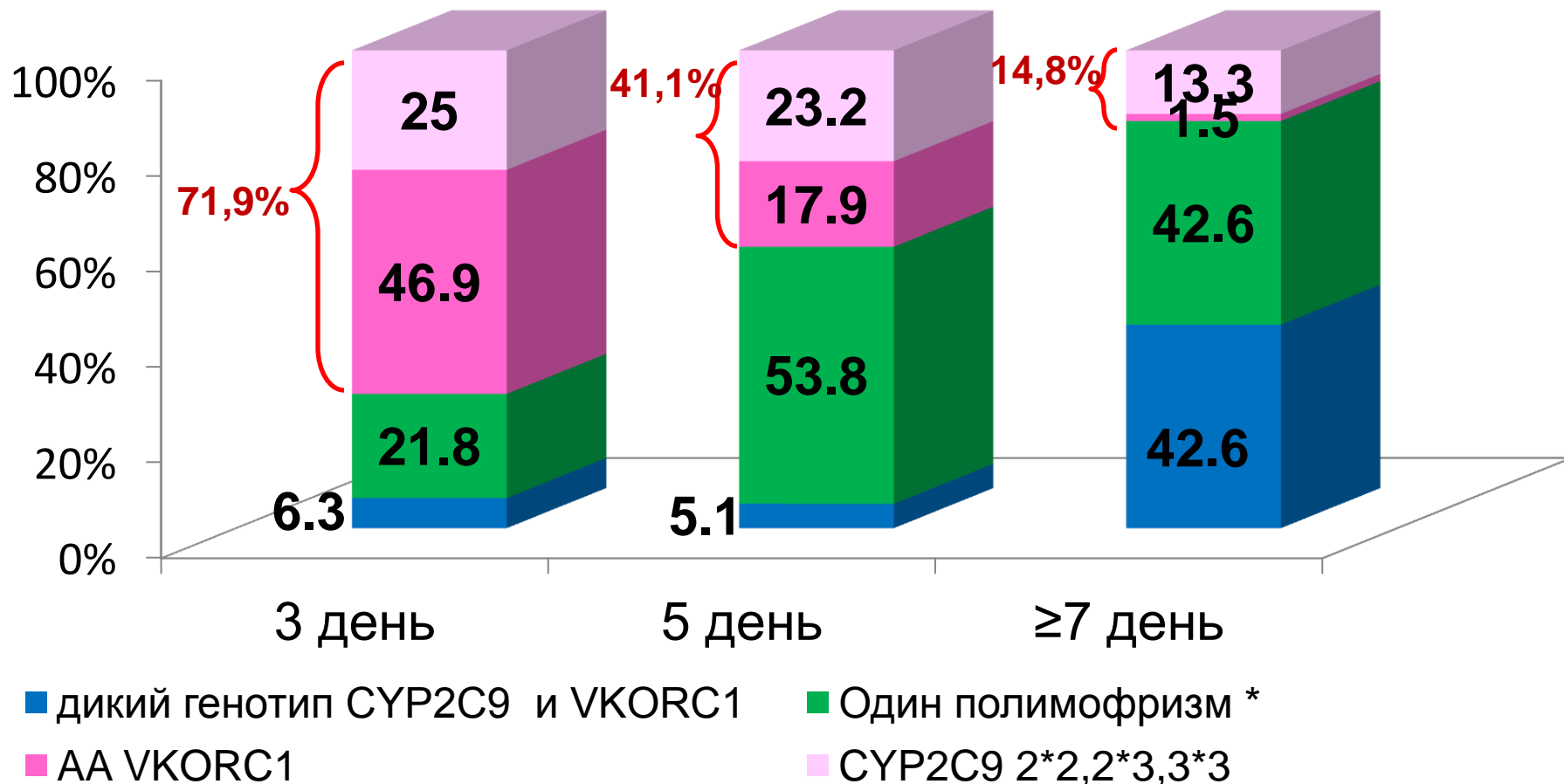
Количество дней до первого значения МНО $\geq 2,0$



