тель эффективности, как смерть от любой причины и первая госпитализация по поводу утяжеления СН, в группе РСТ и группе контроля достигала 28,7 и 25,2% соответственно (отношение риска 1,20 при 95% ДИ от 0,92 до 1,57; p=0,15). В группе РСТ и группе контроля умерли 11,1 и 6,4% больных соответственно (отношение риска 1,81 при 95% ДИ от 1,11 до 2,93; p=0,02). Основной показатель безопасности (частота функционирования устройства для РСТ без развития осложнений, связанных с его имплантацией в течение 6 мес наблюдения) в целом у всех больных, которым пытались имплантировать устройство, составляла 89,6% (биномиальная пропорция 0,90 при 95% ДИ от 0,87 до 0,92; p<0,001 для исключения частоты, достигающей 70% и менее). Осложнения, связанные с имплантацией устройства, в группе РСТ и группе контроля развились у 12,4 и 8,9% больных соответственно (p=0,11).

Выводы

У больных с СН и систолической дисфункцией ЛЖ, а также шириной комплекса QRS менее 130 мс применение РСТ не приводит к снижению смертности или частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН, но возможно, сопровождается увеличением смертности.

Сравнительная эффективность и безопасность применения низкомолекулярного гепарина в сочетании эдоксабаном или варфарином для лечения больных с клинически проявляющимися тромбозом глубоких вен и/или эмболией легочной артерии: результаты рандомизированного исследования Edoxaban Hokusai-VTE Study

Источник: *Büller H.R., Décousus H., Grosso M.A., et al.* Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2013;369:1406—1415.

Предпосылки к выполнению исследования

Венозные тромбоэмболии (ВТЭ) остаются третьим после инфаркта миокарда и инсульта по частоте развития осложнением сердечно-сосудистых заболеваний, которое только в Северной Америке диагностируется у 700 000 человек в год. Стандартная тактика лечения больных с ВТЭ включает применение низкомолекулярного гепарина с последующим приемом антагонистов витамина К. В ходе выполнения нескольких РКИ была подтверждена эффективность приема новых пероральных антикоагулянтов (как в сочетании с начальной терапией гепарином, так и в ее отсутствие) в качестве альтернативного подхода к лечению таких больных.

Эдоксабан представляет собой прямой ингибитор активированного X фактора (Xa фактора) с быстрым началом действия, который принимают один раз в сутки. До последнего времени оставалось неизвестным, может ли применение ингибитора Xa фактора эдоксабана быть альтернативой приему варфарина у больных с ВТЭ.

Схема исследования

Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое двойное плацебо-контролируемое исследование; продолжительность наблюдения 12 мес.

Цель исследования

Оценить эффективность применения низкомолекулярного гепарина (НМГ) в сочетании эдоксабаном тозилатом (DU-176b) или варфарином для лечения больных с клинически проявляющимися тромбозом глубоких вен (ТГВ) и/или эмболией легочной артерии (ЭЛА).

Больные

В исследование включали больных мужчин и женщин в возрасте 18 лет и старше с клиническими проявлениями проксимального ТГВ (с локализацией в подколенной, бедренной или подвздошной венах) или остро развившейся ЭЛА (как в сочетании с ТГВ, так и в его отсутствие), диагноз которых был подтвержден с помощью объективных методов. Критерии исключения: наличие противопоказаний к применению гепарина или варфарина; введение гепарина в терапевтических дозах течение более 48 ч или прием более одной дозы антагониста витамина К; наличие рака, при котором предполагается длительное применение НМГ; другие показания к приему варфарина; продолжение приема аспирина в дозе 100 мг/сут или двухкомпонентной антиагрегантной терапии; снижение клиренса креатинина менее 30 мл/мин.

