

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 615.03:616-005.6

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ КАК ЭЛЕМЕНТ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Бартенева А. С., Воробьева Н. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Архангельск, Россия

Контактная информация:

Воробьева Надежда Александровна,
ФГБОУ ВО «Северный государственный
медицинский университет» Минздрава
России,
Троицкий пр., д. 51, Архангельск, Россия,
163000.
E-mail: nadejdav0@gmail.com

Статья поступила в редакцию 10.04.2022
и принята к печати 26.04.2022.

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Доказано, что пациенты с тромбозами и высоким риском системных тромбозомболических осложнений (ТЭО), включая пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), должны получать эффективную и безопасную антитромботическую терапию [1–3]. Персонализированный подход к продленной терапии ПОАК и АВК ассоциирован с улучшением гемостазиологических маркеров тромбинемии и клинических исходов у пациентов с ВТЭ и неклапанной ФП [4–8]. **Материалы и методы.** Проведено проспективное исследование на базе регионального центра антитромботической терапии (РЦАТТ) Архангельской области «Первой городской клинической больницы им. Е. Е. Волосевич» (ГБУЗ АО ПГКБ). Объект исследования — пациенты, входящие в регистр терапии АВК, обратившиеся в РЦАТТ (n = 107), которым проведено фармакогенетическое тестирование (определение генотипа CYP2C9, CYP4F2, VKORC1) с расчетом индивидуальных доз варфарина, оценкой качества жизни с использованием валидизированных опросников. Проведен анализ эффективности и безопасности варфаринотерапии. **Результаты.** Установлено, что осложнения варфаринотерапии развились вне зависимости от присутствия генотипа (CYP2C9, CYP4F2, VKORC1) и алгоритма дозирования варфарина в условиях наблюдения в АК. Показано, что при условии наблюдения в АК фармакогенетическое тестирование у пациентов с ВТЭ и ФП является дополнительным методом. **Заключение.** Персонализированный подход к продленной терапии АВК с использованием фармакогенетического тестирования целесообразен для пациентов старшей возрастной группы, пациентов с отягощенным геморрагическим анамнезом, частыми малыми кровотечениями при целевых значениях МНО и наличии сопутствующей терапии ингибиторами цитохромов P450.

Ключевые слова: антагонисты витамина К, варфарин, генотип, тромбоз глубоких вен, фармакогенетическое тестирование.

Для цитирования: Бартенева А.С., Воробьева Н.А. Фармакогенетическое тестирование как элемент персонифицированной медицины в реальной клинической практике. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2022;2(3):27-37. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-3-27-37

PHARMACOGENETIC TESTING AS AN ELEMENT OF PERSONALIZED MEDICINE IN REAL CLINICAL PRACTICE

Barteneva A. S., Vorobyeva N. A.

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Corresponding author:

Vorobyeva Nadezda A.,
Northern State Medical University,
Troitskiy Ave., 51, Arkhangelsk, Russia,
163000.
E-mail: nadejdav0@gmail.com

Received 10 April 2022; accepted
26 April 2022.

ABSTRACT

Introduction. It has been proven that patients with thrombosis and with a high risk of systemic thromboembolic complications (TEC), including patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) should receive effective and safe antithrombotic therapy [1–3]. A personalized approach to prolonged AVK therapy is associated with an improvement in hemostasiological markers of thrombinemia and clinical outcomes in patients with VTE and non-valvular AF [4–8]. **Materials and methods.** Prospective study was carried out on the basis of the anticoagulant clinic (AC) of the Department of hemostasis and atherothrombosis laboratory of the state budgetary health institution of the Arkhangelsk region “First city clinical hospital named after names E. E. Volosevich” (GBUZ AR FCCH). The object of the study is patients of the AVK registry who applied to the RCATT (n = 107) who underwent pharmacogenetic testing (CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genotype) with calculation of individual doses of warfarin and assessment of quality of life using validated questionnaires. The analysis of the effectiveness and safety of warfarin therapy was carried out. **Results.** It was found that complications of warfarin therapy developed regardless of the presence of the genotype (CYP2C9, CYP4F2, VKORC1) and the warfarin dosing algorithm under observation in AC. It has been shown that pharmacogenetic testing in patients with VTE and AF is an additional method under the condition of observation in AC. **Conclusion.** A personalized approach to prolonged VKA therapy using pharmacogenetic testing is appropriate for patients of the older age group, patients with a aggravated hemorrhagic history, frequent minor bleeding at target INR values and the presence of concomitant therapy with cytochrome P450 inhibitors.

Key words: deep vein thrombosis, genotype, pharmacogenetic testing, vitamin K antagonists, warfarin.

For citation: Barteneva AS, Vorobyeva NA. Pharmacogenetic testing as an element of personalized medicine in real clinical practice. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2022;2(3):27-37. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-3-27-37

Список сокращений: АВК — антагонисты витамина К, АК — антикоагулянтный кабинет, ВТЭ — венозный тромбозмблизм, МНО — международное нормализованное отношение, РЦАТТ — региональный центр антитромботической терапии, СГ — стандартная группа, ТЭЛА — тромбозмболия легочных артерий, ТЭО — тромбозмболические осложнения, ФГ — фармакогенетическая группа, ФГТ — фармакогенетическое тестирование, ФП — фибрилляция предсердий, CHA₂DS₂-VASc (Congestive heart failure or Left ventricular systolic dysfunction, Hypertension, Age $\geq$ 75, Diabetes mellitus, Stroke or TIA or thromboembolism, Vascular disease, Age 65–74 years, Sex category) — шкала оценки риска тромбозмболических осложнений, CYP2C9 — цитохром P450 2C9, CYP4F2 — цитохром P450 4 F2, HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly) — шкала риска геморрагических событий, TTR (Time in therapeutical range) — время в терапевтическом диапазоне, VKORC1 (Vitamin K-epoxide Reductase Complex subunit 1) — витамин К-эпоксид-редуктазный комплекс, субъединица 1).