*- «плохой геном» - сочетание полиморфизмов в обоих генах ($VKORC_1$ и $CYP2C9$) и носительство AA $VKORC_1$ или аллельных вариантов 2*2 или *3 $CYP2C9$

Зависимость достижения целевых значений МНО от генотипа

«плохой геном» - сочетание полиморфизмов в обоих генах (VKORC1 и CYP2C9) или AA VKORC1 или аллельных вариантов 2*2, 2*3, 3*3 CYP2C9



*- полиморфизм в одном из исследуемых генов, но не вариант AA VKORC1 и не аллельные варианты CYP2C9 2*2, 2*3, 3*3

Предикторы развития чрезмерной гипокоагуляции (МНО > 4,0) при подборе дозы варфарина

Дискриминантный анализ

Признак	F	p
Генотип AA VKORC1	14,08	0,0002
Аллельные варианты CYP2C9 2*2 или 2*3 или 3*3	4,6	0,032
Отсутствие одновременного носительства «дикого» генотипа VKORC1 и аллельного варианта 1*1 CYP2C9	6,7	0,01
Терапия амиодароном в течение 30 дней до назначения варфарина (независимо от дозы и способа введения)	7,1	0,008

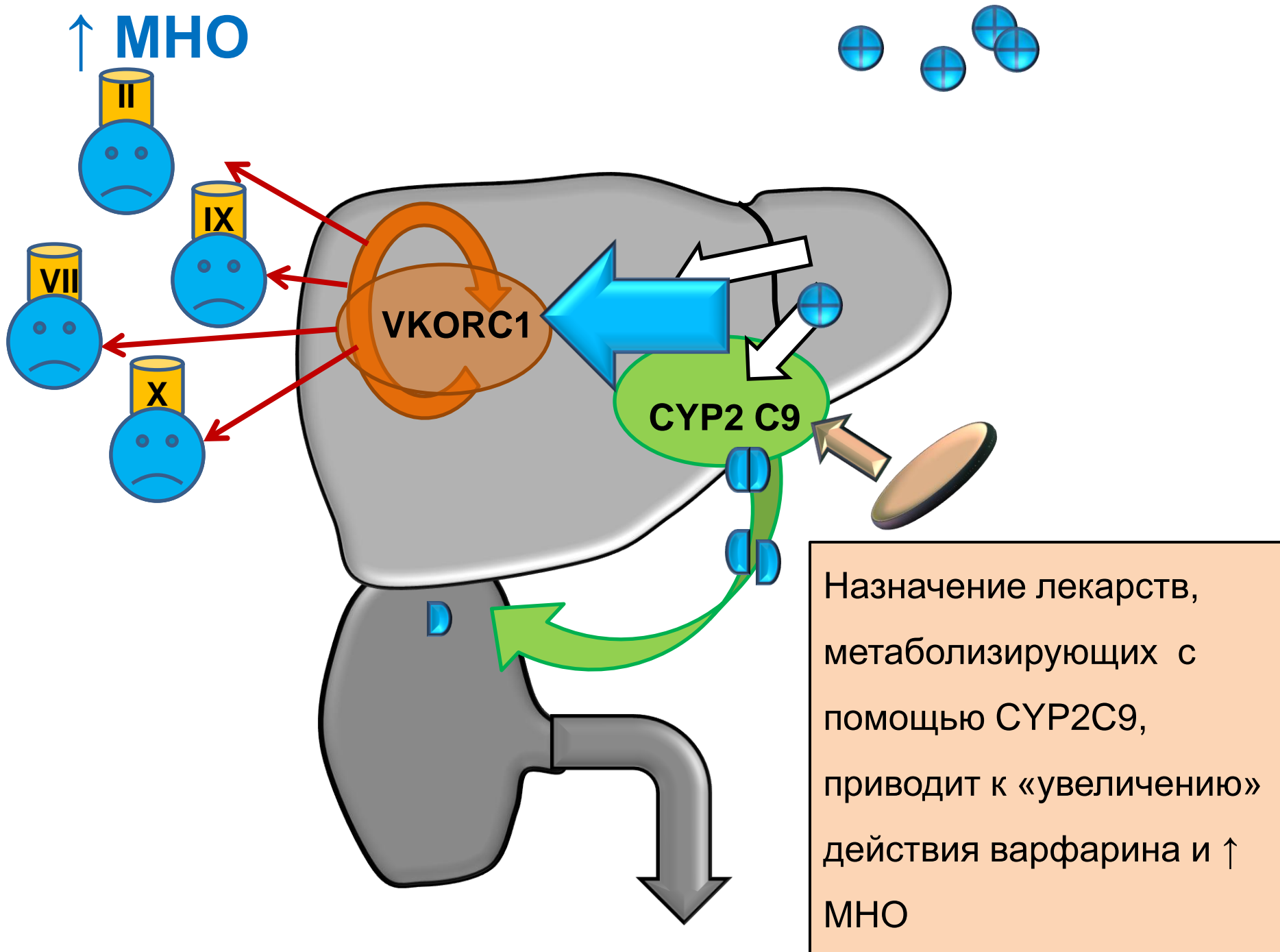
- Медиана достижения МНО ≥ 2 у пациентов, не являющихся одновременными носителями полиморфизмов *CYP2C9* и *VKORC₁*, составляет $12,1 \pm 6,39$ дней.
- Достижение МНО ≥ 2 на 3 сутки связано с развитием чрезмерной гипокоагуляции (МНО $> 4,0$) в 87,5% случаев.
- Достижение МНО ≥ 2 на 3 сутки в 71,9% случаев связано с носительством гомозиготных полиморфизмов или сочетания гетерозиготных полиморфизмов в обоих генах (*VKORC₁* и *CYP2C9*).
- Средняя доза варфарина через 1 месяц терапии у больных, имевших МНО $> 2,0$ на 3 сутки- $2,87 \pm 0,97$, что и объясняет развитие чрезмерной гипокоагуляции при стандартной схеме насыщения.

