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-

левстве (3 исследовательских центра) и Швеции (2 исследовательских центра); продолжительность наблюдения 3 мес.

Больные

В исследование включались больные, ранее не принимавшие варфарин, с фибрилляцией предсердий или венозными тромбоэмболиями, при которых, по мнению лечащего врача, требовался прием варфарина с целью достижения МНО в диапазоне от 2,0 до 3,0. Решение в включении больного в исследование принималось только после того, как лечащий врач принял решение о необходимости начала применения варфарина.

Вмешательство

Применяли стратификационную рандомизацию в зависимости от исследовательского центра и показаний к приему варфарина (т.е. фибрилляция предсердий или венозные тромбоэмболии). Больных рандомизированно распределяли в группу подбора дозы варфарина с использованием результатов генотипирования (группа генотипирования) и группу стандартной тактики подбора доза (группа контроля) и применяли блоковую рандомизацию. Больные не имели информации о результатах распределения в группу определенной тактики подборы доз варфарина.

Генотипирование выполнялось для аллелей *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* и *VKORC1* (−1639G→A) с помощью портативного устройства с использованием зондов HyBeacon probes (LGC), которые позволяют получить результаты в течение 2 ч. Генотипирование выполнялось сразу после рандомизации в группе генотипирования и после завершения исследования в группе контроля. Режим подбора доз в группе генотипирования был следующим: в течение 1—3 дня дозу выбирали на основании алгоритма применения нагрузочной дозы. В соответствии с таким алгоритмом учитывалась прогнозируемая поддерживающая доза, определяемая с помощью немного измененного варианта алгоритма Международного консорциума фармакогенетиков, в котором учитывается рассчитанное время полувыведения S-энантиомера варфарина, соответствующее генотипу *CYP2C9*. В 4-й и 5-й дни дозу выбирали на основании алгоритма ее пересмотра в зависимости от уровня МНО в 4-й день. В обоих алгоритмах учитывались клинические факторы и данные генотипирования. После этого доза определялась в соответствии со стандартной практикой, принятой в каждом исследовательском центре.

В контрольной группе больные в возрасте 75 лет и моложе в 1-й день принимали 10 мг варфарина 1 раз в сутки, а во 2-й и 3 дни — 5 мг 1 раз в сутки; у больных старше 75 лет в течение первых 3 дней доза варфарина составляла 5 мг/сут. В 4-й и 5-й дни доза определялась в соответствии со стандартной практикой, принятой в каждом исследовательском центре.

Все больные наблюдались в течение 3 мес, а МНО определялось в 1, 4, 6, 8, 15, 22, 57 и 85-й дни. В отдельных случаях больные по клиническим показаниям посещали исследовательский центр и измеряли МНО дополнительно.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной показатель: продолжительность периода, в течение которого МНО находилось в терапевтическом диапазоне от 2,0 до 3,0; этот период выражали в процентах от общей продолжительности наблюдения. Такой показатель рассчитывали с помощью метода F.R. Rosendaal в течение 12 нед после начала терапии варфарином. Дополнительные показатели: частота достижения МНО 4,0 и более; продолжительность периода, в течение которого МНО достигало 4,0 или более, выраженный в процентах от общей продолжительности наблюдения; продолжительность периода, в течение которого МНО составляло 2,0 или менее, выраженный в процентах от общей продолжительности наблюдения; продолжительность периода до достижения целевого диапазона МНО, а также продолжительность периода до достижения стабильной дозы варфарина. Кроме того, оценивали такие показатели, как частота развития тяжелых и небольших кровотечений, которые определяли в соответствии с критериями Международного общества специалистов по тромбозам и гемостазу; частота развития тромбоэмболических осложнений; частота развития чувствительности к варфарину; частота развития устойчивости к варфарину; число случаев изменений дозы варфарина; клиническая польза от использования экспресс-теста генотипирования.

Методы статистического анализа

Для сравнения основного показателя, а также других количественных показателей между группами использовали линейный регрессионный анализ. Качественные признаки сравнивали с помощью логистического регрессионного анализа. Время до развития неблагоприятных исходов выражали в виде кривых Каплана—Мейера и сравнение между группами выполняли с помощью регрессионного анализа Кокса. Число случаев изменений доз сравнивали с помощью регрессионного анализа Пуассона. Все типы регрессионного анализа включали стратификационные факторы (исследовательский центр и показания к приему варфарина). Все виды статистического анализа проводили с помощью пакета программ SAS версия 9.3.

