

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ВАРФАРИНА (ПО ДАННЫМ ФАРМАКОНАДЗОРА) И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ НА ОСНОВЕ ИНФОРМАЦИИ О ПОЛИМОРФИЗМЕ ГЕНА ЦИТОХРОМА CYP2C9

Хапаев Б.А.¹, Салпагарова Ф.Э.², Хапаева А.Б.³, Байрамукова А.А.²

¹ Территориальный орган Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по Карачаево-Черкесской Республике, Черкесск, e-mail: bkhaev@mail.ru;

² ФГБОУ ВО «Северо-Кавказская государственная академия», Черкесск, salpagarova_fatima@bk.ru;

³ РГБЛПУ «Центр медицинской профилактики», Черкесск, dero26@mail.ru

В Российской Федерации, по данным автоматизированной системы «Фармаконадзор» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, в 2009-2019 годах поступило 1280 спонтанных сообщений о нежелательных реакциях (НР) во время лечения варфарином. Из них 65,7% были связаны с возникновением различных кровотечений, 4,9% сообщений были направлены из-за смерти пациентов. Развитие кровотечений у пациентов, получавших лечение варфарином, объясняется чрезмерным (токсическим) эффектом этого лекарственного средства на систему свертывания крови из-за чрезмерного подавления плазменных факторов свертывания. Эти НР могут быть связаны со сниженной скоростью метаболизма варфарина у носителей «медленных» вариантных аллелей CYP2C9 (CYP2C9*2, CYP2C9*3 и др.) Вероятность развития случаев токсических эффектов варфарина не зависит от пола пациентов. 11,3% сообщений о НР при приеме варфарина были связаны со случаями неэффективности лекарственных препаратов. Соотношение случаев неэффективности к случаям чрезмерного антикоагулянтного действия варфарина составляет 1:5,8. Пациенты с нежелательными реакциями вследствие чрезмерного действия варфарина на систему свертывания крови были в среднем старше на 5,2 года ($p < 0,0001$), чем пациенты с неэффективностью лечения варфарином. Внесение в утвержденную форму извещения о нежелательной реакции сведений о расовой/ этнической принадлежности пациента может повысить информативность данных «Фармаконадзора». Для повышения безопасности лекарственной терапии варфарином необходима информация об аллелях CYP2C9, полученная фармакогенетическим тестированием.

Ключевые слова: варфарин, нежелательные реакции, фармаконадзор, цитохром P450, CYP2C9, генетический полиморфизм.

ADVERSE REACTIONS UNDER TREATMENT BY WARFARIN (ACCORDING TO THE PHARMACOVIGILANCE DATA) AND THE POSSIBILITY OF THEIR PREVENTION BASED ON CYP2C9 CYTOCHROME GENE POLYMORPHISM INFORMATION

Khapaev B.A.¹, Salpagarova F.E.², Khapaeva A.B.³, Bayramukova A.A.²

¹ Territorial authority of the Federal Service for Supervision of Health Care in the Karachay-Cherkess Republic, Cherkessk, e-mail: bkhaev@mail.ru;

² FGBOU VO "North Caucasian State Academy", Cherkessk, e-mail: salpagarova_fatima@bk.ru;

