

М. Ю. Колесник, Я. М. Михайловський

Сучасні алгоритми підбору дози варфарину у хворих із фібриляцією передсердь

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: фібриляція передсердь, варфарин, терапія, фармакогенетика, генетичне тестування.

Тромбоемболічні ускладнення є основною причиною смертності хворих із фібриляцією передсердь. З метою узагальнити та представити сучасні підходи до антикоагулянтної терапії варфарином здійснили огляд спеціалізованої літератури. З'ясували, що варфарин характеризується певними труднощами застосування, котрі обмежують частоту його призначення пацієнтам із фібриляцією передсердь. Встановили, що на метаболізм препарату впливає багато факторів, серед них важлива роль належить генетичним чинникам. Показали, що традиційний емпіричний підхід до підбору та корекції дози варфарину має низку недоліків, котрі пов'язані з варіабельністю фармакокінетики, необхідністю постійного контролю за його антикоагулянтним ефектом і високим ризиком розвитку кровотеч. Перспективним є персоналізований підхід до застосування варфарину шляхом здійснення фармакогенетичного тестування.

Современные алгоритмы подбора дозы варфарина при фибрилляции предсердий

М. Ю. Колесник, Я. М. Михайловський

Тромбоемболические осложнения являются основной причиной смертности больных с фибрилляцией предсердий. С целью обобщить и представить современные подходы к антикоагулянтной терапии варфарином провели обзор специализированной литературы. Установлено, что варфарин характеризуется определёнными трудностями в применении, которые ограничивают частоту его назначения пациентам с фибрилляцией предсердий. Установлено, что на метаболизм препарата влияет много факторов, среди которых важная роль отводится генетическим. Показано, что традиционный эмпирический подход к подбору и коррекции дозы варфарина имеет ряд недостатков, связанных с вариабельностью фармакокинетики, необходимостью постоянного контроля за его антикоагулянтным эффектом и высоким риском развития кровотечений. Перспективным является персонализированный подход к применению варфарина путём проведения фармакогенетического тестирования.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, варфарин, терапия, фармакогенетика, генетическое тестирование.

Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №6 (93). – С. 81–87

Modern warfarin- dosing algorithms in patients with atrial fibrillation

М. Ю. Колесник, Я. М. Михайловський

Aim. Thromboembolic complications are the leading cause of mortality in patients with atrial fibrillation. In order to summarize and represent a modern view on the anticoagulation therapy with warfarin recent specialized literature was reviewed. It was found that warfarin therapy is characterized by some difficulties in applying that limit the frequency of its appointment in patients with atrial fibrillation. It was found that the metabolism of warfarin is influenced by many factors, among which important role is given to genetic factors.

Conclusions. It is shown that the traditional empirical approach to the warfarin dosing has a number of disadvantages associated with variability in pharmacokinetics, necessity to constant monitor its anticoagulant effect and a high risk of bleeding. Personalized approach of warfarin dosing based on pharmacogenetic testing is promising.

Key words: Atrial Fibrillation, Warfarin, Therapeutics, Pharmacogenetics, Genetic Testing.

Zaporozhye medical journal 2015; №6 (93): 81–87

Фібриляція передсердь (ФП) – найбільш поширене у клінічній практиці порушення ритму серця, котре асоційоване зі збільшенням ризику тромбоемболічних ускладнень, інсульту, серцевої недостатності та смертності від серцево-судинних подій [1,2]. За даними міжнародної статистики, поширеність ФП серед дорослого населення становить від 0,5–2,0% в осіб молодого та зрілого віку та до 10–15% – у людей похилого та старечого віку [2].

Основний ризик для життя пацієнтів із ФП пов'язаний із тромбоемболічними ускладненнями (ТЕУ), зокрема судин мозку, нижніх кінцівок, мезентеріальних і ниркових артерій [3]. За даними Фремінгемського дослідження, у хворих із неклапанною ФП частота розвитку інсульту вп'ятеро вища, ніж серед осіб без ФП [4]. За даними метааналізу багаточетрових досліджень, основними факторами ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень в осіб із ФП є артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, цукровий діабет, вік понад 75 років, перенесений в анамнезі інсульт, а також, за даними деяких фахівців, зловживання алкоголем і гормонозамісна терапія в жінок [5].

У зв'язку з цим, стандартним компонентом лікування хворих із ФП є приймання оральних антикоагулянтів, серед них найбільш вивченим та ефективним для профілактики ТЕУ залишається варфарин (ВФ) [6]. Як антикоагулянт непрямої дії ВФ перешкоджає утворенню в печінці активної форми вітаміну К, необхідного для синтезу неактивних попередників тромбіну і II, VII, IX і X факторів згортання крові. Ефективність ВФ для первинної профілактики ТЕУ при ФП доведена в рандомізованих клінічних дослідженнях AFASAK-I, BAATAF, CAFA, SPAF-I, SPINAF. Об'єднаний аналіз результатів досліджень показав, що ВФ знижує ризик розвитку ішемічних інсультів на 68% у порівнянні з плацебо [7].

Згідно з оновленим метааналізом (2006) за результатами

29 рандомізованих досліджень у пацієнтів із неклапанною ФП профілактичне застосування ВФ знижувало ризик інсульту приблизно на 60% і ризик загальної смертності – на 25%, порівнюючи з пацієнтами без антитромботичної терапії. ВФ був більш ефективним у профілактиці інсульту, ніж антитромбоцитарні препарати, що зменшили ризик його розвитку тільки на 20% [8].