Основные результаты

Нестандартизованный показатель продолжительности периода, в течение которого МНО находилось в терапевтическом диапазоне от 2,0 до 3,0, в группе генотипирования и группе контроля достигал 67,4 и 60,3% соответственно. Это обусловливало различие между группами в 7% (при 95% ДИ от 3,3 до 10,6%; $p<0,001$) по данным анализа, выполненного с учетом исследовательского центра и показаний к приему варфарина. По данным анализа, выполненного в зависимости от реально применявшегося лечения, такие показатели в группе генотипирования (n=166) и группе контроля (n=184) составляли 68,9 и 62,3% соответственно, что обусловливало стандартизованное различие между группами в 6,6% ($p=0,001$). Результаты анализа чувствительности были сходными с результатами основного анализа.

Различие между группами по среднему МНО было наиболее выраженным в ближайшее время после начала приема антикоагулянта и становилось менее выраженным в течение 3 мес наблюдения. Различия между группами по средней продолжительности периода, в течение которого МНО находилось в терапевтическом диапазоне, становилось отчетливым в период между 5-м и 10-м днями после начала приема варфарина с достижением статистически значимых различий в период между 1-й и 4-й неделями, а также в период с 5-й по 8-ю неделю, но в период с 9-й по 12-ю неделю такие различия не выявлялись. Отмечалась некоторая вариабельность между исследовательскими центрами в достижении целевого уровня МНО, что обусловливало и вариабельность различий между группами по продолжительности периода, в течение которого МНО находилось в терапевтическом диапазоне, от 1,7 до 11,4%.

Результаты анализа дополнительных показателей были следующими. В группе генотипирования по сравнению с контрольной группой была меньше вероятность достижения МНО 4,0 и более. Медиана продолжительности периода, в течение которого достигался целевой уровень МНО, была меньше в группе генотипирования по сравнению с группой контроля. В группе генотипирования и группе контроля в целом стабильная доза варфарина была достигнута у 82 и 70,4% больных соответственно; причем в группе генотипирования быстрее, чем в группе контроля, достигалась стабильная доза антикоагулянта. Кроме того, в группе генотипирования по сравнению с группой контроля было меньше число случаев изменений дозы варфарина. Не было отмечено статистически значимых различий между группами по медиане числа случаев дополнительного измерения МНО (в каждой группе было 4 таких случая).

В ходе выполнения исследования не отмечалось случаев развития кровотечения по критериям Международного общества специалистов по тромбозам и гемостазу, а также не выявлено статистически значимых различий между группами по частоте развития любых кровотечений. В 3 случаях (у больных контрольной группы) кровотечение расценивалось как клинически значимое, при котором потребовалась госпитализация. В большинстве случаев слабовыраженные кровотечения включали лишь развитие синяков. В ходе наблюдения только у одного больного (в группе контроля) развилась тромбоэмболия. Не было отмечено стати-

стически значимых различий между группами по другим дополнительным показателям.

В ходе выполнения анализа, выполненного в конце исследования, было установлено, что результаты генотипирования с помощью портативного аппарата у 6 больных были неверными, но только при определении генотипа *VKORC1*. Однако несмотря на такие ошибки, чувствительность и специфичность генотипирования всех трех аллелей была высокой.

Вывод

Подбор доз варфарина в начальный период терапии с использованием фармакогенетического подхода по сравнению со стандартным подходом сопровождался увеличением продолжительности периода, в течение которого МНО находилось в терапевтическом диапазоне.

Сравнение фармакогенетического и клинического алгоритма подбора дозы варфарина: результаты исследования COAG (Clarification of Optimal Anticoagulation through Genetics)

Источник: *Kimmel S.E., French B., Kasner S.E., et al.* A Pharmacogenetic versus a Clinical Algorithm for Warfarin Dosing. N Engl J Med. 2013 Nov 19.

Предпосылки к проведению исследования

Клиническая польза тактики подборы доз варфарина с использованием генотипирования, т.е. тактика, основанная на фармакокинетических методах, изучалась ранее только в ходе выполнения небольших клинических экспериментальных исследований или обсервационных исследований. Результаты таких исследований оказались неоднозначными.