ВВЕДЕНИЕ

Многие годы для длительной и непрерывной антикоагулянтной терапии и профилактики тромбозмболических состояний используются препараты антагонистов витамина К (АВК) [1–5]. Совершенствование и оптимизация варфаринотерапии, профилактики возникновения венозного тромбозмблизма/тромбозмболических осложнений (ВТЭ/ТЭО) включают изучение факторов, определяющих индивидуальную чувствительность к АВК, использование фармакогенетического алгоритма дозирования варфарина, контроль за антикоагулянтным действием варфарина [10–15]. Персонализированный подход к продленной терапии АВК ассоциирован с улучшением гемостазиологических маркеров тромбинемии и клинических исходов у пациентов с ВТЭ и фибрилляцией предсердий (ФП) [3, 9].

Сеть антикоагулянтных кабинетов (АК) в Архангельской области (АО) регламентирована Приказом Министерства здравоохранения АО от 2015 года. В 2019 году по распоряжению Министерства здравоохранения АО состоялось официальное открытие РЦАТТ Архангельской области, где проводится обследование и лечение, последующее динамическое наблюдение за пациентами с различной патологией системы гемостаза [2]. Основными направлениями работы РЦАТТ являются консультации пациентов и врачей, в том числе при инфекции Covid-19, осуществляется подбор дозы АВК, мониторинг МНО, проведение ФГТ, контроль терапии пероральными антикоагулянтами, антитромбоцитарной терапии, определение остаточной реактивности тромбоцитов по методике Verify Now. Отдельным направлением работы центра является образование пациентов (обучение в школах по продленному приему антикоагулянтов) для формирования приверженности, образование врачей путем проведения циклов тематического усовершенствования по антитромботической терапии (36 ч). Школа для пациентов, принимающих АВК, функционирует с апреля 2007 года на базе «ПГКБ им. Е. Е. Волоосевич». Данная структура является первой в России школой по варфаринотерапии. На базе РЦАТТ функционирует web-сервер — автоматизированное рабочее место «Cobas IT 1000» с базой данных пациентов, длительно принимающих АВК. Врач-координатор отслеживает эффективность и безопасность терапии АВК (анализ МНО в единой базе данных), формирует рекомендации по дозировке АВК, консультирует врачей других АК, осуществляет централизованный контроль за анализаторами, лотами, реагентами, персоналом, выполняющим измерения. В локальных АК медицинских организациях выполняется определение показателя МНО на портативном коагулометре — коагулометре, проводится коррекция дозы АВК. Обобщающая информация для пациента, получающего антикоагулянты, размещена на сайте ГБУЗ АО ПГКБ (www.lgkb.ru), в разделе «Консультативные центры» → РЦАТТ → онлайн-школы (тел. 8(8182)-632-910). Обучение пациентов, принимающих АВК и пероральные антикоагулянты, идет непрерывно.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность персонифицированного подхода в терапии антагонистами витамина К с использованием фармакогенетического тестирования у пациентов, наблюдающихся в региональном центре анти тромботической терапии г. Архангельска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное клинико-лабораторное исследование на базе РЦАТТ ГБУЗ АО ПГКБ им. Е. Е. Волосевич г. Архангельска. Методом сплошной выборки были включены пациенты ($n = 107$) с ВТЭ и ФП, обратившиеся в АК для прохождения школы варфаринотерапии в период с марта 2012 года по март 2013 года. Оценивались следующие параметры варфаринотерапии: препарат АВК; показания для варфаринотерапии; уровень медикаментозной гипокоагуляции; кровотечения и тромботические осложнения; мониторинг показателя МНО; факторы риска развития кровотечений, коморбидный фон с оценкой факторов риска ТЭО у пациентов с ФП по шкале CHA₂DS₂-VASc, риск кровотечений по шкале HAS-BLED [16], качество жизни [17]. Определялось значение Time in therapeutic range (TTR), отражающее время нахождения показателя МНО в пределах терапевтических границ.

Выполнено фармакогенетическое тестирование (ФГТ) с определением генотипа VKORC1: 1639 G>A — субъединица 1 витамин К-эпоксид-редуктазного комплекса, CYP2C9: 430 C>T (Arg144Cys) — цитохром P450, семейство 2, подсемейство C, полипептид 9, CYP2C9: 1075 A>C (Ile359Leu) — цитохром P 450, семейство 2, подсемейство C, полипептид 9, CYP4F2: C>T (V433M) — цитохром P 450, семейство 4, подсемейство F, полипептид 2; рассчитывались индивидуальные дозы варфарина с использованием онлайн-калькулятора Gage (www.warfarindosing.org) [18].

Методом простой рандомизации сформированы 2 группы пациентов: стандартная группа (СГ, $n = 57$) — использовался традиционный подход дозиро-

вания АВК; фармакогенетическая группа (ФГ, $n = 50$) — использовался фармакогенетический подход дозирования АВК.

Критерии включения в исследование: использование оригинального препарата варфарина натрия; обязательное обучение в школе варфаринотерапии (АК — РЦАТТ); последующий контроль за показателем МНО и другими показателями системы гемостаза в условиях РЦАТТ; наличие информированного согласия пациента на проведение ФГТ.

Критерии исключения из исследования: пациенты, принимающие некумариновые производные или другие антикоагулянты; отсутствие информированного согласия на участие в исследовании и проведение ФГТ.

Наблюдение за пациентами продолжалось в течение 6 месяцев с момента их обращения в АК. В начале терапии АВК и спустя 6 месяцев проводилось анкетирование пациентов с использованием шкалы Medcare (4 General Health — GH), США [17, 19]; шкалы приверженности к варфаринотерапии в модификации Шапошникова А. В. [6]; индексов качества жизни Karnovski; госпитальной шкалы психического состояния Hospital Anxiety and Depression Scale, A. S. Zigmond и R. P. Snaith [20].

Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту и полу (табл. 1).

Так, в СГ возраст пациентов составил 45,0 [33,5–59,0] лет, в ФГ — 47,5 [39,5–58,2] лет ($p = 0,300$). Основными показаниями для назначения АВК в группах являлись тромбоз глубоких вен и фибрилляция предсердий без статистически значимых различий в группах (рис. 1). В СГ пациенты с ТГВ составили 65,0 % [52,0–76,0], $n = 37$, ФГ — 68,0 % [58,3–82,5], $n = 34$ ($p = 0,298$).

Для математической обработки результатов использовалась программа SPSS (версия 20,0) и калькулятор расчета доверительного интервала MedCalc. Ввиду отличного от нормального распределения, большинство количественных данных были представлены как медиана (Me) и квартили [Q_1 – Q_3]. Номинальные данные, отражающие распределение изучаемого признака, были представлены в виде доли и его 95 % доверительного интервала.

Таблица 1. Гендерная и возрастная характеристики пациентов

Признак	СГ, $n = 57$, % (n)	ФГ, $n = 50$, % (n)	p
Мужчины	54,4 (31)	42 (21)	0,707
Женщины	45,6 (26)	58 (29)	0,300
Возраст, годы	45,0 [33,5–59,0]	47,5 [39,5–58,2]	0,300

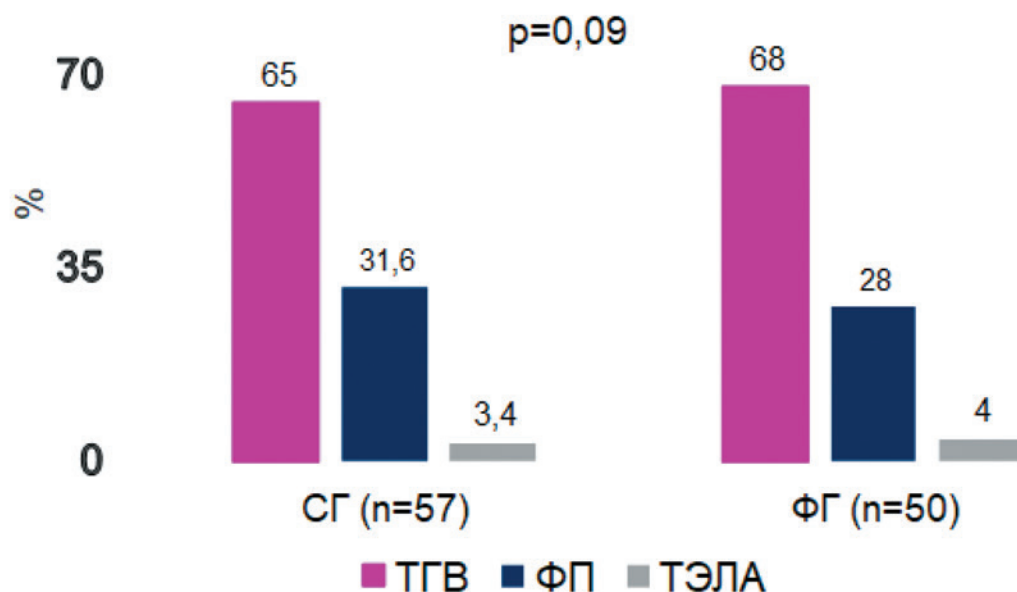


Рис. 1. Показания для варфаринотерапии

Таблица 2. Коморбидность пациентов

Показатели	Пациенты с ВТЭ (n = 75), % [95 % ДИ]	Пациенты с ФП (n = 32), % [95 % ДИ]	p
Возраст более 65 лет	6,7 [2,9–14,7]	15,6 [6,9–31,8]	0,049
Артериальная гипертензия	22,7 [14,7–33,3]	37,5 [30,0–54,8]	0,155
Ишемическая болезнь сердца	9,3 [4,6–18,0]	34,4 [20,4–51,7]	0,010
Острое нарушение мозгового кровообращения/ транзиторная ишемическая атака	9,3 [2,9–14,7] 2,7 [0,7–9,2]	34,4 [20,4–51,7] 15,6 [7,0–32,0]	0,005 0,030
Импантированный кава-фильтр, в том числе съёмный постоянный	20,0 [12,5–30,4] 13,3 [7,4–22,8] 6,7 [2,9–14,7]	-	0,010

Количественные переменные сравнивались с использованием непараметрических тестов: критерия Вилкоксона для сравнения парных групп. Для проведения корреляционного анализа использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Статистическая значимость присваивалась при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентов старше 65 лет с ФП было значительно больше (15,6 % [6,9–31,8]) в сравнении с пациентами с ВТЭ ($p = 0,048$). Артериальная гипертензия

наблюдалась среди пациентов с ВТЭ и ФП без статистически значимых различий. Количество пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (34,4 % [20,4–51,7], $p = 0,005$), транзиторной ишемической атакой (15,6 % [7,0–32,0], $p = 0,005$), ишемической болезнью сердца (34,4 % [20,4–51,7], $p = 0,01$) также преобладало среди пациентов с ФП. Кава-фильтр был установлен пациентам с ВТЭ — в 20,0 % [12,5–30,4] случаев ($p = 0,01$), у 6,7 % [2,9–14,7] пациентов имплантировали постоянный кава-фильтр.

Проведя корреляционный анализ, в ФГ была выявлена корреляция между возрастом и начальной дозой варфарина ($r_s = -0,4$; $p = 0,030$), что означало

необходимость уменьшения дозы АВК с возрастом, а также с поддерживающей дозой варфарина ($r_s = -0,3$; $p = 0,057$). В СГ корреляционная связь возраста с начальной ($r_s = -0,2$; $p = 0,108$) и поддерживающей дозами АВК была статистически незначимой ($r_s = -0,1$; $p = 0,521$).