ВФ характеризується вузьким терапевтичним діапазоном, при перевищенні якого зростає ризик кровотеч [9,10]. Кровотечі спостерігаються майже у 8% випадків серед пацієнтів, які приймають ВФ, з них у 1% осіб класифікуються як тяжкі й у 0,25% – як фатальні. Непередбачуваність ефекту ВФ визначає необхідність лабораторного контролю під час його застосування [10]. Сьогодні загальноприйнятим є визначення показника міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). У численних клінічних дослідженнях встановлено, що оптимальний рівень МНВ для хворих із фібриляцією передсердь, при якому спостерігається максимальний клінічний ефект і мінімальний ризик розвитку кровотеч, становить 2,0–3,0 [9]. Потенційно небезпечним для виникнення кровотечі вважається рівень МНВ понад 4,0.

Препарат має варіабельну фармакокінетику, на його метаболізм впливає багато факторів, серед них важлива роль відводиться генетичним чинникам [11,12]. Це визначає певні труднощі та суперечності у дозуванні ВФ у пацієнтів із ФП. Тому вивчення факторів, що визначають індивідуальну чутливість до ВФ, зокрема генетичних, є актуальним.

Мета роботи

Узагальнити та представити сучасний погляд на ефективність, доцільність і безпечність різних способів підбору дози ВФ у хворих із фібриляцією передсердь.

При призначенні ВФ необхідно враховувати, що його доза, стабільність антикоагулянтного ефекту і ризик виникнення кровотеч залежать від статі, віку, супутніх захворювань, кількості вітаміну К у харчових продуктах, приймання деяких ліків, комплаєнтності хворих, а також генетичних особливостей [11,13].

Багато лікарських засобів впливають на фармакокінетику ВФ шляхом зниження його абсорбції або елімінації (табл. 1). Тому при призначенні будь-якого нового препарату необхідно визначити МНВ через добу та, якщо є потреба, скорегувати дозу ВФ. Особливу увагу слід звертати на взаємодію з ліками, котрі часто використовуються у хворих з аритміями. Зокрема, аміодарон інгібує декілька ізоферментів цитохрому Р450, що метаболізують ВФ. Хворі, які приймають аміодарон, потребують зниження дози ВФ у середньому на 35% [13].

При призначенні ВФ слід обмежувати в їжі продукти з великим вмістом вітаміну К, передусім фрукти й овочі зеленого кольору: шпинат, салат, капусту, зелень цибулі, петрушку, горох, соєві боби, огіркову шкірку, плоди ківі, зелений чай [11,13].

На дозування ВФ значно впливає вік хворого. Чутливість до ВФ із віком зростає, що потребує зменшення дози препарату. Так, у дослідженні, котре включало 7586 хворих, яких оцінили ретроспективно, та 4616 пацієнтів у проспективному спостереженні, середня доза ВФ у осіб молодше ніж 50 років становила 5–6 мг/добу. Зі збільшенням віку на один рік тижнева доза ВФ знижувалась на 0,4 мг [13].

Препарати, що впливають на ефективність варфарину

Збільшують ефективність	Зменшують ефективність
Антибіотики:	Цитостатики:
Пеніцилін	Азатиоприн
Цефалоспорины 2–3 покоління:	Циклоспорин
Еритроміцин	Протисудомні та седативні засоби:
Тетрациклін	Карбамазепін
Монобактами	Барбітурати
Кардіологічні препарати:	Діуретики:
Аміодарон	Верошпірон
Пропафенон	Фуросемід
Хінідін	Серцеві глікозиди:
Дизопірамід	Дігосин
Нестероїдні протизапальні засоби:	
Ацетилсаліцилова кислота	
Парацетамол	
H-2 блокатори та інгібітори протонної помпи:	Антациди
Ранітидин	
Омепразол	
Анаболічні стероїди	
Вітамін А, Е	Вітамін С
Симвастатин	
Алопуринол	
Амітриптилін	
Тиреоїдні гормони	

Враховуючи все наведене вище, підбір оптимальної дози ВФ є доволі складним завданням. Нині наявні декілька способів підбору дози цього антикоагулянту. При емпіричному підході початок терапії передбачає призначення дози насичення 5 мг ВФ протягом перших двох днів із наступним титруванням дози, орієнтуючись на досягнутий рівень МНВ [6,10].

Менші стартові дози варфарину (2,5 мг) рекомендують хворим старше за 70 років, які мають низьку масу тіла, хронічну серцеву або ниркову недостатність, а також при вихідному порушенні функції печінки, одночасному прийманні аміодарону. Призначати відразу високі стартові дози варфарину (10 мг і більше) не рекомендують, оскільки на початку терапії відбувається зниження рівня природного антикоагулянту протеїну С, що може призвести до розвитку венозного тромбозу [6].

Підбираючи дози ВФ, здійснюють контроль МНВ один раз на 2–3 дні. Після отримання результатів МНВ у межах цільового діапазону двічі доза ВФ вважається підбраною, далі контроль МНВ здійснюють один раз на місяць [6,10]. Схема підбору дози варфарину наведена в таблиці 2.

ВФ приймають один раз на день у фіксований час, незалежно від приймання їжі, зазвичай о 17.00, оскільки забір крові для визначення МНО здійснюють у ранкові години, і значення буде найбільш вірогідним [6].

