Влияние использования фармакогенетического тестирования на риск развития кровотечений и эпизодов чрезмерной гипокоагуляции при применении варфарина: первый метаанализ отечественных проспективных исследований

Д.А. СЫЧЕВ[1, 2], Д.В. ИВАЩЕНКО[2], И.В. РУСИН[2]

[1]ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва; [2]ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Impact of pharmacogenetic testing on the risk of bleedings and excessive hypocoagulation episodes in the use of warfarin: The first meta-analysis of Russian prospective studies

D.A. SYCHEV[1, 2], D.V. IVASHCHENKO[2], I.V. RUSIN[2]

[1]Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; [2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

Резюме

Цель исследования. Провести метаанализ отечественных проспективных исследований, в которых сравнивается фармакогенетический способ дозирования варфарина с традиционным.

Материалы и методы. Поиск публикаций проводили в базах PubMed, e-Library до 30 сентября 2013. Отобрали 7 проспективных исследований, сравнивающих эффективность фармакогенетического метода дозирования варфарина с учетом полиморфизмов генов *CYP2C9*, *VKORC1* и *CYP4F2*, и традиционного подхода. Учитывали число «малых», «больших» кровотечений и эпизодов гипокоагуляции. Метаанализ проводили в программе MIX 2.0 Pro.

Результаты. В 6 статьях сравнивалось число кровотечений в экспериментальной и контрольной группах. Анализ гетерогенности показал, что посторонние факторы не влияли на результат метаанализа. Фармакогенетический подход снижает риск кровотечений. Объединенное отношение шансов (ОШ) достоверно для «малых» (0,49 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,31 до 0,78; p=0,002), «больших» (0,07 при 95% ДИ от 0,008 до 0,54; p=0,01) и общего числа (0,49 при 95% ДИ от 0,31 до 0,78; p=0,002) кровотечений. В 6 работах оценивалось число случаев гипокоагуляции. Статистическая неоднородность не подтверждена (Q-test p=0,13; I^2=40%). В 4 исследованиях подтверждено различие по числу случаев гипокоагуляции между группами (p<0,05). Объединенное отношение ОШ 0,21 (при 95% ДИ от 0,15 до 0,3; p<0,01). В группах с фармакогенетическим подходом наблюдалось меньше эпизодов гипокоагуляции, чем в контроле.

Заключение. Фармакогенетический подход снижает риск развития кровотечений и эпизодов гипокоагуляции. Выполненный метаанализ включал только 2 рандомизированных исследования. Улучшение металогического качества и статистической мощности отечественных исследований позволит получать более достоверные данные о влиянии фармакогенетического подхода на клинические исходы при терапии варфарином.

Ключевые слова: варфарин, фармакогенетика, фармакогеномика, кровотечение, метаанализ, проспективное исследование, российское.

Aim. To perform a meta-analysis of Russian prospective studies comparing the pharmacogenetic versus conventional warfarin dosing procedures.

Materials and methods. Publications were sought in the PubMed and eLibrary through September 30, 2013. Seven prospective studies comparing the pharmacogenetic method of warfarin dosing with consideration for *CYP2C9*, *VKORC1*, and *CYP4F2* gene polymorphisms with the conventional one were selected. The number of minor and major bleedings and hypocoagulation episodes was taken into account. The meta-analysis was performed using MIX Pro 2.0.

Results. Six studies compared the number of bleedings in experimental and control groups. Analysis of statistical heterogeneity showed that extraneous factors did not influence the results of meta-analysis. The pharmacogenetic approach decreases the risk of bleeding. The pooled odds ratio (OR) was significant for minor (OR=0.49; 95% confidence interval (CI), 0.31 to 0.78; p=0.002), major (OR=0.07; 95% CI, 0.008 to 0.54; p=0.01) and both minor and major bleedings (OR=0.49; 95% CI, 0.31 to 0.78; p=0.002). Six studies estimated the number of hypocoagulation cases. There was no evidence for statistical heterogeneity (Q-test p=0.13; I^2=40%). Four studies showed a group difference in the number of hypocoagulation cases (p<0.05). The pooled OR was 0.21 (95% CI, 0.15 to 0.3; p<0.01). The pharmacogenetic dosing groups had fewer hypocoagulation episodes than the control ones.

Conclusion. The pharmacogenetic approach decreases the risk of bleeding and the episodes of hypocoagulation. The performed meta-analysis covered only two randomized trials. Improving the metalogic quality and statistical power of Russian studies will be able to get more reliable data on the impact of pharmacogenetic testing on clinical outcomes during warfarin therapy.

Key words: warfarin, pharmacogenetics, pharmacogenomics, bleeding, meta-analysis, Russian prospective study.