Результаты ФГТ представлены на рисунках 2, 3, 4. В исследуемых группах наиболее распространенным явился первый аллельный вариант $CYP2C9^*1/*1$ («дикий» тип), отвечающий за нормальный метаболизм варфарина (СГ — 51,0 % [38,2–63,4], ФГ — 67,3 % [54,1–79,3]). Аллельные варианты $CYP2C9^*1/*2$ и $CYP2C9^*1/*3$, требующие снижения дозы, были выявлены в СГ у 15,2 % [7,0–26,0] пациентов по каждому из аллелей; у 19,2 % [9,5–31,0] и 13,4 % [5,2–24,2] пациентов ФГ соответственно.

Статистически значимых различий в группах по выявленным аллелям не обнаружено (рис. 2).

В стандартной группе полиморфизм $VKORC1$ GG встречался у 25,4 % [15,1–37,2] пациентов, в ФГ — у 44,2 % [31,1–57,7]. Патологический аллель А, отвечающий за развитие избыточной гипокоагуляции, наблюдался в 32,2 % [21,0–44,5] случаев. В СГ гетерозиготное носительство (GA) было отмечено у 27,1 % [16,5–39,0] пациентов, гомозиготное носительство (AA) — у 6,8 % [1,2–15,0]. У пациентов в ФГ гетерозиготное носительство аллеля (GA) гена $VKORC1$ было выявлено в 36,5 % [24,1–50,0], гомозиготное носительство (AA) — в 15,3 % [6,6–26,5] случаев (рис. 3).

Генотип $CYP4F2$ представлен на рисунке 4.

В гене $CYP4F2$ также преобладал нормальный

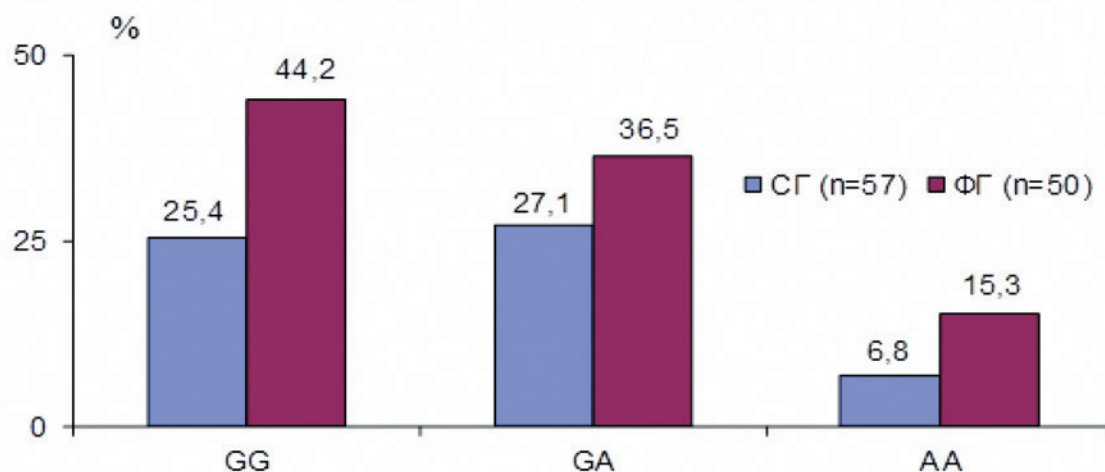


Рис. 2. Распределение частот аллельных вариантов гена $CYP2C9$ в исследуемых группах пациентов, %

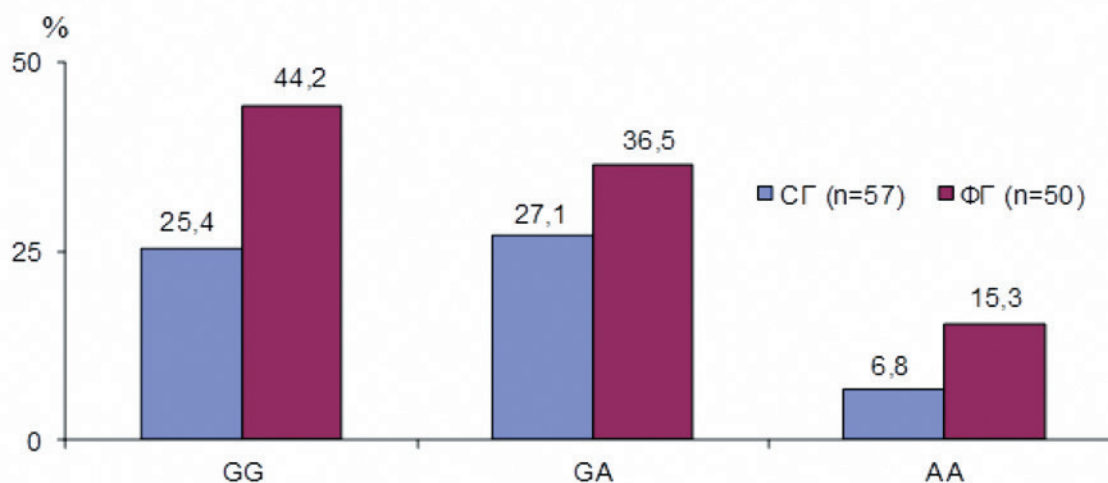


Рис. 3. Распределение частот аллельных вариантов гена $VKORC1$ в исследуемых группах пациентов, %

генотип (CC): СГ — у 68,4 % [55,5–79,0] пациентов; в ФГ — у 68,0 % [54,2–80,0] пациентов. Гетерозиготное носительство (СТ) было отмечено в обеих группах (в СГ — 31,6 % [21,0–44,5], в ФГ — 22,0 % [13,0–35,2]), при этом гомозиготное носительство (ТТ) наблюдалось только у пациентов в ФГ — 10,0 % [3,2–19,0].