Изменения в стандартный алгоритм подбор дозы варфарина

Стандартная схема

1-2 день	5мг вечером однократно	
3 день	Определить МНО. Взять анализ мочи по Нечипоренко	
	МНО < 1,5	Увеличить суточную дозу на ½ табл. МНО через 2 дня.
	МНО 1,5-2,0	Увеличить суточную дозу на ¼ табл. МНО через 2 дня.
	МНО 2,0-3,0	Суточную дозу не менять. МНО через 2 дня.
	МНО > 3,0	Уменьшить суточную дозу на ¼ табл. МНО через 2 дня.
	МНО > 4,0	Пропустить 1 прием варфарина. Далее уменьшить дозу на ½ табл. МНО через 2 дня.
5 день	Определить МНО. Алгоритм как на 3-ий день.	

Значение МНО ≥ 2 на 3
сутки
является предиктором
развития
чрезмерной гипокоагуляции
(МНО > 4,0),
обусловленной чаще всего
наличием гомозиготных
полиморфизмов
в генах, ответственных за
метаболизм
варфарина и требует
значимого
уменьшения дозы.



Амиодарон

- Длительный T1/2 и большая индивидуальная вариабельность.
- После однократного приема амиодарона per os Cmax в крови достигается через 3-7ч., а терапевтическое действие - через неделю (от нескольких дней до 2 нед).
- Выведение при приеме внутрь протекает в 2 фазы: первая фаза- 4-21ч, 2-й фаза 25-110 дней. После продолжительного перорального приема средний T1/2 – 40 дней.
- При в/в введении Амиодарона его активность достигается максимум через 15 мин и исчезает через 4 часа после введения. Концентрация амиодарона в крови быстро снижается за счет поступления в ткани. В отсутствии повторных введений препарат постепенно вводится.

Амиодарон

- Амиодарон является ингибитором изоферментов **CYP2C9**, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7.
- **Амиодарон повышает МНО, что требуется уменьшения дозы варфарина**

Clin Pharmacol Ther. 1992 Apr;51(4):398-407.

The mechanism of the interaction between amiodarone and warfarin in humans.

Heimark LD, Wienkers L, Kunze K, Gibaldi M, Eddy AC, Trager WF, O'Reilly RA, Goulart DA.

Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, University of Washington, Seattle 98195.