ДИ — доверительный интервал
МНО — международное нормализованное отношение
ОШ — отношение шансов
ФГТ — фармакогенетическое тестирование

Варфарин широко применяется в современной терапевтической практике. Этот препарат имеет узкий терапевтический диапазон, поэтому при применении варфарина имеется риск развития гипер- или гипокоагуляцион-

ных осложнений [1—4]. На фармакокинетику и фармакодинамику варфарина оказывают существенное влияние печеночные ферменты — CYP2C9, VKORC1 и CYP4F2 [5—8]. Полиморфизмы генов, кодирующих данные ферменты, приводят к изменению метаболизма варфарина и как следствие к непрогнозируемым побочным эффектам [8—10]. Во избежание этого в 2007 г. Администрация США по контролю за качеством пищевых препаратов и лекарственных средств (FDA) регламентировала в инструкции фармакогенетическое тестирование (ФГТ) при назначении варфарина с целью повышения эффективности антикоагулянтной терапии [1]. Однако по мере внедрения ФГТ в практику возникали споры относительно его эффективности и целесообразности использования в клинической практике. Результаты некоторых исследований ставят под сомнение целесообразность проведения ФГТ у пациентов определенных групп [11, 12]. Даже современные проспективные исследования, различающиеся по дизайну, представляют разные результаты. Так, в рандомизированном исследовании M. Pirmohamed [13] получены данные о том, что фармакогенетический подход достоверно увеличивает продолжительность поддержания международного нормализованного отношения (МНО) в пределах терапевтических значений. Напротив, работа S. Kimmel [14] отрицает это — различия между группами пациентов недостоверны. Кроме того, результаты многих работ оспаривают экономическую выгоду от использования фармакогенетического подхода [15, 16].

Для более точной оценки эффективности метода лечения используются метаанализы [17]. Метаанализ проспективных исследований эффективности фармакогенетического подхода при назначении варфарина проведен K. Kangelaris и соавт. в 2009 г. [18]. В нем показано, что значимых различий между экспериментальной и контрольной группами по числу эпизодов кровотечения нет. Стоит принять во внимание, что в метаанализ включены только 3 исследования, а это влияет на результат.

До сих пор не проведено метаанализа отечественных проспективных исследований по данной теме. Известно, что полиморфизмы генов *CYP2C9*, *CYP4F2* и *VKORC1* неравномерно распространены в разных этнических группах. По-видимому, риск развития кровотечений, чрезмерной гипокоагуляции на фоне терапии варфарином и эффективность ФГТ должны оцениваться по этническому и территориальному признакам, что особенно актуально для такого многонационального государства, как Россия [19, 20]. Кроме того, известно, что большинство российских статей не цитируются в PubMed, что снижает их доступность для широкого круга специалистов. Данное обстоятельство также исключает попадание отечественных работ в зарубежные метаанализы. Так как генетические факторы метаболизма варфарина имеют межэтнические различия, результаты зарубежных фармакогенетических исследований сложно экстраполировать на российских пациентов. Таким образом, есть необходимость провести метаанализ, включив в него только отечественные проспективные исследования по оценке эффективности фармакогенетического подхода при терапии варфарином.

Для обобщения доказательной базы фармакогенетического алгоритма дозирования варфарина в России мы провели метаанализ отечественных фармакогенетических исследований, в которых сравниваются группы пациентов, которым варфарин был назначен с учетом ФГТ, с теми, у кого подбор дозы осуществлялся по стандартной методике.

Материалы и методы

Источники данных. Поиск публикаций проводили в системах eLibrary (www.elibrary.ru), PubMed (www.pubmed.ru) до 30 сентября 2013. Кроме того, отбирали статьи из списков литературы найденных публикаций, связывались с экспертами для получения рекомендаций по поиску методологически качественных исследований.

В метаанализ включены исследования, в которых сравнивались клинические исходы между группой ФГТ (экспериментальная) и контрольной. Подбор дозы варфарина пациентам экспериментальной группы осуществлялся с учетом результатов генетического тестирования на полиморфизмы генов *CYP2C9* либо *CYP2C9* и *VKORC1*, либо *CYP2C9*, *VKORC1* и *CYP4F2*. В группе контроля эти данные не учитывались.

Отобранные исследования проведены в группах взрослых российских пациентов, которым был показан прием варфарина по любому из следующих показаний: фибрилляция предсердий, тромбоз глубоких вен, замена клапана сердца и др.

Извлечение данных. Два соавтора (Д.И. и И.Р.) независимо друг от друга извлекали данные из статей по следующей схеме: число участников в обеих группах, методологическое качество исследования, длительность наблюдения, алгоритм подбора дозы, клинические исходы («конечные точки»): число «малых» кровотечений, число «больших» кровотечений, общее число кровотечений.

Критерии включения: проспективное исследование, проведенное в группах российских пациентов, которые получали варфарин, с разделением на контрольную и экспериментальную группы, с указанием числа случаев кровотечений в каждой из групп. Не было ограничений, связанных с демографическими данными пациентов (пол, возраст, сопутствующие заболевания, прием препаратов, кроме варфарина).

Все возникающие противоречия разрешали путем обсуждения и согласования. Связывались с авторами статей для получения дополнительной информации, если это было необходимо.

Качество включенных исследований определяли по шкале Jadad, согласно которой каждый из пунктов оценивался 1 баллом: рандомизация; метод рандомизации описан и одобрен; двойное ослепление; метод ослепления описан и одобрен; исключения и критерии исключения. Таким образом, каждая статья может быть оценена от 0 до 5 баллов.