³ RGBLPU "Center for Medical Prevention", Cherkessk, e-mail: dero26@mail.ru

In the Russian Federation in 2009-2019, according to the automated pharmacovigilance system of the Federal Service for Surveillance in Healthcare, 1280 spontaneous reports were received about adverse reactions (AR) during warfarin therapy. Of these, 65.7% were associated with the occurrence of various bleeding, 4.9% of the reports were sent due to the death of patients. The development of bleeding in patients during warfarin therapy is due to the excessive (toxic) effect of this drug on the blood coagulation system due to excessive suppression of plasma coagulation factors. These AR may be associated with a reduced rate of warfarin metabolism in carriers of "slow" variant CYP2C9 alleles (CYP2C9 * 2, CYP2C9 * 3, etc.) The likelihood of developing toxic effects of warfarin does not depend on the gender of the patients. 11.3% of reports of AR during warfarin therapy were associated with drug inefficiencies. The ratio of cases of inefficiency to cases of excessive anticoagulant action of warfarin is 1: 5.8. Patients with AR due to the excessive effect of warfarin on the blood coagulation system were on average 5.2 years older ($p < 0.0001$) than patients with ineffective warfarin treatment. The inclusion of the patient's race/ethnicity information on in the approved form of the adverse reaction report can increase the information content of pharmacovigilance data. To increase the safety of drug therapy with warfarin, information on CYP2C9 alleles obtained by pharmacogenetic testing is needed.

Keywords: warfarin, adverse reactions, pharmacovigilance, cytochrome P450, CYP2C9, genetic polymorphism

При применении большинства лекарственных средств их эффективность и безопасность (отсутствие нежелательных побочных реакций) наблюдается только у 25-60% пациентов, а у остальных отмечаются нежелательные реакции или неэффективность применяемого лекарства [1; 2].

Система уведомления о нежелательных реакциях, возникших при применении лекарств, была создана Всемирной организацией здравоохранения в 1960-х годах и действует в настоящее время в 119 странах. В нашей стране мониторинг нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов (фармаконадзор) осуществляется Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения. Данные фармаконадзора о безопасности применяемых лекарственных препаратов, полученные на основе спонтанных сообщений, используются в фармакоэпидемиологических исследованиях [3].

Фармакологический ответ на каждое лекарственное средство (ЛС), применяемое у пациента, имеет индивидуальные особенности как по эффективности, так и по безопасности фармакотерапии. Причинами этого могут быть влияния на лекарственный метаболизм различных факторов, таких как возраст пациента, пол, особенности телосложения, наличие сопутствующих заболеваний (особенно печени и почек) и вредных привычек (курение, алкоголь, наркотики), время приема лекарства, особенности питания, взаимодействие с другими одновременно применяемыми лекарствами, а также индивидуальные генетические особенности [2; 4]. Генетически детерминированная активность ферментов, транспортных белков, рецепторов и других клеточных структур определяет фармакокинетику и фармакодинамику каждого ЛС, что позволяет объяснить, почему определенная доза ЛС у части пациентов не дает желаемого эффекта, а у других приводит к побочным эффектам, связанным с токсическим действием лекарства [5].

Клиническое значение имеет полиморфизм генов, отвечающих за синтез ферментов метаболизма ЛС и транспортных белков, принимающих участие в основных этапах фармакокинетики ЛС [4; 5]. Основной реакцией 1-й фазы метаболизма значительной части ЛС является цитохром Р450-зависимое окисление, происходящее главным образом в микросомах печени. Изоферменты цитохрома Р450 (СYP) имеют свой ген в ДНК, состоящий из 2 аллелей, в которых закодирована последовательность аминокислотных остатков. Имеющиеся различия в структуре этих аллелей связаны чаще всего с заменой одного нуклеотида на другой. Из более чем 200 известных изоферментов цитохрома Р450, участвующих в процессах метаболизма ЛС, наиболее полиморфными изоферментами являются СYP2С9, СYP2D6, СYP2С19 [4].

CYP2C9 метаболизирует около 16% всех применяемых ЛС, в том числе антикоагулянты непрямого действия (S-варфарин, аценокумарол), нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные гипогликемические ЛС, блокаторы рецепторов ангиотензина, сульфаниламиды и др. [4].

Варфарин является антикоагулянтом непрямого действия и широко используется для профилактики тромбоэмболических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний - тромбоза глубоких вен, эмболии легочной артерии, ишемического инсульта, при вторичной профилактике инфаркта миокарда и осложнений после него, а также у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца. Часто варфарин применяют длительно или пожизненно. В связи с риском развития нежелательных реакций при применении варфарина, изучение структуры таких нежелательных реакций и возможностей их предупреждения является актуальным.