Ретроспективный анализ 73 пациентов, получавших терапию варфарином показало снижение дозы на 6-65% при назначении амиодарона

McDonald MG, Au NT, Wittkowsky AK, Rettie AE. Warfarin-amiodarone drug-drug interactions: determination of [I](u)/K(I,u) for amiodarone and its plasma metabolites. Clin Pharmacol Ther. 2012;91(4):709-1

Амиодарон

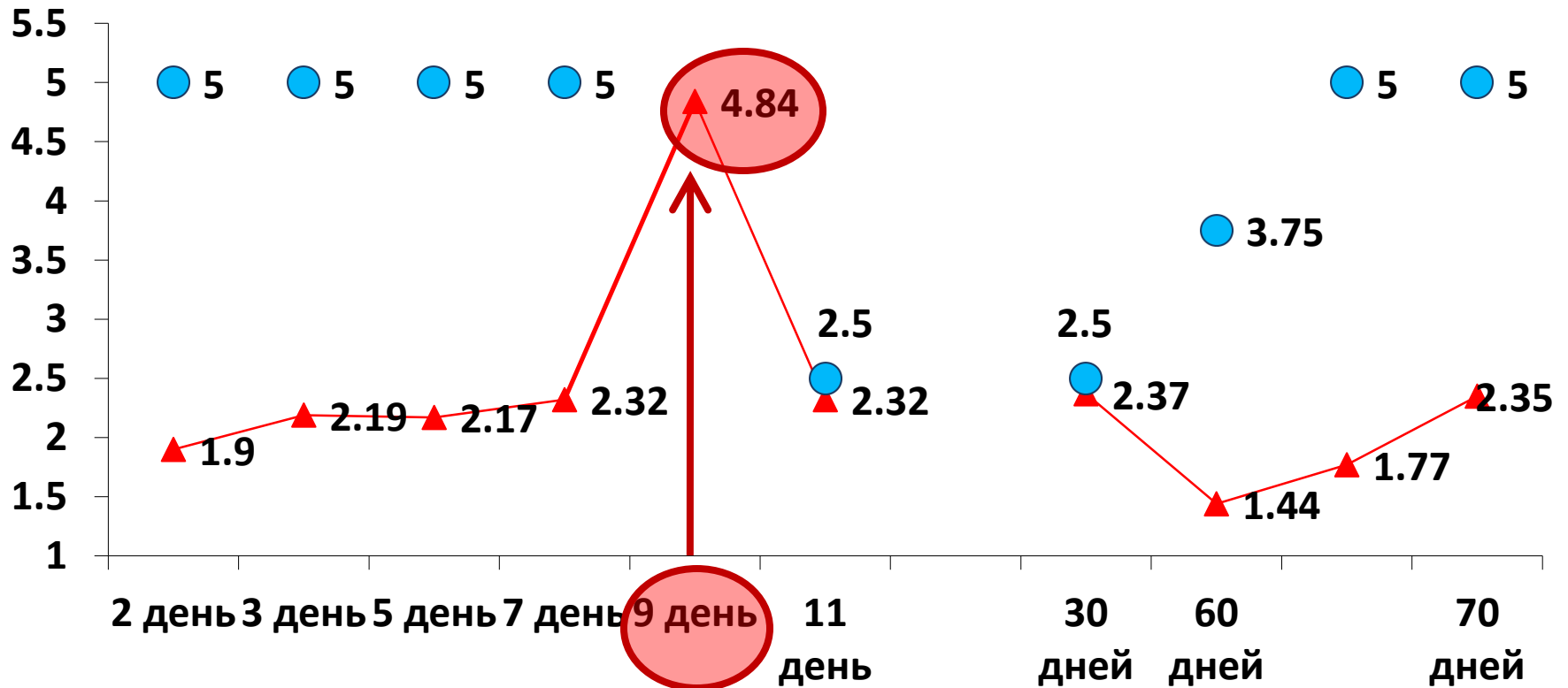
- 35 больных, получавших амиодарон в период исследования Варфаген:
 - 65,7% принимали Амиодарон до включения в исследование
 - 8,6% в виде в/в инфузии, остальные per os
 - 5,7% отменен в течение месяца до рандомизации
 - 25,7% был назначен после рандомизации
 - 8,6% -принимали «эпизодически»

➤ У 42,9% пациентов, принимающих амиодарон, во время подбора дозы варфарина отмечалось повышение МНО > 4,0

➤ Разница в суточной дозе варфарина до и после назначения амиодарона составила 10-43,5%

Муж, 64 года с пароксизмальной ФП включен в СГ. За 3 дня до включения в связи с пароксизмом ФП вводился амиодарон в/в в дозе 1200мг. В дальнейшем амиодарон per os не назначался.