Объединение и статистическая обработка данных. Объединение данных проведено с помощью программы MIX Pro 2.0. Метаанализ проводили по установленным клиническим исходам: отдельно по числу «малых» кровотечений, «больших» кровотечений, общему числу кровотечений. Степень влияния фармакогенетического подхода при подборе дозы варфарина на риск кровотечения выражали в виде отношения шансов (ОШ). Объединенные данные протестированы на гетерогенность при помощи Q-теста Кохрана [21] и метода I^2, показывающего, что различия между результатами исследований по выборке обусловлены учтенными факторами, а не случайностью [22—24]. Для оценки

Сведения об авторах:

Сычев Дмитрий Алексеевич — д.м.н., проф., зав. каф. клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»

Русин Илья Валерьевич — студент, ЦИОП «Медицина будущего»

Контактная информация:

Иващенко Дмитрий Владимирович — студент, ЦИОП «Медицина будущего»; тел.: +7(925)204-8093; e-mail: dvi1991@yandex.ru

Таблица 1. **Характеристики экспериментальных (фармакогенетических) и контрольных групп в отобранных исследованиях**

№	Автор, год	Группа пациентов	Число пациентов	Длительность наблюдения	Алгоритм		Тип ЛПУ, в котором проведено ФГТ
					генотипированные	контроль	
1	Я.В. Новикова, В.В. Морозов 2012 [26]	ФГТ	156	5 лет	НД	Стандартный	Поликлиника
		Контроль	150	5 лет			
2	Д.А. Сычев, И.М. Антонов, 2010 [25]	ФГТ	76	6 мес	B. Gage и соавт., 2008 [31]	Стандартный	Поликлиника
		Контроль	78	6 мес			
3	А.С. Рогозина, П.А. Лавринов, 2012 [12]	ФГТ	35	6 мес	B. Gage и соавт., 2008 [31]	Стандартный	Стационар
		Контроль	35	6 мес			
4	А.В. Карасев, Д.А. Сычев 2013 [27]	ФГТ	130	12 мес	Gage B. и соавт., 2008 [31]	Стандартный	Стационар
		Контроль	80	12 мес			
5	Е.С. Кропачева, 2012 (исследование ВАРФАГЕН) [28]	ФГТ	116	6 мес	B. Gage и соавт., 2008 [31]	Стандартный	Поликлиника
		Контроль	116	6 мес			
6	Е.В. Корнева, 2011 [30]	ФГТ	30	3 мес	B. Gage и соавт., 2008 [31]	Стандартный	Поликлиника
		Контроль	31	3 мес			
7	Е.В. Гаврисюк, 2012 [29]	ФГТ	40	12 мес	B. Gage и соавт., 2008 [31]	Стандартный	Поликлиника
		Контроль	40	ИК			

Примечание. ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение; здесь и в табл. 2—4: ИК — исторический контроль; НД — нет данных.

Таблица 2. **Демографические характеристики участников исследований, показания к приему варфарина**

№	Автор, год	Группа пациентов	Показания, %				Средний возраст, годы	Мужчины, %
			ФП	ТГВ	МКС	прочие		
1	Я.В. Новикова, В.В. Морозов, 2012 [26]	ФГТ	0	55,8	0	36,5	52±13,56	42,3
		Контроль	0	61,3	0	32	56±13,34	36,7
2	Д.А. Сычев, И.М. Антонов, 2010 [25]	ФГТ	74	15	11	0	60,3±12,3	56
		Контроль	80	13	7	0	63,4±9,4	44
3	А.С. Рогозина, П.А. Лавринов, 2012 [12]	ФГТ	14	54	7	24	46±11	69
		Контроль						
4	А.В. Карасев, Д.А. Сычев, 2013 [27]	ФГТ	57,6	2,4	2	38	68,8±12,2	55,4
		Контроль	НД	НД	НД	НД	НД	НД
5	Е.С. Кропачева, 2012 (исследование ВАРФАГЕН) [28]	ФГТ	71,8	20,5	5,1	2,6	63,6±11,5	52,3
		Контроль	71,6	22,7	2,3	3,4	62,2±12,1	54
6	Е.В. Корнева, 2011 [30]	ФГТ	100	0	0	0	60,0±12,0	73
		Контроль	100	0	0	0	63,5±10,3	39
7	Е.В. Гаврисюк, 2012 [29]	ФГТ	100	0	0	0	63±12	45,7
		Контроль	100	0	0	0	64±11	54,3

Примечание. ФП — фибрилляция предсердий; ТГВ — тромбоз глубоких вен; МКС — механический клапан сердца.

влияния демографических данных пациентов (помимо изучаемого фактора — фармакогенотипирования) на клинические исходы проведен метарегрессионный анализ. Влияние результатов отдельных исследований на общий «форест»-график оценивали путем поочередного исключения из расчетов отдельных работ.

Результаты

Характеристики исследований. Найдены 15 исследований, из которых 7 [12, 25—30] удовлетворяли критериям включения в метаанализ и не подпадали под критерии исключения. Характеристики исследований представлены в **табл. 1**.

Работы включали от 61 до 306 пациентов. Длительность периода наблюдения варьировала от 6 мес до 5 лет. Пациенты — взрослые россияне из различных регионов страны, получающие варфарин как амбулаторно, так и в условиях стационара. Демографические характеристики исследований были сходными. Основными показаниями к назначению варфарина являлись фибрилляция предсердий, тромбоз глубоких вен, замена клапанов сердца и т.д. Характеристики пациентов представлены в **табл. 2**. Во всех включенных работах распределение частот полиморфизмов генов соответствовало закону Харди—Вайнберга. При дозировке варфарина в группе ФГТ во всех исследованиях применялся алгоритм B. Gage и соавт. [31] с учетом либо только *CYP2C9*, либо *CYP2C9* и *VKORC1*, либо *CYP2C9*, *VKORC1* и *CYP4F2*. В контрольных группах дозу подбирали с помощью стандартного терапевтического алгоритма. Независимо от метода подбора дозы проводился контроль МНО.