Цель исследования – анализ структуры нежелательных реакций при применении варфарина по данным фармаконадзора, и оценка возможности их предупреждения с учетом полиморфизма цитохрома CYP2C9, метаболизирующего варфарин.

Материал и методы исследования

Проведен анализ спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении варфарина, зарегистрированных в 2009-2019 годах в реестре нежелательных побочных реакций автоматизированной информационной системы «Фармаконадзор» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (система «Фармаконадзор») [6]. Невалидные и дублирующиеся сообщения исключались из анализа, а данные, содержащиеся в первичных и повторных сообщениях, объединялись.

Результаты представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения ($M \pm m$), различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В 2009-2019 годах в систему «Фармаконадзор» поступило более 193 900 сообщений о нежелательных реакциях при применении различных лекарственных средств (НР), в том числе 4807 сообщений о НР поступило в связи со смертельными случаями (2,5% от всех сообщений).

В указанный период поступило 1280 сообщений (без дубликатов) о НР при приеме варфарина. Из них 762 сообщения (59,5%) были направлены в связи с серьезными НР: приведшими к смерти пациентов, представлявшими угрозу их жизни, приведшими к госпитализации в медицинскую организацию или к ее продлению.

Из всех сообщений о НР при применении варфарина были выделены 2 группы:

1) *НР, объясняемые чрезмерным эффектом (токсическим действием) варфарина на систему свертывания* - 841 сообщение (65,7% от всех зарегистрированных НР при приеме варфарина). Главной причиной этих НР предполагается чрезмерное подавление плазменных факторов свертывания крови. У пациентов возникли различные кровотечения: внутричерепные (геморрагический инсульт, субдуральные гематомы), из желудочно-кишечной язвы, внутрибрюшинные, геморроидальные, носовые, из десен, кровохарканье, в месте инъекции, кровоизлияния в глаз, в мозжечок, в перикардальную полость (гемоперикард), в суставную полость (гемартроз), макрогематурия, мышечные гематомы; геморрагическая сыпь, петехии слизистой оболочки рта, геморрагический шок, состояние гипокоагуляции и т.п.

По данным производителей варфарина, указанным в инструкции по его применению, повышенная кровоточивость при приеме варфарина является очень частым побочным эффектом (частота - более 10%). По данным некоторых авторов, кровотечения при применении варфарина встречаются с частотой до 10% на год применения, из них серьезные кровотечения, требующие переливания крови, хирургического вмешательства или повлекшие за собой смерть больного, отмечаются с частотой до 5,2% на год применения [7].

Средний возраст пациентов первой группы составил $66,0 \pm 21,0$ год. Критерием серьезности нежелательной реакции в 508 случаях отмечена госпитализация или ее продление.

В этой группе имелось 63 сообщения о смертельных исходах при применении варфарина, что составило 4,9% от всех сообщений о НР при применении этого ЛС. Возраст умерших ranged от 23 до 88 лет, средний возраст составил $66,4 \pm 12,3$ года, преобладали женщины (36 женщин, 27 мужчин);

2) *случаи неэффективности варфарина* - 145 сообщений (11,3% от всех зарегистрированных НР при приеме варфарина). Наибольшее число этих сообщений (40) поступило в 2012 году. Средний возраст пациентов этой группы составил $60,8 \pm 12,3$ года, гендерных различий не отмечено (74 мужчины, 71 женщина).

По полу пациенты 1-й и 2-й группы достоверно не отличались. Пациенты 1-й группы были достоверно старше на 5,2 года ($p < 0,0001$). Соотношение случаев неэффективности к случаям чрезмерного антикоагулянтного действия варфарина составило 1:5,8.