Ретроспективный анализ генотипа показал , что расчетная доза без учета амиодарона 4,5 мг (генотип AG VKORC1 и 1*1 CYP2C9)



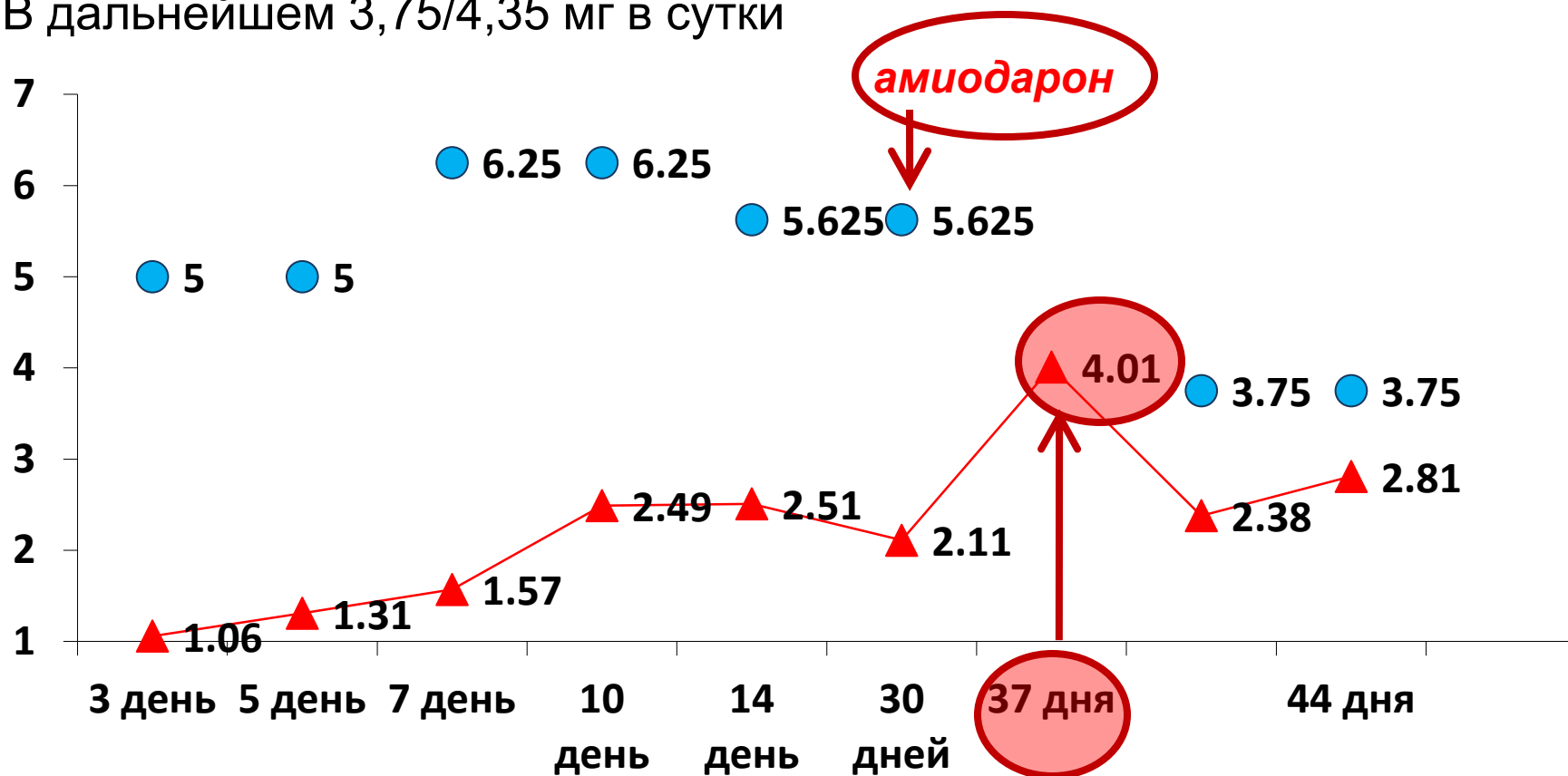
Муж, 65 лет с пароксизмальной ФП включен в ФГ. (генотип AG VKORC1 и 1*1 CYP2C9). Рассчитана доза и подобрана 5мг в сутки.