Методологическое качество включенных статей. Оценка методологического качества включенных статей варьирует от 0 до 2 баллов по шкале Jadad **(табл. 3)**. Только работа Е.С. Кропачевой и соавт. [28] является рандомизиро-

Таблица 3. **Методологическое качество включенных исследований по шкале Jadad**

№	Автор, год	Методологическое качество, баллы	Рандомизация, метод	Ослепление, метод	Критерии исключения
1	Я.В. Новикова, В.В. Морозов, 2012 [26]	0	Нет	Нет	Нет
2	Д.А. Сычев, И.М. Антонов, 2010 [25]	0	Нет	Нет	Нет
3	А.С. Рогозина, П.А. Лавринов, 2012 [12]	0	Нет	Нет	Нет
4	А.В. Карасев, Д.А. Сычев, 2013 [27]	0	Нет	Нет	Нет
5	Е.С. Кропачева, 2012 (исследование ВАРФАГЕН) [28]	2	Да, НД	Нет	Да
6	Е.В. Корнева, 2011 [30]	2	Да, НД	Нет	Да
7	Е.В. Гаврисюк, 2012 [29]	0	Нет	Нет	Нет

Таблица 4. **Клинические исходы в экспериментальных (фармакогенетических) и контрольных группах**

№	Автор, год	Группа пациентов	Кровотечения			Эпизоды гипокоагуляции
			«малые»	«большие»	общее число	
1	Я.В. Новикова, В.В. Морозов, 2012 [26]	ФГТ	1	0	1	5
		Контроль	4	0	4	16
2	Д.А. Сычев, И.М. Антонов, 2010 [25]	ФГТ	3	0	3	13
		Контроль	14	0	14	44
3	А.С. Рогозина, П.А. Лавринов, 2012 [12]	ФГТ	6	0	6	НД
		Контроль	6	0	6	НД
4	Д.А. Сычев, А.В. Карасев, 2013 [27]	ФГТ	0	0	0	9
		Контроль	1	0	1	16
5	Е.С. Кропачева, 2012 (исследование ВАРФАГЕН) [28]	ФГТ	21	0	21	23
		Контроль	20	7	27	71
6	Е.В. Корнева, 2011 [30]	ФГТ	НД	НД	НД	11
		Контроль	НД	НД	НД	14
7	Е.В. Гаврисюк, 2012 [29]	ФГТ	0	0	0	2
		Контроль	0	5	5	13

ванным исследованием с критериями исключения, при этом метод рандомизации не указан. Остальные исследования набирали до 1 балла за счет критериев исключения, приводимых в своих публикациях. Ослепление не использовалось. Период наблюдения за пациентами экспериментальной и контрольной групп совпадает в большинстве исследований, что позволяет исключить временно́й фактор в генезе развития осложнений. В работе Е.В. Гаврисюк [29] использован исторический контроль.

Клинические исходы. *Кровотечения*. Перед проведением собственно метаанализа мы предприняли метарегрессионный анализ включенных исследований. Метарегрессия не выявила влияния на клинические исходы каких-либо характеристик пациентов: возраста (p=0,47), применения других препаратов (p=0,85), наличия/отсутствия рандомизации (p=0,152), амбулаторного/стационарного положения пациентов (p=0,77).

В **табл. 4** представлены клинические исходы пациентов из включенных исследований.

Обобщение и анализ данных по числу «малых» кровотечений представлены на **рис. 1**. Тест на гетерогенность показывает, что влияние посторонних факторов на результаты не выражено (Q-тест p=0,12; I^2=45%). Согласно приведенным данным фармакогенетический подход снижает риск развития «малых» кровотечений, но достоверность различий выражена слабо (объединенное ОШ 0,68 при 95% ДИ от 0,39 до 1,05; p=0,09). В исследовании Е.С. Кропачевой и соавт. [28] наблюдалось большее число «малых» кровотечений в контрольной группе по сравнению с экспериментальной (ОШ 1,06 при 95% ДИ от 0,54 до 2,08; p=0,86). В работе А.С. Рогозиной и соавт. [12] не выявлены преимущества фармакогенетического подхода по сравнению с традиционным — число «малых» кровотечений в обеих группах было равным, «больших» кровотечений не отмечалось (ОШ 1 при 95% ДИ от 0,28 до 3,46; p=1).

Метаанализ по общему числу кровотечений **(рис. 2)** показал преимущество группы ФГТ по сравнению с контролем (объединенное ОШ 0,49 при 95% ДИ от 0,31 до 0,78; p=0,002). Тест Кохрана (Q-тест) на гетерогенность выявил, что различия между исследованиями обусловлены разными клиническими подходами, посторонние факторы влияния не оказывают (Q-тест p=0,22; I^2=27,5%).

Метаанализ числа «больших» кровотечений **(рис. 3)** проводили только по результатам работ Е.С. Кропачевой [28] и Е.В. Гаврисюк [29]. Тест на гетерогенность наглядно показывает, что на результаты не влияют посторонние факторы (Q-тест p=0,9; I^2=0). В связи с наличием только 2 работ и небольших расхождений в результатах получены достоверные данные о снижении риска развития «больших» кровотечений в группе ФГТ (объединенное ОШ 0,07 при 95% ДИ от 0,008 до 0,54; p=0,01). Однако отдельно взятые результаты работ не обладают высокой степенью достоверности.