Цель исследования

Оценить эффективность подбора доз варфарина с помощью генотипирования в течение 5 дней после начала терапии у больных, которые ранее не принимали варфарин.

Структура исследования

Многоцентровое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование, выполненное в 18 исследовательских центрах США; продолжительность наблюдения 28 дней.

Больные

В исследование включали больных в возрасте 18 лет и старше, у которых предполагаемая продолжительность приема антикоагулянта была не менее 1 мес, а целевой диапазон международного нормализованного отношения (МНО) составлял от 2,0 до 3,0.

Критерии исключения: применение варфарина в настоящее время; терапия варфарином ранее, при котором требовался прием стабильных доз препарата; необходимость подбора доз варфарина по причинам, которые не учтены в алгоритме подбора доз; патологические изменения МНО до начала приема варфарина, например, вследствие заболевания печени, наличия антител в фосфолипидам; противопоказания к применению варфарина в течение не менее 3 мес; предполагаемая продолжительность жизни менее 1 года; беременность иди детородный возраст в отсутствие применения эффективных методов контрацепции; невозможность регулярного обследования в исследовательском центре; наличие любых факторов, ограничивающих соблюдение предписанного режима приема варфарина, например, деменция, злоупотребление алкоголем или наркомания; кровотечение в течение 48 ч до рандомизации, при котором кровопотеря достигала более 1000 мл и требовалось переливание крови; ранее полученные данные о генотипе *CYP2C9* и *VKORC1*.

Вмешательство

Больных в соотношении 1:1 распределяли в группу подбора доз варфарина с использованием клинических данных и результатов генотипирования (группа генотипирования) и группу подбора доз на основании клинических данных (группа контроля). Применяли стратификационную рандомизацию в зависимости от исследовательского центра и сообщаемых самими пациентами сведениями о расе, которая определялась как негроидная и другая.

Генотипирование *CYP2C9* и *VKORC1* выполняли в каждом исследовательском центе с использованием одной из платформ, одобренных Администрацией США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Gen-Mark Dx eSensor XT-8 или AutoGenomics INFINITI Analyzer). В соответствии с протоколом, с целью обеспечения слепого метода при распределении больных в группы вмешательства генотипирование у всех больных выполнялось сразу после взятия крови. Затем для подтверждения точности результатов, полученных в исследовательских центрах, генотипирование повторяли в центральной лаборатории с помощью либо метода пиросеквенирования, либо полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной показатель: продолжительность периода, в течение которого МНО находилось в терапевтическом диапазоне от 2,0 до 3,0; этот период выражали в процентах от общей продолжительности наблюдения, в течение периода между завершением вмешательства (4-й или 5-й день) и 28-м днем терапии. Продолжительность периода, в течение которого МНО находилось в терапевтическом диапазоне, рассчитывали с помощью стандартной линейной интерполяции между последовательно полученными значениями МНО. В каждом исследовательском центре МНО измеряли с помощью сертифицированных аппаратов, которые затем проверялись для подтверждения высокого качества измерения.

Дополнительные показатели: комбинированный показатель частоты достижения МНО 4,0 или более, развития тяжелого кровотечения или тромбоэмболии в течение первых 4 нед наблюдения (главный дополнительный показатель); продолжительность периода до получения первого результаты МНО, который находится в терапевтическом диапазоне; продолжительность периода до достижения поддерживающей дозы варфарина (т.е. продолжительности периода до получения 2 последовательных значений МНО, измеренного с интервалом не менее 1 нед, которые находились в терапевтическом диапазоне в отсутствие изменений дозы варфарина); продолжительности периода до развития такого неблагоприятного исхода, как смерть от любой причины, тяжелое кровотечение, тромбоэмболия и любое клинически значимое нетяжелое кровотечения) в течение первых 4 нед наблюдения.

Методы статистического анализа

Основной показатель анализировали исходя из допущения, что все больные получали назначенное лечения, но в несколько измененной группе больных, в которую включали всех больных, рандомизированных за исключением больных, у которых не были доступны результаты МНО. Показатели безопасности анализировали с использованием данных обо всех больных независимо от приема исследуемого препарата. При анализе основного и дополнительного показателей применяли регрессионные модели с