Также мы оценили мультигенное носительство полиморфизма сразу в трех генах, отвечающих за метаболизм варфарина (рис. 5), неблагоприятные или потенциально опасные комбинации (генотип VKORC1 GA/AA с CYP2C9*2/*3 при любом варианте CYP4F2) были выявлены у 11,2 % [6,5–18,6] пациентов.

Оказалось, что у одного пациента стандартной группы наблюдалась неблагоприятная комбина-

ция полиморфизма в генах VKORC1 и CYP2C9 — 1,8 % [0,3–9,3] и у одного пациента в ФГ выявлено одновременно 3 полиморфизма в генах VKORC1, CYP2C9, CYP4F2 — 2,0 % [0,4–10,5].

Далее мы оценили уровень наведенной медикаментозной гипокоагуляции (динамику показателя МНО). В обеих группах пациентов в первую неделю подбора дозы варфарина не было зарегистрировано терапевтического диапазона гипокоагуляции по уровню МНО.

На 9-е сутки варфаринотерапии 22,3 % пациентов в СГ достигли оптимальной гипокоагуляции и 23,0 % пациентов в ФГ, к 15-м суткам варфаринотерапии в обеих группах число пациентов с оптимальным значением МНО увеличилось до 40,6 % СГ и 38,5 % ФГ без статистически значимых разли-

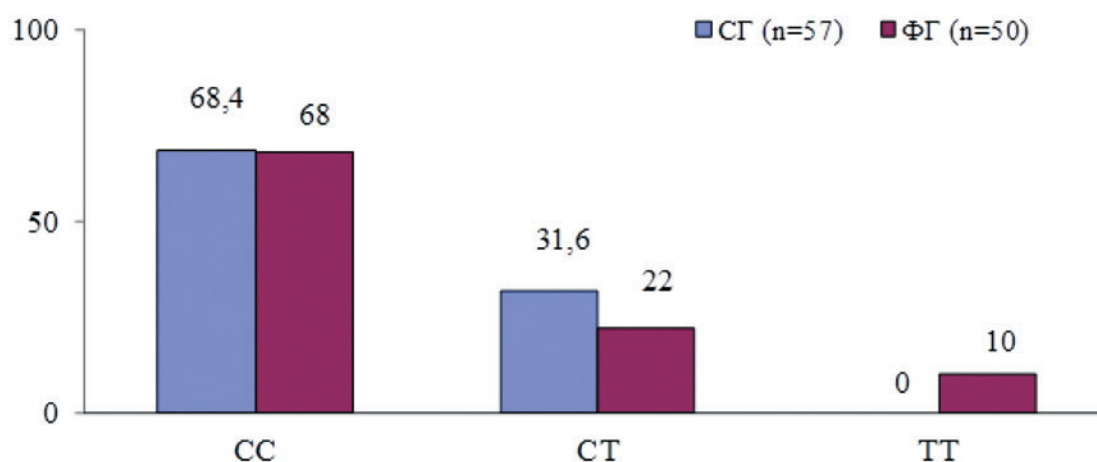


Рис. 4. Распределение частот аллельных вариантов CYP4F2 в исследуемых группах пациентов, %

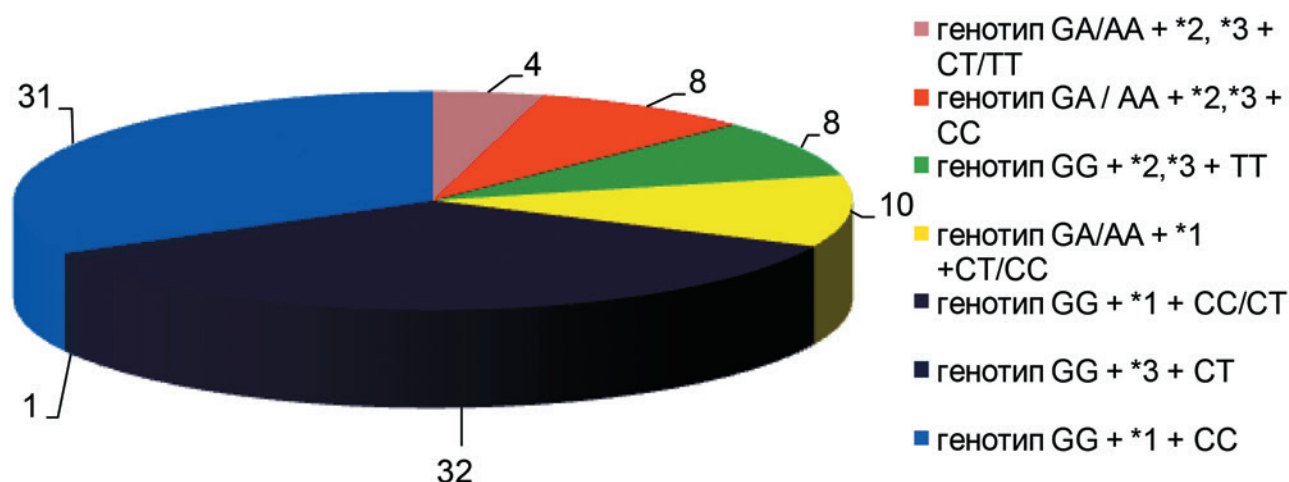


Рис. 5. Частота встречаемости сочетанного полиморфизма в генах (VKORC1 + CYP2C9 + CYP4F2), абс.