Эпизоды гипокоагуляции. Случаи увеличения МНО более 3,0 считаются эпизодами чрезмерной гипокоагуля-

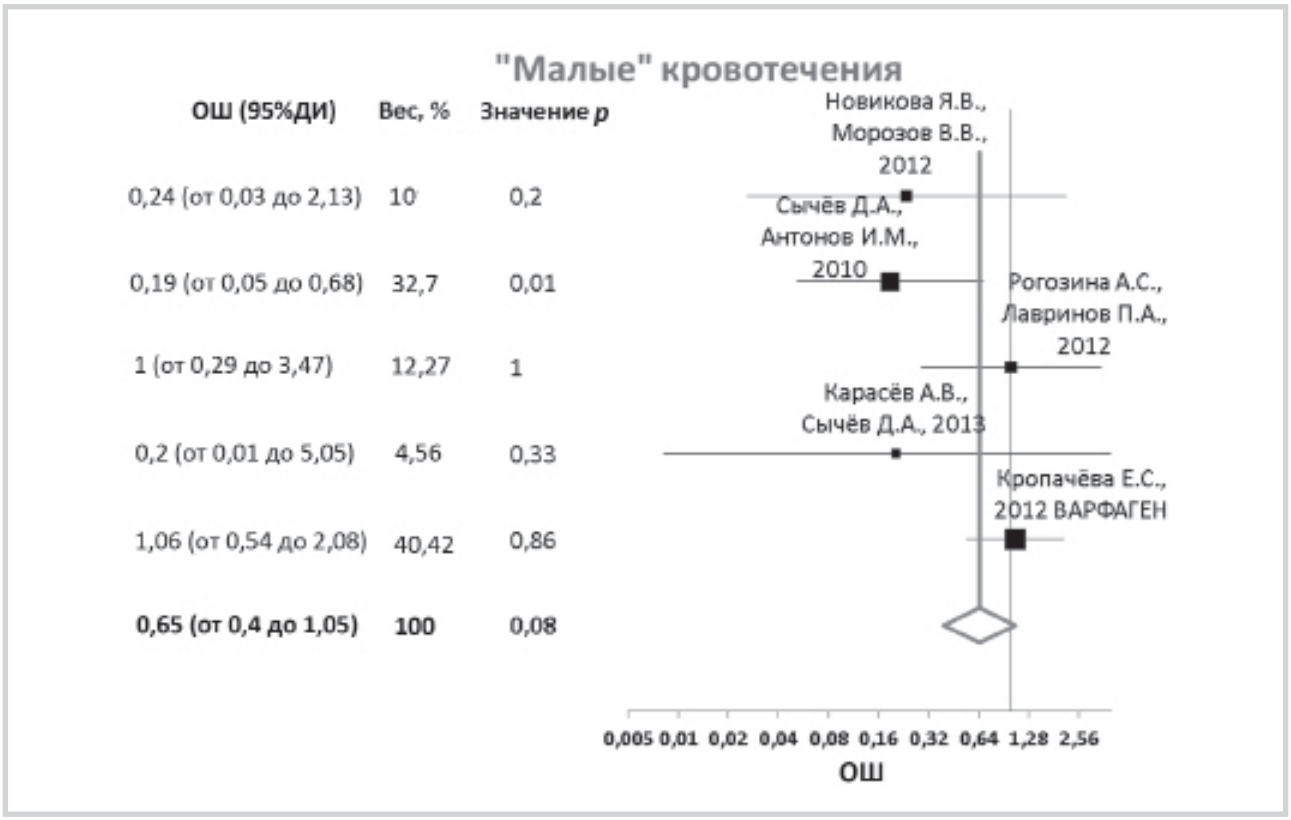

Рис. 1. **«Форест»-график метаанализа количества «малых» кровотечений.**
Вес — удельный вес результатов исследования в общем расчете.