Незважаючи на ретельність лабораторного контролю, основною небезпекою при призначенні ВФ залишається розвиток кровотеч. Наявні дані, що у 700 тис. пацієнтів із



Алгоритм підбору дози варфарину (на прикладі таблеток 2,5 мг)

Перші 2 дні – 2 таблетки (5 мг) одноразово ввечері		
3 день	Вранці визначити МНВ	
	МНВ < 1,5	Збільшити добову дозу на ½ табл. Визначити МНВ через 1–2 дні.
	МНВ 1,5–2,0	Збільшити добову дозу на ¼ табл. Визначити МНВ через 1–2 дні.
	МНВ 2,0–3,0	Залишити добову дозу без змін. Визначити МНВ через 1–2 дні.
	МНВ 3,0–4,0	Зменшити добову дозу на ¼ табл. Визначити МНВ через 1–2 дні.
4–5 день	Уранці визначити МНВ. Надалі дії відповідають алгоритму третього дня. Якщо підбір дози займає понад п'ять днів, то надалі кратність визначення МНВ – 1 раз у 2 дні з використанням алгоритму третього дня.	

фібриляцією передсердь, які отримують ВФ щодня, у 17 тис. сталися кровотечі, 4 тис. з них були фатальними [9]. Отже, підтримка оптимальних значень МНВ є складною проблемою навіть у тих випадках, коли хворі, які отримують ВФ, знаходяться під наглядом лікарів у спеціалізованих клініках або при здійсненні багаточентрових рандомізованих досліджень [14,15].

Високий ризик розвитку кровотеч, застосовуючи ВФ, зумовив пошук різних шляхів вирішення цієї проблеми. Спроба знизити ризик кровотеч при тривалому прийманні ВФ унаслідок зменшення дози препарату і додавання до нього аспірину в цієї категорії пацієнтів не увінчалась успіхом [16]. У дослідженні NASPEAF (2007) у 967 пацієнтів із ФП порівнювали ефективність монотерапії ВФ і комбінованої терапії аспірином 300 мг і варфарином (МНВ 1,4–2,4) у груп пацієнтів до та старше за 75 років. Згідно з результатами дослідження у групі пацієнтів до 75 років вірогідних відмінностей ефективності й безпечності між цими видами терапії не отримали. Однак у хворих старше за 75 років комбінована терапія сприяла зниженню ризику серцево-судинних подій, але асоціювалася з більшим ризиком виникнення геморагічних ускладнень [17].

Одним зі шляхів підбору оптимальної дози ВФ є визначення індивідуальної чутливості до препарату на основі генетичних особливостей його метаболізму [18,19]. До числа генів, що впливають на його метаболізм, входять гени, які кодують цитохром CYP2C9 і субодиноцю 1 вітаміну К-епоксидредуктази [18–21].

Поліморфізм CYP2C9 характеризується наявністю в організмі різних його алелів. Нині ідентифікували 6 поліморфних варіантів генів, що кодують CYP2C9 [20–22]. Найбільш поширеним у популяції є «дикий» тип – CYP2C9*1/*1, при якому швидкість метаболізму варфарину – стандартна. Носії цього алельного варіанту прийнято називати «екстенсивними» метаболізаторами. Алельні варіанти гена CYP2C9 *1/*2, CYP2C9 *2/*2, CYP2C9 *1/*3, CYP2C9 *3/*3, CYP2C9 *2/*3 знижують каталітичну активність ферменту, порівнюючи з його найбільш частою формою [20]. Носії цих алельних варіантів є «повільними» метаболізаторами. При цьому швидкість елімінації ВФ з організму знижена, що призводить до збільшення його концентрації у плазмі крові та підвищення ризику геморагічних ускладнень [20–22]. Серед європейської популяції поліморфізм CYP2C9 трапляється в середньому у 12%. У східнослов'янській популяції поліморфізм гена

CYP2C9 виявлений у 32% хворих, які одержували ВФ [18–20]. Підвищену чутливість до препарату слід запідозрити, якщо під час приймання 2 мг ВФ визначається його вплив на значення показника МНВ [21]. Визначено, що для здійснення ефективної та безпечної терапії ВФ у хворих із генотипом CYP2C9 *1/*1 початкова добова доза препарату повинна становити 5,0 мг, з іншими генотипами – 2,5 мг [22].

Генетично зумовленою може бути первинна резистентність до ВФ, за яку відповідає мутація гена, що кодує молекулу епоксид редуктази вітаміну К (VKORC1). VKORC1 – мембранний протеїн, котрий складається із 163 амінокислотних залишків і локалізований в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів [22–24].

При інгібуванні VKORC1 не утворюється активна форма вітаміну К, у результаті чого зменшується синтез вітаміну К-залежних факторів зсідання крові, зокрема II, VII, IX, X, а також антикоагулянтних протеїнів C і S [22].

Ген VKORC1 (OMIM*608547), локалізований на хромосомі 16 (16p11.2), складається з 3 екзонів і кодує білок VKORC1 [23]. За даними наукової літератури, найбільш вивченим і клінічно значущим для пацієнта в режимі дозування варфарину вважають поліморфізм G1639A (rs9923231) [24].

Поліморфний варіант G1639A характеризується заміною гуаніну (G) на аденін (A) в положенні 1639 у промоторній зоні VKORC1. Алель 1639A асоційований зі зниженням концентрації VKORC1, що призводить до підвищеної чутливості до ВФ та підвищеного ризику виникнення геморагічних ускладнень при здійсненні терапії [22,24]. Це означає, що носії алеля 1639A гена VKORC1 потребують редукції вже перших доз варфарину для безпечного досягнення та підтримання цільового рівня МНВ. На сьогодні є доказова база щодо асоціації поліморфного варіанта G1639A гена VKORC1 з рівнем безпечної та ефективної дози ВФ у пацієнтів із високим ризиком виникнення ТЕУ [23–25].