Таблица 3. Количество пациентов с МНО в терапевтическом диапазоне и значение TTR за 6 месяцев терапии АВК

Точки контроля МНО		СГ (n = 57) n, % (95 % ДИ)	ФГ (n = 50) n, % (95 % ДИ)	p
Сутки	9-е	22,3 [12,3-33,4] n = 12	23,0 [12,6-35,4] n = 11	0,745
	11-е	25,4 [15,1-37,2] n = 14	21,1 [11,0-33,2] n = 10	0,328
	13-е	34,0 [22,4-46,3] n = 19	19,2 [9,5-31,0] n = 9	0,016
	15-е	40,6 [28,6-53,3] n = 23	38,5 [26,0-52,0] n = 19	0,439
Месяц	1-й	45,6 [33,4-58,4] n = 26	50,0 [36,6-63,4] n = 25	0,241
	6-й	84,2 [72,6-91,5] n = 48	92,0 [81,2-97,0] n = 46	0,776
TTR, %, за 6 месяцев		68,2 [33,7–90,0]	69,1 [33,0–92,3]	0,089
Время (сутки) достижения TTR		11,3 ± 3,6	14,7 ± 2,2	0,06

Таблица 4. Осложнения варфаринотерапии

Показатели, % (n)	СГ (n = 57)	ФГ (n = 50)	p
Малые кровотечения	5,2 (5)	7,7 (4)	0,380
Большие кровотечения	3,5 (2)	-	-
Лабораторные передозировки	14 (8) < 65 лет	18 (9) < 65 лет	0,62 c ² = 14,3; 0,050
Средний балл HAS-BLED, Ме 95 % ДИ	1,0 [0,01–2,0]	2,0 [0,2–2,0]	0,228
ТЭО, % (n) МНО	3,5 (2) 1,4 [1,2–1,6]	2,0 (1) 1,5	0,06 0,57

чий (p = 0,439). К 6-му месяцу варфаринотерапии количество пациентов, находящихся в терапевтическом диапазоне показателя МНО, составило 84,2 % в стандартной группе и 92,0 % в фармакогенетической группе (p = 0,076). Среднее значение времени нахождения показателя МНО в терапевтическом диапазоне (TTR) составило около 70 % в обеих группах, что соответствовало оптимальному уровню варфаринотерапии [10] (табл. 3). Более быстрое достижение показателя TTR наблюдалось у пациентов в СГ — 11,3 ± 3,6 дней в сравнении с пациентами ФГ — 14,7 ± 2,2 дней (p = 0,06).

Следующим этапом явился анализ осложнений терапии АВК и риск развития кровотечений (шкала HAS-BLED (табл. 4)). Риск кровотечений в СГ оказался низким (1,0 [0,01–2,0] балл), ФГ — умеренным (2,0 [0,2–2,0] балла (U = 303,5; p = 0,228)).

Геморрагический синдром был отмечен в 10,3 % [6,0–17,5] случаев и в основном был представлен малыми кровотечениями: в СГ — 5,2 % [1,8–14,1] случаев, ФГ — 7,7 % [1,4–16,8] (p = 0,380). Большие кровотечения зарегистрированы у 3,5 % [1,0–12,0] пациентов в СГ, потребовавших госпитализации в стационар и проведения заместительной терапии. В обеих группах наблюдались эпизоды избыточной медикаментозной гипокоагуляции (МНО > 3,0). В СГ отмечено 14,0 % [7,3–25,3] или 8 случаев, ФГ — 18,0 % [9,8–30,8] (p = 0,620), 9 случаев передозировок АВК, большинство пациентов были моложе 65 лет (7 пациентов — СГ, 4 пациента — ФГ). Нами была выявлена статистически значимая взаимосвязь между возрастом пациента (молже 65 лет) и избыточной гипокоагуляцией (c² = 14,3; p = 0,050).

Таблица 5. Результаты анкетирования по качеству жизни до и после проведения школы варфаринотерапии (n = 107)

Шкалы	Исходно, % [95 % ДИ], n	6 месяцев, % [95 % ДИ], n
Предстоящая адаптация: полная социальная и медицинская частичная социальная и медицинская ухудшение в состоянии	12,0 [9,0-17,0], 13 81,0 [76,6–86,2], 87 7,0 [4,5-8,4], 7	15,4 [11,5–20,5], 15 81,3 [85,0–93,0], 89 3,3 [1,7-6,3], 3*
SF-36 (GH) самочувствие: превосходное очень хорошее удовлетворительное	1,4 [0,5–3,5], 2 21,0 [17,0–26,0], 30 34,1 [29,0–40,0], 75	20,3 [16,0–26,0], 22* 40,7 [35,0–47,0], 44* 10,6 [7,1–15,0], 41*
Индексы Karnovski, % обычная активность — 90 активность снижена — 80 требуется мед. помощи — 70 с трудом самообслуживание — 60	8,0 [5,4-11,8], 9 26,5 [21,0-31,0], 30 34,5 [28,3-40,0], 39 13,6 [10,1-18,1], 29	79,0 [74,0-83,3], 85* 10,5 [7,5-14,6], 11* 5,6 [3,5-8,9], 6* 5,0 [3,0-8,1], 5*
HADS субклиническая тревога субклиническая депрессия отсутствие клинической тревоги отсутствие клинической депрессии	18,0 [13,5-24,0], 19 13,4 [10,0-17,7], 14 27,0 [21,4-33,1], 28 15,3 [12,0-20,0], 46	10,0 [7,1-13,0], 11 9,0 [7,1-12,0], 10* 30,3 [26,3-37,6], 34* 50,7 [40,0-50,3], 52*
* статистически значимые различия, $p < 0,05$		

Повторный тромбоз развился в СГ у 2-х пациентов с одним летальным исходом, где уровень МНО составил $Me\ 1,4\ [1,2–1,6]$, в ФГ — у одного пациента (МНО 1,5) ($p = 0,574$).

Используя опросник для оценки предстоящей социальной и медицинской адаптации в модификации Шапошникова А. В. и опросник SF-36 Medcare (4 GH) для субъективной оценки здоровья пациентов, шкалу индексов физической активности Karnovski, отражающую физическую активность в процентах [19], госпитальную шкалу для оценки психических состояний, разработанную А. S. Zigmond и R. P. Snaith [20], мы выявили следующие параметры качества жизни, приведенные ниже (табл. 5).