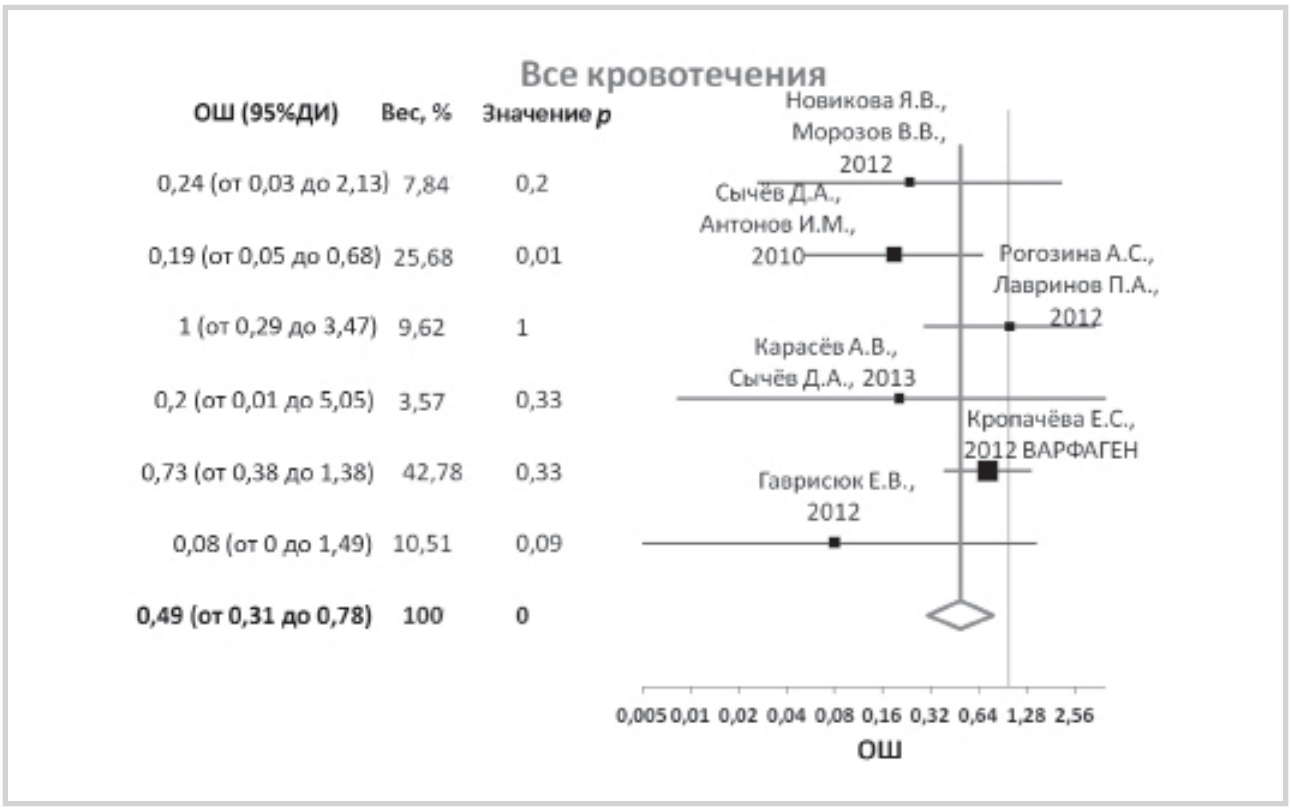

Рис. 2. **«Форест»-график метаанализа общего числа кровотечений.**

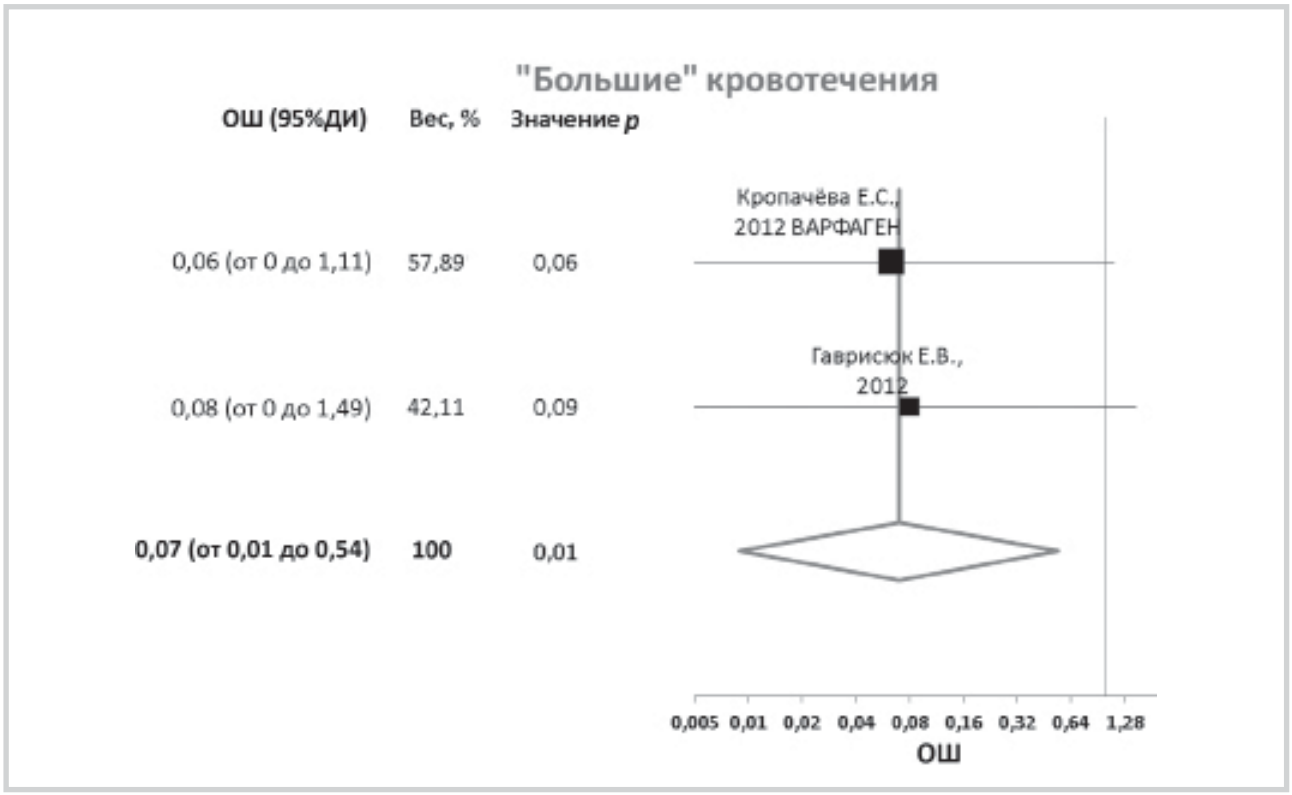

Рис. 3. **«Форест»-график метаанализа числа «больших» кровотечений.**

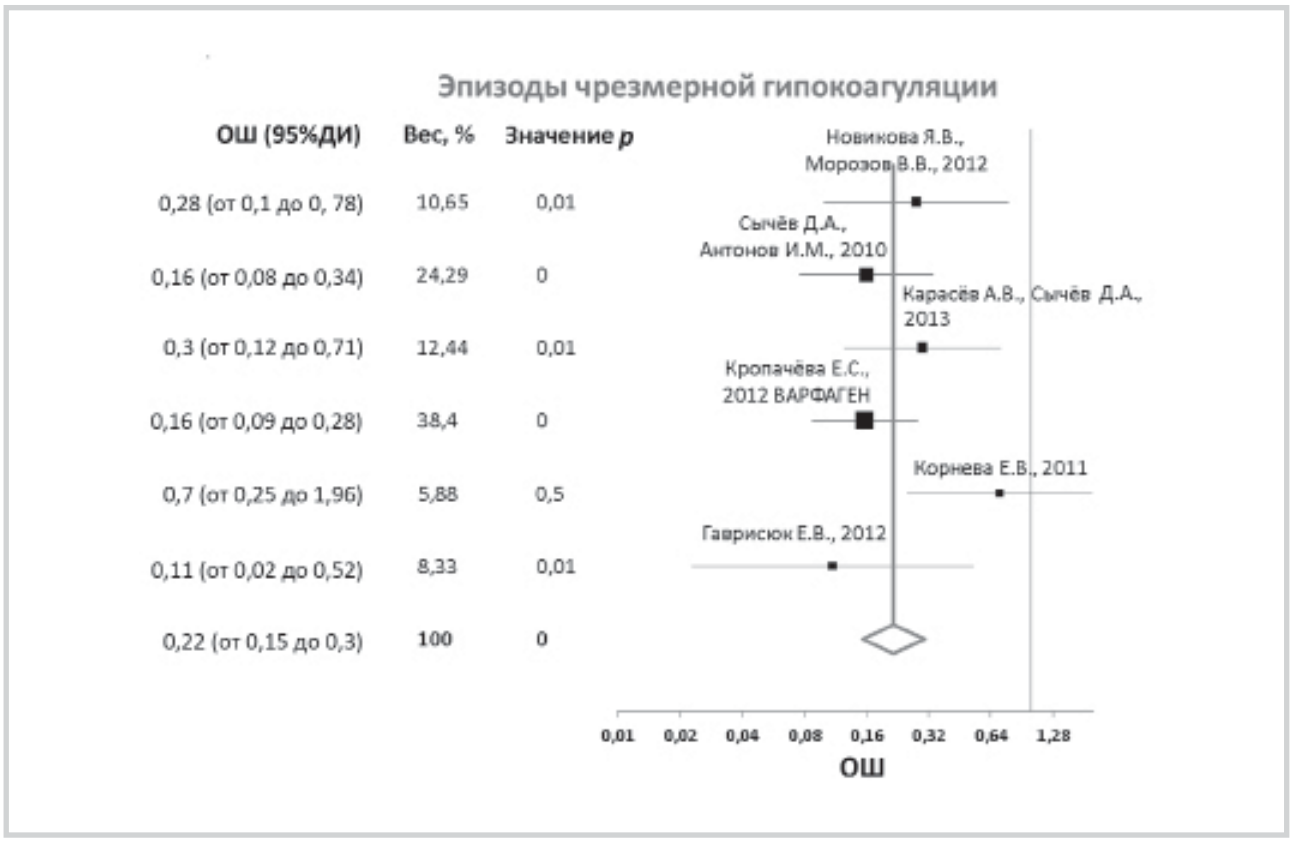

Рис. 4. **«Форест»-график метаанализа числа эпизодов чрезмерной гипокоагуляции.**

ции. В 6 работах учитывался данный показатель [25—30], их результаты использованы для метаанализа.

На **рис. 4** приведен график метаанализа числа эпизодов чрезмерной гипокоагуляции. Тест на гетерогенность показал, что посторонние факторы на результат практически не влияют (Q-тест p=0,14; I^2=40%). Результат метаанализа свидетельствует в пользу фармакогенетического подхода, число эпизодов чрезмерной гипокоагуляции достоверно меньше в экспериментальных группах (объединенное ОШ 0,22 при 95% ДИ от 0,15 до 0,3; p<0,01). В 5 исследованиях из 6 различия достигли высокой степени достоверности.

Обсуждение