Отже, важливим фактором підвищення ефективності антикоагулянтної терапії може бути введення в широку клінічну практику персоналізованого підходу до застосування ВФ із використанням фармакогенетичного тестування.

Рекомендації про здійснення попереднього генетичного тестування для індивідуалізації підбору дози ВФ затверджені Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і лікарських препаратів (FDA, США) і наявні в інструкції щодо застосування препарату [22]. Сьогодні зниження ризику ускладнень при використанні персоналізованого підходу

до дозування НАКГ на основі фармакогенетичного тестування є доведеним. Дані закордонних досліджень показали: підбір початкової дози ВФ на основі фармакогенетичного тестування значно підвищує безпеку лікування та скорочує терміни підбору індивідуальної дози [18–25]. Результати метааналізу 9 великих досліджень (2775 пацієнтів) засвідчили зниження ризику кровотеч у хворих, яким підбирали дозу ВФ на основі фармакогенетичного тестування з CYP2C9, порівнюючи з хворими, яким дозу ВФ підбирали традиційно [24]. Російське рандомізоване проспективне дослідження «Варфаген» показало переваги фармакогенетичного підбору дози ВФ у порівнянні з емпіричним підходом [26]. Згідно з його результатами, фармакогенетичний підхід є більш безпечним унаслідок зменшення частоти великих кровотеч за 6 місяців; кровотеч, що виникають у зв'язку з передозуванням варфарину (при МНВ > 4,0) у перший місяць лікування та протягом 6 місяців терапії. Дослідження показало, що фармакогенетичний підхід щодо підбору дози ВФ ефективніше стандартного, оскільки дає можливість швидше підібрати дозу препарату з підтриманням цільового рівня МНВ та забезпечити стабільний рівень антикоагуляції вже у перший місяць терапії.

Досвід деяких країн свідчить про економічну ефективність спеціалізованих клінік, котрі здійснюють контроль за ефективністю та безпекою терапії непрямыми антикоагулянтами (НАКГ). За даними Р. W. Sullivan і співавт. (2006), зниження витрат на одного пацієнта становить у середньому 2100 доларів США на рік при використанні фармакогенетичного підходу до дозування НАКГ у спеціалізованих установах у порівнянні з пацієнтами, яким підбирали дозу НАКГ «традиційним» методом [27]. Економічні переваги фармакогенетичного тестування з CYP2C9 для дозування НАКГ також показані в метааналізі S. Sanderson і співавт. [28].

Нині в спеціалізованій літературі описані 5 алгоритмів розрахунку початкової дози варфарину (ПДВФ) на підставі результатів фармакогенетичного тестування [12, 18, 29]:

- ПДВФ (мг/добу) = $e \cdot (0,385 - 0,0083 \times \text{вік, роки} + 0,498 \times \text{площа поверхні тіла} - 0,208 \times \text{CYP2C9}^*2 - 0,350 \times \text{CYP2C9}^*3 - 0,341 \times \text{аміодарон} + 0,378 \times \text{цільове МНО} - 0,125 \times \text{статин} - 0,113 \times \text{раса} - 0,075 \times \text{жіноча стать})$ за алгоритмом Gage et al. [18];

- ПДВФ (мг/добу) = $(0,628 - 0,0135 \times \text{вік, роки} - 0,24 \times \text{CYP2C9}^*2 - 0,37 \times \text{CYP2C9}^*3 - 0,241 \times \text{VKORC1} + 0,0162 \times \text{зріст, см})^2$;

- ПДВФ (мг/добу) = $6,6 - 0,035 \times \text{вік, роки} + 0,031 \times \text{маса тіла, кг}$ [12];

- ПДВФ (мг/добу) = $1,429 \times e^{(0,838 - 0,005 \times \text{вік, роки} + 0,003 \times \text{маса тіла, кг} - 0,189 \times \text{CYP2C9}^*3 - 0,283 \times \text{VKORC1381CC} - 0,119 \times \text{VKORC1381TC})}$;

- ПДВФ (мг/добу) = $0,462 + 0,947 \times \text{доза-генотип} - 0,855 \times \text{аміодарон}$.

Д. А. Сичов та співавт. (2011) вважають, що найбільш оптимальним фармакогенетичним підходом до розрахунку початкової дози варфарину є алгоритм В. F. Gage і співавт.: виявлено найбільш сильну в порівнянні з іншими алгоритмами кореляцію між розрахунковими та реально підібраними дозами варфарину ($r = +0,87$; $p < 0,001$) [29]. У роботі І. М. Антонова (2010) проаналізовано ряд алгоритмів підбору дози варфарину та показано, що найбільшим коефіцієнтом детермінації (0,69) і кореляції (0,88) з реальною дозою варфарину має саме алгоритм В. F. Gage [30]. Його застосування, за даними цього автора, дає змогу знизити ризик надмірної гіпокоагуляції та частоту кровотеч. За даними різних авторів, встановлені такі переваги цього алгоритму: за даними S. Sanderson (2005) – скорочення термінів підбору індивідуальної дози, за даними Д. А. Сичова (2010) – зниження частоти епізодів гіперкоагуляції (МНВ > 3,0) утричі та зниження частоти кровотеч у 4,5 раза, за даними R. S. Epstein (2010) – зниження частоти госпіталізацій на 43% [25, 28, 29]. Алгоритм В. F. Gage і співавт. знаходиться в загальному доступі на сайті <http://www.warfarindosing.org>. Він є зручним для лікаря-практика, оскільки дає можливість автоматично розрахувати дозу ВФ на основі введених даних.