В настоящее время известно около 500 генов в геноме человека, которые связаны с эффективностью и безопасностью лекарственных средств [8]. Так называемые фармакокинетические гены кодируют белки, участвующие в процессах абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации ЛС. К таковым относятся изоформы цитохрома P450 - CYP, участвующие в окислительных реакциях 1 фазы метаболизма ЛС, а также

плазматические и транспортные белки. «Фармакодинамические» гены включают рецепторы, ионные каналы и иммуномодулирующие молекулы [8].

Нежелательные реакции 1-й группы, объясняемые чрезмерным (токсическим) действием варфарина на систему свертывания, могут быть связаны с замедленным метаболизмом варфарина вследствие наличия в геноме пациентов «медленных» аллелей *CYP2C9*.

Помимо наиболее распространенного в человеческой популяции так называемого дикого аллельного варианта *CYP2C9*1* (Arg144-Ile359), выявлены десятки других аллельных вариантов, связанных с однонуклеотидными мутациями [9; 10]. Среди них наиболее распространены следующие аллельные варианты:

*CYP2C9*2* (в результате мутации нуклеотид аргинин в позиции 144 заменен на цистеин: p.Arg144Cys), частота среди европейских народов 12,68%, среди южно-азиатских народов 4,6%, среди восточно-азиатских народов 0,03%;

*CYP2C9*3* (p.Ile359Leu), частота среди южно-азиатских народов 11,31%; среди европейских народов 6,88%, среди африканских народов 1,26%;

*CYP2C9*9* (p.His251Arg), частота среди африканских народов 7,54%;

*CYP2C9*8* (p.Arg150His), частота среди африканских народов 5,6%;

*CYP2C9*11* (p.Arg335Trp), частота среди африканских народов 2,14%;

*CYP2C9*14* (p.Arg125His), частота среди южно-азиатских народов 2,04%;

*CYP2C9*5* (p.Asp360Glu), частота среди африканских народов 1,27%;

*CYP2C9*12* (p.Pro489Ser), частота среди европейских народов 0,3% [10].

Наличие в гене цитохрома *CYP2C9* мутантных аллелей приводит к снижению активности этого фермента. Например, из 32 типов аллельных вариантов *CYP2C9* у носителей 12 типов имелось значительное снижение активности фермента, а у носителей аллелей *CYP2C9*18*, *CYP2C9*21*, *CYP2C9*24*, *CYP2C9*26*, *CYP2C9*33* и *CYP2C9*35* обнаружено отсутствие активности фермента [10]. Активность фермента у носителей аллельного варианта *CYP2C9*2* составляет 18% от нормальной, а у носителей аллельного варианта *CYP2C9*3* – 5% [11]. Снижение активности *CYP2C9* приводит к значительному замедлению биотрансформации S-варфарина, являющегося субстратом для этой изоформы цитохрома P450, что может быть причиной нежелательных реакций, обусловленных чрезмерным эффектом (токсическим действием) варфарина. У пациентов, имеющих мутантные аллели *CYP2C9*, вероятность развития кровотечений при приеме варфарина в два раза больше по сравнению с носителями «диких» аллелей *CYP2C9* [12].

Проведенные в Российской Федерации исследования показали высокую частоту «медленных» аллельных вариантов *CYP2C9* у представителей ряда этносов. Например, у коренных народов Северного Кавказа - карачаевцев и черкесов, частота аллеля *CYP2C9*3*

составила 24,8% и 12,3% соответственно [13]. Среди здоровых жителей Ставропольского края также отмечен значительный удельный вес носителей «медленных» аллелей *CYP2C9*3*: у 28,9% армян, у 20% карачаевцев и у 12,7% представителей славянского этноса; носительство *CYP2C9*2* выявлено у 23,7% армян и у 5,7% карачаевцев у 25,4% представителей славянского этноса [14].