Проведенный метаанализ имеет ограничения. Прежде всего это касается методологического качества включенных исследований. Обращает внимание недостаточность предоставленных сведений отдельно по группам ФГТ и контроля [27]. Рандомизацию использовали только Е.С. Кропачева и соавт. [28] и Е.В. Корнева [30]. Остальные работы сопоставимы по качеству выполнения. Сроки наблюдения за пациентами примерно одинаковы (от 6 до 12 мес), кроме исследования Я.В. Новиковой и соавт. [26], в котором длительность наблюдения составила 5 лет. Во всех включенных работах применялся алгоритм B. Gage и соавт. [31], учитывающий генетические и негенетические факторы для подбора дозы варфарина.

Только Е.С. Кропачева и соавт. [28] и Е.В. Гаврисюк [29] учитывали число «больших» кровотечений. Проведенный метаанализ показывает, что фармакогенетический подход достоверно снижает риск развития «больших» кровотечений. Однако работы различаются по числу пациентов и качеству выполнения. В результатах работы Е.С. Кропачевой указано, что число «больших» кровотечений больше в группе контроля (p=0,06). У Е.В. Гаврисюк показана достоверность аналогичных различий при p=0,05. Поэтому к результатам метаанализа, несмотря на их высокую достоверность (p=0,01), следует отнестись с осторожностью.