Большинство пациентов (81,0 %) с началом варфаринотерапии ожидала частичная социальная и медицинская реадаптация. Через 6 месяцев терапии АВК отмечалось увеличение количества пациентов с полной медицинской и социальной адаптацией с 12,0 до 15,4 % ($p > 0,05$). Также уменьшилось количество больных, имеющих ухудшение в состоянии здоровья и социальном статусе с 7,0 до 3,3 % ($p < 0,05$). Треть пациентов (34,1 %) в начале терапии АВК оценивали свое здоровье как удовлетворительное. В дальнейшем увеличилось число лиц, оценивающих свое состояние как превосходное

с 1,4 до 20,3 % ($p < 0,05$). Количество пациентов, чувствующих себя очень хорошо, также повышалось с 21,0 до 40,7 % ($p < 0,05$). Значительно меньше стало пациентов, оценивающих свое здоровье как удовлетворительное — 10,6 % ($p < 0,05$).

Исходно 34,5 % [28,3–40,0] пациентов оценивали свою повседневную активность как требующую периодической медицинской помощи (70 % индекса), спустя 6 месяцев данный показатель составил 5,6 % ($p < 0,05$). В динамике возросло количество пациентов с обычной активностью и минимальной симптоматикой (90 % индекса) до 79,0 % ($p < 0,05$). В результате данного анализа было выявлено, что у 41,0 % пациентов, принимающих АВК, мы обнаружили признаки клинической тревоги, у 36,3 % — признаки выраженной клинической депрессии.

Психическое состояние пациентов после 6-месячной терапии АВК улучшилось, депрессии не было выявлено у 50,7 % пациентов ($p < 0,05$), однако оставались пациенты с субклиническими признаками депрессии — 9 % ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Выявлена статистически значимая корреляция между уровнем наведенной избыточной

гипокоагуляции и возрастом пациента менее 65 лет ($c^2 = 14,3; 0,050$) в обеих группах, а у пациентов фармакогенетической группы отрицательная корреляция начальной дозы варфарина с возрастом пациента ($r_s = -0,4; p = 0,030$).

2. Осложнения варфаринотерапии развились вне зависимости от присутствия генотипа (CYP2C9, CYP4F2, VKORC1) и алгоритма дозирования варфарина в условиях наблюдения в антикоагулянтном кабинете.

3. В условиях наблюдения в АК фармакогенетический алгоритм выбора дозы у пациентов с ВТЭ и неклапанной ФП является дополнительным методом, то есть показан для пациентов с геморрагическим анамнезом, частыми малыми кровотечениями при целевых значениях МНО и при наличии сопутствующей терапии ингибиторами цитохромов P450.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализированный подход к продленной терапии АВК с использованием фармакогенетического тестирования целесообразен для пациентов старшей возрастной группы, пациентов с отягощенным геморрагическим анамнезом, частыми малыми кровотечениями при целевых значениях МНО и наличии сопутствующей терапии ингибиторами цитохромов P450. Для оптимизации продленной терапии АВК необходимо формирование приверженности к такой терапии врачей стационарного и амбулаторного звена с использованием образовательных обучающих программ в системе непрерывного медицинского образования на основе опыта работы антикоагулянтных кабинетов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Belousov YuB. Kliniko-ekonomicheskij analiz effektivnosti dabigatrana eteksilata v sravnenii s varfarinom v aspekte profilaktiki serdechno-sosudistyh oslozhnenij u pacientov s neklapanno-fibrillyaciej predserdij / Yu. B. Belousov, V. Yu. Mareev, I. S. Yavelov // Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii. — 2012. — № 8. — С. 37–44. [Белоусов Ю.Б. Клинико-экономический анализ эффективности дабигатрана этексилата в сравнении с варфарином в аспекте профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий / Ю. Б. Белоусов, В. Ю. Мареев, И. С. Явелов //

Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2012. — № 8. — С. 37–44.]

2. Vorob'eva NA. Social'no-ekonomicheskoe obosnovanie sozdaniya sistemy centralizovannogo monitoringa antikoagulyantnoj terapii u pacientov v Arhangel'skoj oblasti / N. A. Vorob'eva, A. I. Vorob'eva, A. A. Shchapkov, M. Lisyanskaya, A. A. Karpunov // Sbornik tezisov 2-go Mezhdunarodnogo foruma antikoagulyantnoj terapii. — M., 2017. — С. 41–42. <https://doi.org/10.17116/labs20187256-62> [Воробьева Н.А. Социально-экономическое обоснование создания системы централизованного мониторинга антикоагулянтной терапии у пациентов в Архангельской области / Н. А. Воробьева, А. И. Воробьева, А. А. Щапов, М. Лисянская, А. А. Карпунов // Сборник тезисов 2-го Международного форума антикоагулянтной терапии. — М., 2017. — С. 41–42. <https://doi.org/10.17116/labs20187256-62>]

3. Gorbunova EV. Effektivnost' obuchayushchej programmy u pacientov s infarktom miokarda pri analize mediko-social'nyh faktorov priverzhennosti k lecheniyu / E. V. Gorbunova, D. Yu. Sedyh, O. S. Krestova, I. A. Bryuhanova // Sibirskij medicinskij zhurnal. — 2017. — Т. 32, № 3. — С. 56–59. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-56-59 [Горбунова Е.В. Эффективность обучающей программы у пациентов с инфарктом миокарда при анализе медико-социальных факторов приверженности к лечению / Е. В. Горбунова, Д. Ю. Седых, О. С. Крестова, И. А. Брюханова // Сибирский медицинский журнал. — 2017. — Т. 32, № 3. — С. 56–59. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-56-59.]