С межэтническими различиями в частоте аллельных вариантов *CYP2C9*, в том числе наиболее клинически важных *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, может быть связана различная частота НР при применении варфарина и других лекарственных средств у представителей различных рас и национальностей. К сожалению, автоматизированная система «Фармаконадзор» [6] не содержит сведений о расовой и этнической принадлежности пациентов, так же как и рекомендуемый образец извещения о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата.

Случаи неэффективности варфарина, по-видимому, вызваны причинами, не связанными с полиморфизмом *CYP2C9*, так как среди известных аллельных вариантов *CYP2C9* нет приводящих к повышению активности этого фермента, т.е. «быстрые» метаболизаторы по *CYP2C9* отсутствуют [9; 10; 15].

Отсутствие в настоящее время в клинической практике доступного фармакогенетического тестирования для большинства пациентов не позволяет в полной мере учесть информацию, имеющуюся в инструкции по применению варфарина, касающуюся особенностей дозирования у пациентов с определенными вариантами *CYP2C9*, в частности имеющуюся в разделе «Фармакокинетика»: «Пациенты с полиморфизмом изофермента *CYP2C9*, включая аллели *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, могут иметь повышенную чувствительность к варфарину и повышенный риск развития кровотечений». В связи с тем что пациенты с мутацией гена изофермента *CYP2C9* имеют более длительный период полувыведения варфарина, им требуются более низкие дозы препарата, т.к. при приеме обычных терапевтических доз повышается риск кровотечений.

При наличии сведений об аллелях *CYP2C9* пациента эти данные, наряду с информацией о его возрасте, расе, поле, росте, массе тела, курении, исходном и целевом показателе международного нормализованного отношения (МНО), можно использовать в клинической практике, в том числе применяя алгоритмы расчета индивидуальной дозы варфарина, размещенные в сети Интернет (<http://www.WarfarinDosing.org> и др.).

Дальнейшее изучение генов, отвечающих за синтез ферментов, транспортных белков, рецепторов и других клеточных структур, участвующих в фармакокинетике и фармакодинамике различных ЛС, позволит проводить персонализированное лечение с

выбором наиболее безопасного и эффективного ЛС в правильной дозе, с оптимальной продолжительностью лечения и частотой контрольных лабораторных исследований.

Выводы

По данным автоматизированной системы «Фармаконадзор», за 2009-2019 годы 65,7% сообщений о нежелательных реакциях при приеме варфарина были связаны с возникновением различных кровотечений. При этом 4,9% всех сообщений о нежелательных реакциях при приеме варфарина поступило в связи со смертельными исходами.

Развитие кровотечений у пациентов, получавших лечение варфарином, объясняется чрезмерным (токсическим) эффектом этого лекарственного средства на систему свертывания крови из-за чрезмерного подавления плазменных факторов свертывания. Эти нежелательные реакции могут быть связаны со сниженной скоростью метаболизма варфарина у носителей «медленных» вариантных аллелей *CYP2C9* (*CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* и др.), приводящей к чрезмерному эффекту варфарина на систему свертывания крови при применении в обычных дозах. Вероятность развития случаев токсических эффектов варфарина не зависит от пола пациентов.

11,3% сообщений о нежелательных реакциях при приеме варфарина связано со случаями неэффективности лекарственных препаратов. Соотношение случаев неэффективности к случаям чрезмерного антикоагулянтного действия варфарина, по данным фармаконадзора, составляет 1 : 5,8.

Средний возраст пациентов, у которых зарегистрированы НР, объясняемые чрезмерным действием варфарина на систему свертывания крови, больше на 5,2 года ($p < 0,0001$), чем средний возраст пациентов, у которых зарегистрирована неэффективность варфарина.

Частота носительства «медленных» аллелей *CYP2C9* в геноме имеет существенные межпопуляционные и межэтнические различия. Повысить информативность данных фармаконадзора могло бы внесение в утвержденную форму извещения о нежелательной реакции сведений о расовой и этнической принадлежности пациента.