МНО на 1 мес -2,11 на фоне прием 5,625 мг в сутки.

С этого времени назначен амиодарон 200мг в сутки.

Через 1 неделю МНО 4,01 – доза снижена до 3,75 мг.

В дальнейшем 3,75/4,35 мг в сутки



- ✓ При оценке влияния амиодарона на терапию варфарином необходимо учитывать не только настоящий прием, но и отмену в течение месяца, внутривенное введение и самостоятельный прием больным препарата для восстановления синусового ритма
- ✓ Если пациенту, принимающему амиодарон, назначается варфарин, доза последнего должны быть меньше
- ✓ Если пациенту, принимающему варфарин, назначается амиодарон, вслед за этим должна быть уменьшена доза варфарина
- ✓ Степень уменьшения дозы варфарина и время, через которое это понадобится различны, что обуславливает необходимость соответствующего лабораторного контроля.

Предикторы развития чрезмерной гипокоагуляции (МНО > 4,0) при подборе дозы варфарина

Дискриминантный анализ

Признак	F	p
Генотип AA VKORC1	14,08	0,0002
Аллельные варианты CYP2C9 2*2 или 2*3 или 3*3	4,6	0,032
Отсутствие одновременного носительства «дикого» генотипа VKORC1 и аллельного варианта 1*1 CYP2C9	6,7	0,01
Терапия амиодароном в течение 30 дней до назначения варфарина (независимо от дозы и способа введения)	7,1	0,008