Однак слід відзначити, що у фармакогенетичного визначення дози ВФ є ряд недоліків, зокрема: генотипування не виключає необхідність титрування дози; не враховує вплив клінічних факторів (використання аміодарону, печінкову або ниркову недостатність); є пацієнти, доза яких значно відрізняється від розрахованої на підставі генотипування [32, 33]. Тому надалі необхідна корекція дози ВФ за показником МНВ із використанням алгоритму (табл. 3) [31].

Таблиця 3

Персоналізований алгоритм корекції дози варфарину за показником МНВ

1 день приймання варфарину	Призначається розрахункова доза за алгоритмом Gage et al. (з урахуванням результатів фармакогенетичного тестування). Якщо розрахункова доза менша ніж 2,5 мг/добу, призначається подвійна розрахункова доза протягом 2 днів із наступним переходом на рекомендовану дозу під контролем МНВ. Візит до лікаря на третій день.	
2 день	Приймання ВФ у рекомендованій дозі.	
3 день Контроль МНВ	МНВ < 2	Додати ½ таблетки (1,25 мг), якщо носій CYP2C9*2 або CYP2C9*3 – додати ¼ таблетки (0,625 мг). Контроль МНВ на 5 день.
	МНВ = 2–3	Контроль МНВ на 5 день.
	МНВ > 3	Зменшити дозу на ¼ таблетки (0,625 мг).
	МНВ > 4	Пропуск приймання 1 день. Далі зменшити дозу на ½ таблетки (1,25 мг). Контроль МНВ на 5 день.
5 день Контроль МНВ	Дії згідно з алгоритмом третього дня. Якщо підбір індивідуальної дози ВФ займає понад 5 днів і це не пов'язано з порушенням рекомендацій лікаря, слід контролювати МНВ щодня.	
Перший місяць лікування	Контроль МНВ щотижня після підбору індивідуальної дози протягом місяця від початку лікування.	
Надалі	Контроль МНВ щомісяця.	



Нині оптимальний алгоритм підбору дози ВФ для пацієнтів нашої країни не визначений. Тому в Україні підбір дози ВФ продовжує здійснюватися емпірично, без врахування генетичних особливостей метаболізму. Серед основних проблем для впровадження фармакогенетичного тестування в рутинну практику можна виділити такі [33]:

- відсутність лабораторій;
- погана обізнаність медичних працівників про можливості фармакогенетики;
- висока вартість тестування;
- відсутність кваліфікованих кадрів.

Висновки

1. Вагома доказова база антитромботичної ефективності

ВФ поєднується з певними труднощами застосування, що обмежують частоту його призначення пацієнтам із фібриляцією передсердь.

2. На метаболізм ВФ впливає багато факторів, серед них важлива роль належить генетичним чинникам.

3. Традиційний емпіричний підхід до підбору та корекції дози ВФ має низку недоліків, котрі пов'язані з варіабельністю фармакокінетики, необхідністю постійного контролю за його антикоагулянтним ефектом і високим ризиком розвитку кровотеч.

4. Перспективним є використання персоналізованого підходу до застосування ВФ із використанням фармакогенетичного тестування.

