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

использованием линейной регрессии для оценки продолжительности выраженного в процентах от общей продолжительности наблюдения периода, в течение которого МНО находилось в терапевтическом диапазоне, а также регрессионный анализ Кокса для оценки продолжительности периода до развития неблагоприятных клинических исходов. Все статистические критерии были двусторонними. Все виды анализа выполняли с помощью пакета программ для статистики R версия 3.01. (R Development Core Team).

Основные результаты

Через 4 нед средняя продолжительность периода, в течение которого МНО находилось в терапевтическом диапазоне от 2,0 до 3,0, в группе генотипирования и группе контроля достигала 45,2 и 45,4% от общей продолжительности периода наблюдения соответственно (стандартизованное среднее различие достигало –0,2% при 95% ДИ от –3,4 до 3,1%; p=0,91). Не отмечалось также статистически значимых различий между двумя тактиками подбора доз и в подгруппах с предполагаемыми различиями в дозе варфарина 1 мг и более. Однако выявлено статистически значимое взаимодействие между дозой варфарина и расой (p=0,003). У больных негроидной расы средняя продолжительность периода, в течение которого МНО находилось в терапевтическом диапазоне, была меньше в группе генотипирования по сравнению с группой контроля. Группы статистически значимо не различались по комбинированному показателю частоты достижения МНО 4,0 или более, а также развития тяжелого кровотечения или тромбоэмболии в течение первых 4 нед наблюдения.

Выводы

Тактика подбора дозы варфарина с использованием генотипирования не приводит к улучшению качества антикоагулянтной терапии по сравнению со стандартной тактикой подбора доза варфарина в течение первых 4 нед терапии.