Вмешательство

Больных распределяли в группу приема эдоксабана (группа эдоксабана) и группу приема варфарина (группа варфарина). Рандомизацию выполняли с использованием интерактивной голосовой системы с доступом через Интернет. Применяли стратификационную рандомизацию в зависимости от основного диагноза в момент первого обследования (ТГВ или ЭЛА), а также от наличия или отсутствия временно действующих факторов риска развития венозных тромбоэмболий и от дозы эдоксабана. Все больные получали начальную терапию эноксапарином или нефракционированным гепарином в течение не менее 5 дней. Эдоксабан и варфарин назначался с использованием двойного слепого двойного плацебо-контролируемого протокола. Прием эдоксабана или плацебо к эдоксабану начинали после прекращения начальной терапии гепарином. Больные принимали эдоксабан независимо от приема пиши в дозе 60 мг один раз в сутки или по 30 мг один раз в сутки при снижении клиренса креатинина до 30—50 мл/мин, массе тела 60 кг или менее или сопутствующем приеме мощных ингибиторов P-гликопротеина. Прием варфарина или плацебо к варфарину начинали одновременно с началом введения гепарина, режим применения которого определялся протоколом исследования; дозу варфарина подбирали для достижения международного нормализованного отношения (МНО) в диапазоне от 2,0 до 3,0. Все измерения МНО выполняли с использованием слепого метода с помощью шифрующего результаты анализов портативного устройства для измерения МНО, которые предоставляли истинные результаты для больных, принимавших варфарин, и имитацию результатов МНО для больных, принимавших эдоксабан. Определение МНО требовалось не реже одного раза в месяц. У всех больных прием эдоксабана или варфарина должен был продолжаться не менее 3 мес при максимальной продолжительности применения 12 мес. Продолжительность приема исследуемого препарата определялась лечащим врачом на основании клинических характеристик больного и его предпочтений.

Критерии оценки/клинические исходы

Основной показатель эффективности: частота развития повторных подтвержденных ВТЭ, которые диагностировали при развитии ТГВ, а также как смертельной, так и несмертельный ЭЛА. Дополнительные показатели эффективности: комби-

нированный показатель, включающий частоту развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель эффективности, а также смертность от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от любой причины. Основной показатель безопасности: частота развития подтвержденных клинически значимых кровотечений, которые включали случаи развития тяжелых или клинически значимых нетяжелых кровотечения. Кровотечение считалось тяжелым, если оно было явным и приводило к снижению концентрации гемоглобина в крови на 2 г/дл и более либо обусловливало необходимость переливания более 2 стандартных упаковок цельной крови, а также развивалось в жизненно важных органах или приводило к смерти. Клинически значимое нетяжелое кровотечение определяли как явное кровотечение, которое не удовлетворяло критериям тяжелого кровотечения, но при котором требовалось вмешательство медицинских работников, обращения к врачу или перерыв в приеме исследуемого препарата, а также развитие дискомфорта или ограничений повседневной активности. Суммарное клиническое преимущество применения исследуемых препаратов оценивали с помощью комбинированного показателя частоты развития повторных ВТЭ с клиническими проявлениями и тяжелых кровотечений.

Результаты

В период с января 2010 г. по октябрь 2012 г. в исследование в целом были включены 8292 больных (с ТГВ и ЭЛА 4921 и 3319 больных соответственно), которых распределяли в группу эдоксабана (n=4118) или группу варфарина (n=4122). В группе варфарина продолжительность периода, в течение которого МНО находилось в терапевтическом диапазоне (от 2,0 до 3,0), достигало 63,5% от общей продолжительности наблюдения, а продолжительность периода, в течение которого МНО было выше 3,0 или ниже 2,0, составляла 17,6 и 18,9% от общей продолжительности наблюдения. Прием эдоксабана был не менее эффективен, чем применение варфарина, по влиянию на основной показатель эффективности: в группе эдоксабана и группе варфарина неблагоприятные исходы, включенные в такой показатель, развились у 3,2 и 3,5% больных соответственно (отношение риска 0,89 при 95% ДИ от 0,70 до 1,13; p<0,001 для анализа, выполненного с целью проверки гипотезы о том, что прием эдоксабана не менее эффективен, чем применение варфарина). Неблагоприятные исходы, включенные в показатель безопасности, в группе эдоксабана и группе варфарина развились у 8,5 и 10,3% больных соответственно (отношение риска 0,81 при 95% ДИ от 0,71 до 0,94; p=0,004 для анализа, выполненного для проверки гипотезы о более высокой безопасности применения эдоксабана). Частота развития других неблагоприятных исходов была сходной в обеих группах. В целом у 938 больных с ЭЛА отмечалась дисфункция правого желудочка, которую оценивали по уровню N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида. Частота развития повторных ВТЭ у таких больных при приеме эдоксабана и применении варфарина достигала 3,3 и 6,2% соответственно (отношение риска 0,52 при 95% ДИ от 0,28 до 0,98).