Список літератури

1. Профилактика тромбозмоболического инсульта при фибрилляции предсердий: стандарты и реальность / В.И. Целуйко, Т.В. Мотылевская, И.М. Марцовенко, Н.А. Ополонская // Украинський кардіологічний журнал. – 2011. – №1. – С. 7–12.
2. AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation (2014). A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society // Circulation. – 2014. – Vol. 12. – P.1–124.
3. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ / В.А. Сулимов, С.П. Голицын, Е.П. Панченко и др. // Российский кардиологический журнал. – 2014. – №4. – Приложение 3. – С. 1–144.
4. American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / G.H. Guyatt, E.A. Akl, M. Crowther et al. // Chest. – 2012. – Vol. 141. – (2 Suppl). – 7S–47S.
5. Целуйко В.И. Распространенность факторов риска тромбозмоболических и геморрагических осложнений среди больных с фибрилляцией предсердий / В.И. Целуйко, Н.А. Ополонская // Медицина неотложных состояний. – 2013. – №7. – С. 65–69.
6. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий (2011). Рекомендации рабочей группы по нарушениям сердечного ритма / Ассоциация кардиологов Украины, Ассоциация аритмологов Украины. – К., 2012. – С. 1–15.
7. Hart R.G. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation / R.G. Hart, L.A. Pearce, M.I. Aguilar // Ann. Intern. Med. – 2007. – Vol. 146. – P. 857–867.
8. Antiplatelet Drugs. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / J.W. Eikelboom, J. Hirsh, F.A. Spencer et al. // CHEST. – 2012. – Vol. 141(2). – Suppl 1. – e89S–e119S.1.
9. Проблемы организации терапии непрямыми антикоагулянтами в амбулаторных условиях / Е.В. Гаврисюк, Д.А. Сычев, И.В. Игнатъев и др. // Вестник Росздравнадзора. – 2012. – №1. – С. 17–23.
10. Дзяк Г.В. Антикоагулянты непрямого действия в кардиологии: показания и противопоказания, дозирование и осложнения / Г.В. Дзяк, Л.И. Васильева, Т.П. Николаенко-Камышова // Ліки України. – 2009. – №7(133). – С. 117–119.
11. Факторы, влияющие на дозировку варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий / М.Ю. Гиляров, Э.В. Генерозов, М.У. Магомадова и др. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 1. – №5. – С. 65–68.
12. Алгоритмы дозирования варфарина, основанные на результатах фармакогенетического тестирования: реальная возможность оптимизации фармакотерапии / Д.А. Сычев, И.М. Антонов, С.В. Загребин и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – №2. – С. 59–66.
13. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions / A.M. Hoolbrok, J.A. Pereira, R. Labiris et al. // Arch. Intern. Med. – 2005. – Vol. 165. – P. 1095–1106.
14. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study / M.C. Fang, A.S. Go, Y. Chang et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 58. – P. 395–401.
15. Артанова Е.Л. Контроль за антикоагулянтной терапией и качество жизни больных с фибрилляцией предсердий / Е.Л. Артанова, Ю.Г. Шварц // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8. – №2. – С. 258–265.
16. Warfarin/Aspirin Study in Heart Failure (WASH): A Randomized Trial Comparing Antithrombotic Strategies for Patients With Heart Failure / J.G.F. Cleland, I. Findlay, S. Jafri et al. // Amer. Heart J. – 2004. – Vol. 148(1). – P. 157–164.
17. Lip G.Y. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / G.Y. Lip, S.J. Edwards // Thromb. Res. – 2006. – Vol. 118. – P. 321–333.
18. Gage B.F. Pharmacogenetics-Based Coumarin Therapy / B.F. Gage // Hematology Amn. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2006. – Vol. 37(5). – P. 467–473.
19. Analysis of CYP2C9*2, CYP2C9*3 and VKORC1 1639 G>A polymorphisms in a population from South-Eastern Europe / A.D. Buzoianu, A.P. Trifa, D.F. Muresanu et al. // J. Cell. Mol. Med. – 2012. – Vol. 16(12). – P. 2919–2924.
20. Responsiveness to low-dose warfarin associated with genetic variants of VKORC1, CYP2C9, CYP2C19, and CYP4F2 in an Indonesian population / T. Rusdiana, T. Araki, T. Nakamura et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2012. – Vol. 69(3). – P. 395–405.
21. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen / E.A. Sconce, T.I. Khan, H.A. Wynne et al. // Blood. – 2005. – Vol. 106(7). – P. 2329–2333.
22. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 Genotypes and Warfarin Dosing / J.A. Johnson, L. Gong, M. Whirl-Carrillo et al. // Clinical Pharmacol. Therap. – 2011. – Vol. 90(4). – P. 625–629.
23. Clinical relevance of VKORC1 (G-1639A and C1173T) and CYP2C9*3 among patients on warfarin / L.K. Teh, I.M. Langmia, M.H. Fazleen Haslinda et al. // J. Clin. Pharm. Ther. – 2012. – Vol. 37(2). – P. 232–236.
24. Estimation of Warfarin Maintenance Dose Based on VKORC1 (C1639 G_A) and CYP2C9 Genotypes / Y. Zhu, M. Shennan, K.K. Reynolds et al. // Clinical Chemistry. – 2007. – Vol. 53(7). – P. 1199–1205.



25. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study) / R.S. Epstein, T.P. Moyer, R.E. Aubert et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – №25. – P. 2804–2812.
26. Быстрые темпы насыщения варфарином - предиктор развития чрезмерной гипокоагуляции. Модернизация алгоритма подбора дозы варфарина / Е.С. Кропачева, Н.Н. Боровков, Т.В. Вавилова и др. // *Атеротромбоз.* – 2015. – №1. – С. 75–86.
27. The cost effectiveness of anticoagulation management services for patients with atrial fibrillation and at high risk of stroke in the US / P.W. Sullivan, T.W. Arant, S.L. Ellis, H. Ulrich // *Pharmacoeconomics.* – 2006. – Vol. 24(10). – P. 1021–33.
28. Sanderson S. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGenet systematic review and meta-analysis / S. Sanderson, J. Emery, J. Higgins // *GenetMed.* – 2005. – Vol. 7(2). – P. 97–104.
29. Сычев Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике / Д.А. Сычев // *Качественная клиническая практика.* – 2011. – №1. – С. 4–10.
30. Антикоагулянтные клиники: зарубежный опыт и перспективы для Российского здравоохранения / И.М. Антонов, Е.Г. Аристов, Д.А. Сычев и др. // *Креативная кардиология.* – 2010. – №1. – С. 35–42.
31. Опыт использования фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина в поликлинических условиях / Е.В. Гаврисюк, Д.А. Сычев, Р.Е. Казаков и др. // *Тихоокеанский медицинский журнал.* – 2015. – №1. – С. 60–62.
32. Daly A.K. Optimal dosing of warfarin and other coumarin anticoagulants: the role of genetic polymorphisms / A.K. Daly // *Arch Toxicol.* – 2013. – Vol. 87(3). – P. 407–420.
33. Алгоритмы дозирования варфарина, основанные на результатах фармакогенетического тестирования: реальная возможность оптимизации фармакотерапии / Д.А. Сычев, И.М. Антонов, С.В. Загребин и др. // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2007. – Т. 3. – №2. – С. 59–66.
1. Tseluyko, V. I., Motylevskaya, T. V., Marcovenko, I. M., & Opolonskaya, N. A. (2011). Profilaktika tromboembolicheskogo insulta pri fibrillyacii predserdij: standarty i real'nost' [Prevention of thromboembolic stroke in patients with atrial fibrillation: standards and reality]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 1, 7–12. [in Ukrainian].
2. January, C., Wann, L., Alpert, J., Calkins, H., Cigarroa, J., & Cleveland, J. et al. (2014). 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 130(23), 2071–2104. doi: 10.1161/CIR.0000000000000040.
3. Sulimov, V. A., Golicin, S. P., Panchenko, E. P., Popov, S. V., Revishvili, A., Shubik, Y., & Yavelov, I. (2014). Diagnostika i lechenie fibrillyacii predserdij. Rekomendacii RKO, VNOA i ASSH [Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations of RSC, RSSC and ACS]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*, 4(102), 3, 1–144. [in Russian].
4. Guyatt, G., Akl, E. A., Crowther, M., Gutterman, D. D., & Schünemann, H. J. (2012). American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141(2), 7S–47S. doi: 10.1378/chest.1412S3.
5. Tseluyko, V. I., & Opolonskaya, N. A. (2013). Rasprostranennost' faktorov riska tromboembolicheskikh i gemorragicheskikh oslozhenij sredi bol'nykh s fibrillyaciej predserdij [The Prevalence of Risk Factors for Thromboembolic and Hemorrhagic Complications among Patients with Atrial Fibrillation]. *Meditsina neotlozhnyih sostoyanij*, (7), 65–69. [in Ukrainian].
6. Associaciya kardiologov Ukrainy, & Associaciya aritmologov Ukrainy. (2012). Diagnostika i lechenie fibrillyacii predserdij [Diagnosis and treatment of atrial fibrillation]. Kyiv. [in Ukrainian].
7. Hart, R. G., Pearce, L. A., & Aguilar, M. I. (2007). Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals Of Internal Medicine*, 146(12), 857–867.
8. Eikelboom, J., Hirsh, J., Spencer, F., Baglin, T., & Weitz, J. (2012). Antiplatelet Drugs. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141(2), e89S–e119S.1. doi: 10.1378/chest.11-2293.
9. Gavriskyuk, E. V., Sychev, D. A., Ignatiev, I. V., Vydrina, N. D., Chicalo, A. O., & Marinin, V. F. (2012) Problemy organizacii terapii nepryamyimi antikoagulyantami v ambulatornykh usloviyakh [Indirect-action anticoagulant therapy in outpatient practice]. *Vestnik Roszdravnadzora*, 1, 17–23. [in Russian].
10. Dzyak, G. V., Vasil'eva, L. I., & Nikolaenko-Kamyshova, T. P. (2009). Antikoagulyanty nepryamoj dejstviya v kardiologii: pokazaniya i protivopokazaniya, dozirovanie i oslozheniya [Anticoagulants of indirect action in cardiology: indications and contraindications, dosage and complications]. *Liky Ukrainy*, 7(133), 117–119. [in Ukrainian].
11. Giliarov, M. Iu., Generozov, E. V., Magomadova, M. U., Moroshkina, S. Iu., Pogoda, T. V., Sarkisova, N. D., et al. (2008). Faktoryi, vliyayushchie na dozirovku varfarina u patsientov s fibrillyatsiey predserdij [Factors influencing on warfarin dose in patients with atrial fibrillation]. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya*, 1(5), 65–68. [in Russian].
12. Sychev, D. A., Antonov, I. M., Zagrebina, S. V., Gasanov, N. A., & Kukes, V. G. (2007). Algoritmy dozirovaniya varfarina, osnovannyye na rezul'tatakh farmakogeneticheskogo testirovaniya: real'naya vozmozhnost' optimizacii farmakoterapii [Warfarin dose regime approaches based on pharmacogenetics test results: real possibility to optimize the pharmacotherapy]. *Racionalnaya farmakoterapiya v kardiologii*, 2, 59–66. [in Russian].
13. Holbrook, A. M., Pereira, J. A., Labiris, R., McDonald, H., Douketis, J. D., Crowther, M., & Wells, P. S. (2005). Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*, 165(10), 1095–1106. doi: 10.1001/archinte.165.10.1095.
14. Fang, M., Go, A., Chang, Y., Borowsky, L., Pomernacki, N., Udaltsova, N., & Singer, D. (2011). A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *Journal Of The American College Of Cardiology*, 58(4), 395–401. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.031.
15. Artanova, E.L., & Shvarc, Yu. G. (2012). Kontrol' za antikoagulyantnoj terapijei i kachestvo zhizni bol'nykh s fibrillyaciej predserdij [Monitoring of anticoagulant therapy and quality of life of patients with atrial fibrillation]. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*, 8(2), 258–265. [in Russian].
16. Cleland, J. G. F., Findlay, I., Jafri, S., Sutton, G., Falk, R., Bulpitt, C., et al. (2004). Warfarin/Aspirin Study in Heart Failure (WASH): A Randomized Trial Comparing Antithrombotic Strategies for Patients With Heart Failure. *American Heart Journal*, 148(1), 157–164. doi: 10.1016/j.ahj.2004.03.010.
17. Lip, G. Y., & Edwards, S. J. (2006). Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis *Thrombosis Research*, 118(3), 321–333. doi: 10.1016/j.thromres.2005.08.007.
18. Gage, B. F. (2006). Pharmacogenetics-Based Coumarin Therapy. *Hematology Amn. Soc. Hematol. Educ. Program*, 37(5), 467–473.
19. Buzoianu, A. D., Trifa, A. P., Muresanu, D. F., & Crişan, S. G. (2012). Analysis of CYP2C9*2, CYP2C9*3 and VKORC1 1639 G>A polymorphisms in a population from South-Eastern Europe. *J. Cell. Mol. Med.*, 16(12), 2919–2924. doi: 10.1111/j.1582-4934.2012.01606.x.