4. Kropacheva ES, Borovkov NN, Vavilova TV, Vereina NK, Vorob'eva NA, Lavrinov PA, Rogozina AS. Bystrye tempy насыshcheniya varfarinom — prediktor razvitiya chrezmernoj gipokoagulyacii. Modernizaciya algoritma podbora dozy varfarina Ateroskleroz, № 1, 2015, С. 74–86. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2015-1-74-86> [Кропачева Е.С., Боровков Н.Н., Вавилова Т.В., Вереина Н.К., Воробьева Н.А., Лавринов П.А., Рогозина А.С. Быстрые темпы насыщения варфарином — предиктор развития чрезмерной гипокоагуляции. Модернизация алгоритма подбора дозы варфарина Атеросклероз. № 1, 2015. — С. 74–86. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2015-1-74-86>]

5. Mel'nik MV. Antikoagulyanty nepryamogo dejstviya v terapevticheskoj praktike lecheniya i profilaktiki venoznogo tromboza / M. V. Mel'nik, I. S. Svyatov, A. M. Shilov // Russkij medicinskij zhurnal. — 2006. — Т. 14, № 10. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-1-69-79> [Мельник М.В. Антикоагулянты непрямого действия в терапевтической практике лечения и профилактики венозного тромбоза / М. В. Мельник, И. С. Святлов, А. М. Шилов // Русский медицинский журнал. — 2006. — Т. 14, № 10. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-1-69-79>]

6. Novik AA. Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v medicine / A. A. Novik, T. I. Ionova. — M.: OLMA Media Grupp, 2007. — 320 s. [Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова. — М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. — 320 с.]
7. Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznyh tromboembolicheskikh oslozhnenij // Flebologiya. — 2018. — Т. 12, N 3. — С. 146–240. [Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений // Флебология. — 2018. — Т. 12, № 3. — С. 146–240.]
8. Sychev DA. Prikladnye aspekty primeneniya farmakogeneticheskogo testirovaniya dlya presonalizacii primeneniya peroral'nyh antikoagulyantov v rossijskikh usloviyah / D. A. Sychev // Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii. — 2013. — Т. 9, № 5. — С. 525–535. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-5-525-531> [Сычев Д.А. Прикладные аспекты применения фармакогенетического тестирования для персонализации применения пероральных антикоагулянтов в российских условиях / Д. А. Сычев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2013. — Т. 9, № 5. — С. 525–535. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-5-525-531>.]
10. Assessing the relative potency of (S)- and (R)-warfarin with a new PK-PD model, in relation to VKORC1 genotypes / M. Ferrari, V. Pengo, M. Barolo [et al.] // European Journal Clinical Pharmacology. — 2017. — Vol. 73, Is. 6. — P. 699–707. DOI: 10.1007/s00228-017-2248-9.
11. Aomori T. Case report: dose adjustment of warfarin using genetic information and plasma concentration monitoring / T. Aomori, Y. Fujita, K. Obayashi [et al.] // Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. — 2014. — Vol. 39, Is. 3. — P. 319–321. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.02.030.
12. Clarkesmith DE. Educational intervention improves anticoagulation control in atrial fibrillation patients: the TREAT randomised trial / D. E. Clarkesmith, H. M. Pattison, G. Y. Lip, D. A. Lane // PLoS One journal. — 2013. — Vol. 8. — P. 74037. DOI: 10.1371/journal.pone.0074037.
13. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community / J. A. Heit // Arteriosclerosis. Thrombosis and Vascule Biology. — 2008. — Vol. 28, Is.3. — P. 370–2.
14. Johnson JA. Clinical Pharmacogenetics Implementation. Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1. Genotypes and Warfarin Dosing / J. A. Johnson, L. Gong, M. Whirl-Carrillo, B. F. Gage // Journal of Clinical pharmacology and Therapeutics. — 2011. Vol. 4. — P. 625–629. DOI: 10.1038/clpt.2011.185.
15. Kim TH. Heparin bridging in warfarin anticoagulation therapy initiation could increase bleeding in nonvalvular atrial fibrillation patients: A multicenter propensity-matched analysis / T. H. Kim, J. Y. Kim, H. S. Mun, H. Y. Lee [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. — 2015. — Vol.13, Is. 2. — P.182–190. DOI: 10.1111/jth.12810.
16. Takach S. Influence of sex on risk of bleeding in anticoagulated patients: a systematic review and meta-analysis / S. Takach, N. Cohen, C. Kearon // Journal of Thrombosis and Haemostasis. — 2014. — Vol.12, Is.5. — P. 595–605. DOI 10.1111/jth.12529.
17. Ware JE. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual / J. E. Ware, M. Kosinski, S. D. Keller // The Health Institute, New England Medical Center. — Boston, Mass, 1994. DOI: 10.1097/00005650-199603000-00003.
18. You JJ. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 10th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / J. J. You, D. E. Singer, P. A. Howard [et al.] // Chest Journal. — 2013. — P. 419–496. DOI: 10.1378/chest.11-2304.
19. Zieren J. Repair of inguinal hernia in the elderly. Results of the plug and patch repair with special reference to quality of life / H. U. Zieren, F. Wenger // Chirurg. — 2000. — Vol. 71, № 5. — P. 564–567. DOI: 10.1007/s001040051103.
20. Zigmond AS. The hospital anxiety and depression scale, HADS / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // Acta Psychiatrica Scandinavica. — 1983. — Vol. 67, Is.6. — P.361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.

Информация об авторах:

Бартенева Александра Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России;

Воробьева Надежда Александровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России.

Author information:

Barteneva Aleksandra S., docent of department of clinical pharmacology and pharmacotherapy of the Northern state medical University;

Vorobyeva Nadezda A., doctor of medical sciences, Professor, head of the Department of clinical pharmacology and pharmacotherapy of the Northern State Medical University.