Вывод

У широкого круга больных с ВТЭ, включая больных с тяжелой ЭЛА, прием эдоксабана один раз в сутки после завершения начальной терапии гепарином не менее эффективен, чем оптимальная стандартная терапия, но сопровождается статистически значимым снижением риска развития кровотечений.

Эффективность тактики подбора дозы варфарина на основании данных о генотипе больного: результаты рандомизированного исследования EU-PACT (European Pharmacogenetics of Anticoagulant Therapy)

Источник: *Pirmohamed M., Burnside G., Eriksson N., et al.* A Randomized Trial of Genotype-Guided Dosing of Warfarin. N Engl J Med 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1311386.

Предпосылки к проведению исследования

Эффективность приема варфарина для лечения больных с тромбоэмболиями доказана, но использование его характеризуется узким терапевтическим индексом, а также широкой вариабельностью ежедневной дозы препарата у разных больных. Такая вариабельность может служить причиной как чрезмерного, так и недостаточного противосвертывающего действия варфарина. Увеличение международного нормализованного отношения (МНО) выше верхней границы терапевтического диапазона обусловливает предрасположенность к развитию кровотечений, которые становятся частой причиной госпитализаций.

Примерно 50% случаев вариабельности ежедневной дозы варфарина (в сочетании с возрастом и площадью поверхности тела) связано с полиморфизмом двух генов: *CYP2C9*, который участвует в обеспечении метаболизма фармакологически более мощного S-энантиомера варфарина и *VKORC1*, который участвует в цикле витамина K. Учитывая важность данных о таком полиморфизме, Администрация США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов внесла изменения во вкладыш в упаковке варфарина, содержащий сведения о лекарственном средстве, предупреждения, и включила в него следующую фразу: «Наличие информации о том, что у больного имеется полиморфизм генов *CYP2C9* и *VKORC1* может помочь в выборе начальной дозы препарата». Следует, однако, отметить, что в соответствии с клиническими рекомендациями генотипирование не считается обоснованной тактикой, поскольку отсутствуют результаты РКИ об эффективности его выполнения, и генотипирование не применяется в клинической практике в качестве стандартного подхода к подбору дозы варфарина.

В ходе выполнения нескольких проспективных обсервационных исследований и РКИ не удалось подтвердить гипотезу о том, что генотипирование способствует улучшению эффективности антикоагулянтной терапии. Результаты таких исследований имели определенные ограничения, связанные с недостаточным объемом выборки, использованием неэффективных алгоритмов подбора доз или тактики генотипирования. Результаты относительно недавно выполненного исследования свидетельствовали о преимуществе подбора доз варфарина на основании результатов генотипирования, однако эти данные были получены в ходе нерандомизированного исследования с использованием параллельной контрольной группы больных, наблюдавшихся в условиях реальной клинической практики. С целью восполнения недостатка доказательной информации было предпринято данное исследование.

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что подбор дозы варфарина с использованием результатов генотипирования будет более эффективным по сравнению со стандартной тактикой подбора дозы.

Структура исследования

Многоцентровое простое слепое рандомизированное контролируемое исследование, выполненное в Соединенном Коро-