Изменения в стандартный алгоритм подбор дозы варфарина

Стандартная схема

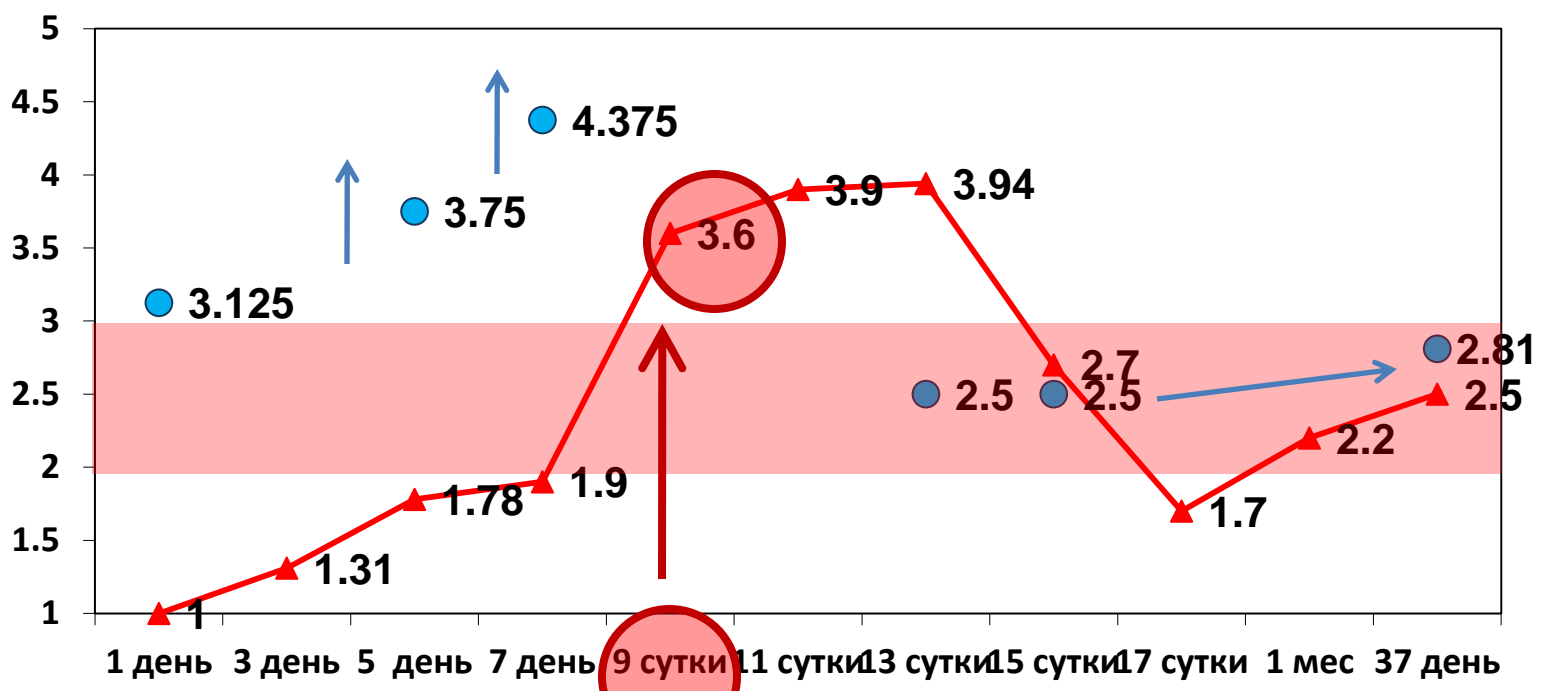
1-2 день	5мг вечером однократно	
3 день	Определить МНО. Взять анализ мочи по Нечипоренко	
	МНО < 1,5	Увеличить суточную дозу на ½ табл. МНО через 2 дня.
	МНО 1,5-2,0	Увеличить суточную дозу на ¼ табл. МНО через 2 дня.
	МНО 2,0-3,0	Суточную дозу не менять. МНО через 2 дня.
	МНО > 3,0	Уменьшить суточную дозу на ¼ табл. МНО через 2 дня.
	МНО > 4,0	Пропустить 1 прием варфарина. Далее уменьшить дозу на ½ табл. МНО через 2 дня.
5 день	Определить МНО. Алгоритм как на 3-ий день.	