20. Rusdiana, T., Araki, T., Nakamura, T., Subarnas, A., & Yamamoto, K. (2012). Responsiveness to low-dose warfarin associated with genetic variants of VKORC1, CYP2C9, CYP2C19, and CYP4F2 in an Indonesian population. *European Journal Of Clinical Pharmacology*, 69(3), 395–405. doi: 10.1007/s00228-012-1356-9.
21. Sconce, E. A., Khan, T. I., Wynne, H. A., Avery, P., Monkhouse, L., King, B. P., et al. (2005). The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood*, 106(7), 2329–2333.
22. Johnson, J., Gong, L., Whirl-Carrillo, M., Gage, B., Scott, S., & Stein, C. et al. (2011). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 Genotypes and Warfarin Dosing. *Clin Pharmacol Ther*, 90(4), 625–629. doi: 10.1038/clpt.2011.185.
23. Teh, L. K., Langmia, I. M., Fazleen Haslinda, M. H., Ngow, H. A., Roziah, M. J., Harun, R., Zakaria, Z. A. & Salleh, M. Z. (2011). Clinical relevance of VKORC1 (G-1639A and C1173T) and CYP2C9*3 among patients on warfarin. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 37(2), 232–236. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01262.x.
24. Zhu, Y., Shennan, M., Reynolds, K. K., Johnson, N. A., Herrnberger, M. R., Valdes, R. Jr. & Linder, M. W. (2007). Estimation of Warfarin Maintenance Dose Based on VKORC1 (-1639 G>A) and CYP2C9 Genotypes. *Clinical Chemistry*, 53(7), 1199–1205.
25. Epstein, R. S., Moyer, T. P., Aubert, R. E., O Kane, D. J., Xia, F., Verbrugge, R. R., Gage, B. F. & Teagarden, J. R. (2010). Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *Journal of the American College of Cardiology*, 55(25), 2804–2812. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.009.
26. Kropacheva, E. S., Borovkov, N. N., Vavilova, T. V., Verenina, N. K., Vorob'eva, N. A., Galkina, I. S., et al. (2015). Bystryie tempy nasyscheniya varfarinom – prediktor razvitiya chrezmernoj gipokoagulyacii. Modernizaciya algoritma podbora dozy varfarina [The rapid pace of saturation of warfarin - a predictor of excessive anticoagulation. Modernization algorithm dose adjustment of warfarin]. *Aterotromboz*, 1, 75–86. [in Russian].
27. Sullivan, P. W., Arant, T. W., Ellis, S. L. & Ulrich, H. (2006). The cost effectiveness of anticoagulation management services for patients with atrial fibrillation and at high risk of stroke in the US. *Pharmacoeconomics*, 24(10), 1021–1033. doi: 10.2165/00019053-200624100-00009.
28. Sanderson, S., Emery, J. & Higgins, J. (2005). CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGenet systematic review and metaanalysis. *Genetics in Medicine*, 7(2), 97–104. doi: 10.1097/01.GIM.0000153664.65759.CF.
29. Sychev, D. A. (2011). Rekomendacii po primeneniyu farmakogeneticheskogo testirovaniya v klinicheskoy praktike. [Recommendations for the use of pharmacogenetic testing in clinical practice]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*, 1, 4–10. [in Russian].
30. Antonov, I. M., Aristov, E. G., Syshcov, D. A., Kuznecov, A. B., Tashenova, A. I., & Kukes, V. G. (2010). Antikoagulyantnye kliniki: zarubezhnyj opyt i perspektivy dlya Rossijskogo zdavoookhraneniya [Anticoagulant clinic: international experience and prospects for the Russian Health]. *Kreativnaya kardiologiya*, 1, 35–42. [in Russian].
31. Gavrisyuk, E. V., Sychev, D. A., Kazakov, R. E., Kossovskaya, A. V. & Marinin, V. F. (2015). Opyt ispol'zovaniya farmakogeneticheskogo testirovaniya dlya personalizacii dozirovaniya varfarina v poliklinicheskikh usloviyakh [Experience in the use of pharmacogenetic testing for personalizing warfarin dosing in outpatient conditions]. *Tikhookeanskij medicinskij zhurnal*, 1, 60–62. [in Russian].
32. Daly, A. K. (2013). Optimal dosing of warfarin and other coumarin anticoagulants: the role of genetic polymorphisms. *Archives of Toxicology*, 87(3), 407–420. doi: 10.1007/s00204-013-1013-9.
33. Sychev, D. A., Antonov, I. M., Zagrebin, S. V., Gasanov, N. A., & Kukes, V. G. (2007). Algoritmy dozirovaniya varfarina, osnovannyye na rezul'tatakh farmakogeneticheskogo testirovaniya: real'naya vozmozhnost' optimizacii farmakoterapii [Warfarin dose regime approachs based on pharmacogenetics test results: real possibility to optimize the pharmacotherapy]. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 2, 59–66. [in Russian].

Відомості про авторів:

Колесник М. Ю., к. мед. н., доцент каф. сімейної медицини, терапії та кардіології ФПО, Запорізький державний медичний університет. Михайловський Я. М., студент 5 курсу першого медичного факультету, Запорізький державний медичний університет, E-mail: yarikzgm@gmail.com.

Сведения об авторах:

Колесник М. Ю., к. мед. н., доцент каф. семейной медицины, терапии и кардиологии ФПО, Запорожский государственный медицинский университет. Михайловский Я. М., студент 5 курса первого медицинского факультета, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: yarikzgm@gmail.com.

Information about the authors:

Kolesnik M. Yu., MD, PHD, Associate Professor, Department of Family Medicine, Internal Medicine and Cardiology of Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University. Mykhaylovskyy Ya. M., 5th year graduate student, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: yarikzgm@gmail.com.

Поступила в редакцию 18.12.2015 г.