Для повышения безопасности лекарственной терапии варфарином, прогнозирования и предотвращения развития нежелательных побочных реакций врачу необходима информация об аллелях *CYP2C9* (о наличии в геноме пациента «медленных» аллелей *CYP2C9*), полученная методом фармакогенетического тестирования.

Список литературы

1. Yang L., Price E.T., Chang C.W., Li Y., Huang Y., Guo L., Guo Y., Kaput J., Shi L., Ning B. Gene expression variability in human hepatic drug metabolizing enzymes and transporters. PLoS

One. 2013. № 8 (4). P. e60368. DOI: 10.1371/journal.pone.0060368.

2. Drew L. Pharmacogenetics: The right drug for you. *Nature*. 2016. № 537(7619). P. S60–62. DOI: 10.1038/537S60a.

3. Филиппова А.В., Колбин А.С., Вербицкая Е.В., Глаголев С.В., Поливанов В.А., Мазуров В.И., Самигуллина Р.Р. Безопасность генно-инженерных биологических препаратов в зависимости от клинико-фармакологических свойств и химической структуры // *Клиническая фармакология и терапия*. 2019. № 28 (3). С. 93-100. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-3-93-100.

4. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 304 с.

5. Wang L.L., McLeod H.L., Weinshilboum R.M. Genomics and drug response. *Genomic Medicine*. *N. Engl. J. Med.* 2011. № 364(12). P. 1144-1153. DOI: 10.1056/NEJMra1010600.

6. Автоматизированная система «Фармаконадзор» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения. [Электронный ресурс]. URL: http://www.roszdravnadzor.ru/services/npr_ais (дата обращения: 15.01.2020).

7. Khan F., Datta Y.H. Risk of bleeding during long-term anticoagulation with warfarin: a tertiary care center experience. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015. № 26(1). P. 110-112. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000186.

8. Thorn C.F., Klein T.E., Altman R.B. Pharmacogenomics and bioinformatics: Pharm GKB. *Pharmacogenomics*. 2010. № 11(4). P. 501-505. DOI: 10.2217/pgs.10.15.

9. Daly A.K., Rettie A.E., Fowler D.M., Miners J.O. Pharmacogenomics of CYP2C9: Functional and clinical considerations. *J. Pers. Med.* 2018. V. 8. P. 1. DOI: 10.3390/jpm8010001.

10. Niinuma Y., Saito T., Takahashi M., Tsukada C., Ito M., Hirasawa N., Hiratsuka M. Functional characterization of 32 CYP2C9 allelic variants. *Pharmacogenom. J.* 2014. № 14. P. 107–114. DOI: 10.1038/tpj.2013.22.

11. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика: Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 248 с.

12. Biswas M., Bendkhale S.R., Deshpande S.P., Thaker S.J., Kulkarni D.V., Bhatia S.J., Rajadhyaksha A.G., Gogtay N.J., Thatte U.M. Association between genetic polymorphisms of CYP2C9 and VKORC1 and safety and efficacy of warfarin: Results of a 5 years audit. *Indian Heart J.* 2018. V. 70(Suppl 3). S13–S19. DOI: 10.1016/j.ihj.2018.02.005.

13. Ромодановский Д.П., Хапаев Б.А., Игнатъев И.В., Кукес В.Г., Каркищенко В.Н. Частоты «медленных» аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 у карачаевцев и черкесов // *Биомедицина*. 2010. № 2. С.

33–37.

14. Царукян А.А., Батурин В.А. Генетический полиморфизм изоферментов цитохрома СУР2С9 в этнических группах населения Ставропольского края // Кубанский научный медицинский вестник. 2012. № 4. С. 181-183.

15. Zhou Y., Ingelman• Sundberg M., Lauschke V. M. Worldwide distribution of Cytochrome P450 alleles: A meta• analysis of population• scale sequencing projects. Clin. Pharmacol. Ther. 2017. № 102(4). P. 688–700. DOI: 10.1002/cpt.690.