Насыщающая доза должна быть уменьшена

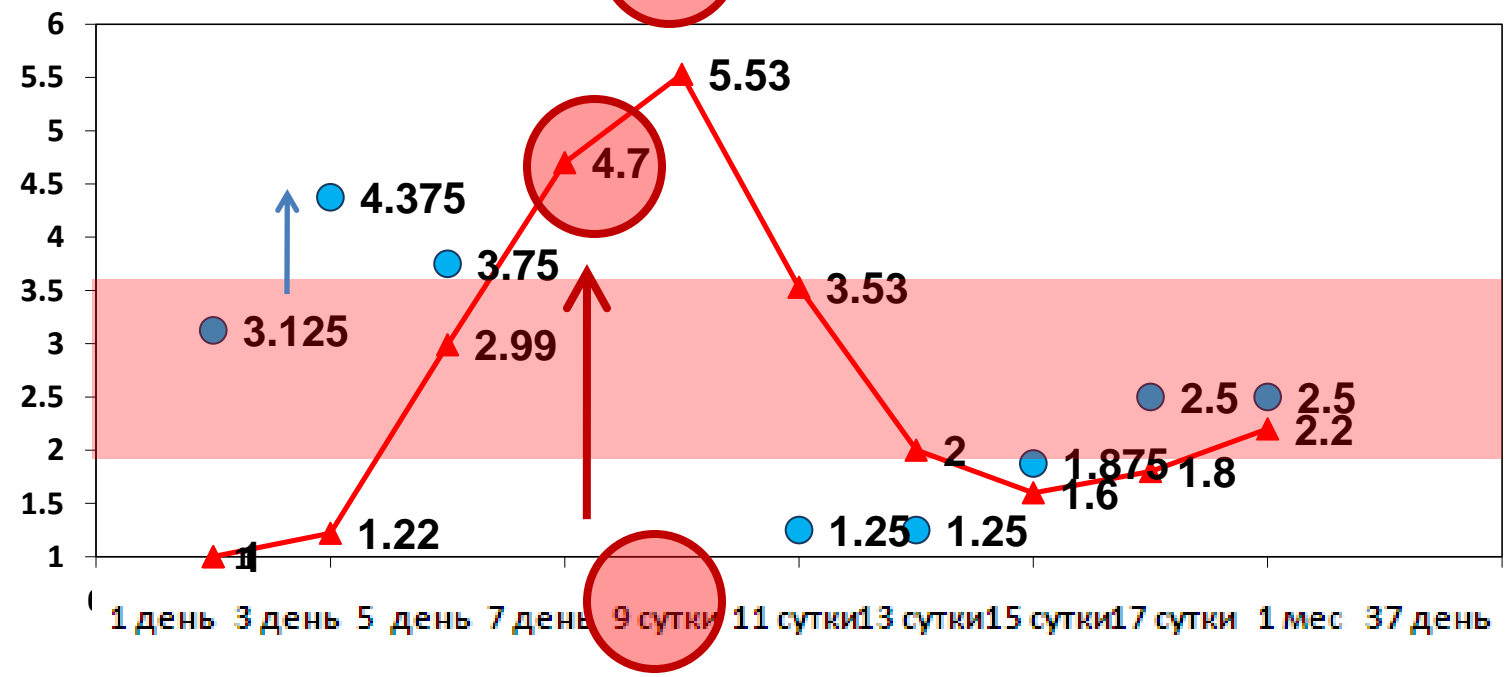
- возраста больного более 70-ти лет
- хронической почечной недостаточности
- снижения уровня белка в плазме крови
- снижении массы тела менее 60 кг
- явлениях печеночной недостаточности
- раннем послеоперационном периоде
- совместном приеме амиодарона

Необходимо учитывать прием амиодарона в течение месяца до назначения варфарина (независимо от дозы и способа ведения)

Муж,
66 лет,
ФГ
(генотип
AA+1*1)
Доза W
3,2 мг

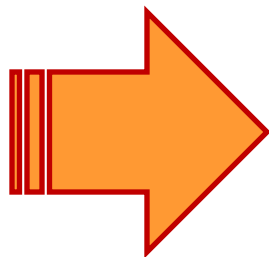


Жен,
56 лет,
ФГ
(генотип
AG +1*3) +
600 А,
Доза
3,3 → 2,2 мг

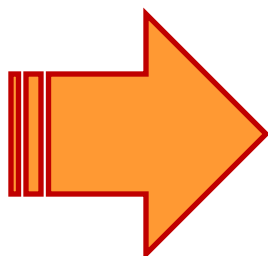


- У 8,9% больных реально подобранная доза варфарина была >20% меньше рассчитанной по алгоритму
- Предикторами значимого уменьшения дозы по данным пошагового дискриминантного анализа были:

Важность учета терапии амиодароном и введение коррекции дозы в стандартный алгоритм



Небезопасность быстрого увеличения дозы варфарина при известном гомозиготном полиморфизме



	F	p
Терапия амиодароном в течение предшествующих 30 суток* (независимо от дозы и способа введения)	7,7	0,005
Генотип AA VKORC1	3,8	0,043

ВЫВОДЫ ДЛЯ ПРАКТИКИ

1. Значение МНО ≥ 2 на 3 сутки является предиктором развития чрезмерной гипокоагуляции, обусловленной чаще всего носительством гомозиготных полиморфизмов в генах, ответственных за метаболизм варфарина и требует значимого уменьшения дозы.
2. При расчете дозы варфарина необходимо учитывать прием амиодарона в течение месяца до назначения варфарина (независимо от дозы и способа ведения)
3. Быстрое увеличение дозы варфарина при известном гомозиготном полиморфизме VKORC1 или CYP2C9 связано с развитием чрезмерной гипокоагуляции и поэтому небезопасно.