Наибольшего внимания заслуживает метаанализ риска развития «малых» кровотечений. Для анализа использовано 5 работ. Результаты, несмотря на достоверность объединенного ОШ, являются спорными. Достоверное снижение риска развития «малых» кровотечений отмечается в работе Д.А. Сычева и соавт. [27]. В нашей выборке наиболее высокого методологического качества было исследование Е.С. Кропачевой и соавт. [28], в котором показано большее число «малых» кровотечений в группе контроля (данных достоверности различий в самой работе не представлено). Статья А.С. Рогозиной и соавт. [12] сообщает об отсутствии различий между группами по данному исходу. В итоге только в 3 работах из 5 с разной степенью достоверности авторы, опираясь на число развившихся «малых» кровотечений, сообщают о более высокой эффективности фармакогенетического подхода по сравнению с традиционным. По нашему мнению, стоит учесть различия между исследованиями и не считать результаты окончательными. Однако отметим общую тенденцию к уменьшению числа «малых» кровотечений при применении ФГТ.

Метаанализ общего числа кровотечений выглядит более ясным. Так, только исследование А.С. Рогозиной и соавт. [12] утверждает отсутствие преимуществ фармакогенетического подхода перед традиционным. Объединенное ОШ имеет высокую степень достоверности. В 4 работах из 5 признается уменьшение числа кровотечений при использовании ФГТ пациентов, принимающих варфарин. Из них в 2 работах имеется значимая достоверность различий при отдельном учете ОШ [25, 29]. Таким образом, с определенными ограничениями можно принять данный результат как доказательство преимуществ фармакогенетического подхода по сравнению с традиционным.

Из изложенного следует, что улучшение прогноза у больных, получающих варфарин, связано со снижением риска развития «больших» кровотечений при использовании ФГТ. Анализ общего числа кровотечений обретает достоверность объединенного ОШ за счет присоединения «больших» кровотечений к «малым». Как указано ранее, отдельный метаанализ риска развития «малых» кровотечений не подтвердил четкого преимущества группы ФГТ.

Метаанализ эпизодов чрезмерной гипокоагуляции выявил снижение риска повышения МНО более 3,0 в группе ФГТ по сравнению с контролем. Следовательно, ФГТ позволяет более надежно контролировать МНО в пределах терапевтических значений за счет более корректного подбора дозы.

Заключение

Первый метаанализ отечественных проспективных исследований показал преимущество применения фармакогенетического подхода у российских пациентов. Результаты метаанализа зависят от методологического качества включенных исследований, поэтому должны быть приняты с осторожностью. Однако полученные выводы не противоречат результатам большинству проведенных в России работ по изучению фармакогеномики варфарина. Фармакогенетический метод подбора дозы, действительно, снижает риск развития у пациентов эпизодов чрезмерной гипокоагуляции и кровотечений, особенно «больших».

ЛИТЕРАТУРА

1. FDA Approves Updated Warfarin (Coumadin) Prescribing Information «New Genetic Information May Help Providers Improve Initial Dosing Estimates of the Anticoagulant for Individual Patients» http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108967.htm
2. *Ansell J., Hirsh J., Dalen J.* Managing oral anticoagulant therapy. Chest 2001; 119 (suppl): 22S—38S.
3. *Sikka P., Bindra V.K.* Newer antithrombotic drugs. Indian J Crit Care Med 2010; 14 (4): 188—195.
4. *Ansell J., Hirsh J., Hylek E.* Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 160—198.

5. *Limdi N.A., McGwin G., Goldstein J.A. et al.* Influence of CYP2C9 and VKORC1 1173C/T Genotype on the Risk of Hemorrhagic Complications in African-American and European-American Patients on Warfarin. Clin Pharmacol Ther 2008; 83 (2): 312—321.
6. *Ruano G., Thompson P.D., Villagra D.* High carrier prevalence of combinatorial CYP2C9 and VKORC1 genotypes affecting warfarin dosing. Personalized Med in Action 2008; 5 (3): 225—232.
7. *Sconce E.A., Khan T.I., Wynne H.A. et al.* The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. Blood 2005; 106 (7): 2329—2333.
8. *Kadian-Dodov D.L., van der Zee S.A., Scott S.A. et al.* Warfarin pharmacogenetics: A controlled dose-response study in healthy subjects. Vasc Med 2013; 18 (5): 290—297.
9. *Caldwell M.D., Awad T., Johnson J.A. et al.* CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. Blood 2008; 111 (8): 4106—4112.
10. *Teichert M., Eijgelsheim M., Rivadeneira F. et al.* A genome-wide association study of acenocoumarol maintenance dosage. Hum Mol Genet 2009; 18 (19): 3758—3768.
11. *Ngow H.A., Wan Khairina W.M., Teh L.K. et al.* CYP2C9 polymorphism: prevalence in healthy and warfarin-treated Malay and Chinese in Malaysia. Singapore Med J 2009; 50 (5): 490—493.
12. *Рогозина А.С., Лавринов П.А., Воробьева Н.А.* Внедрение фармакогенетики непрямых антикоагулянтов в практику первой городской больницы города Архангельска. Адаптация человека на севере: медико-биологические аспекты. Матер. Всерос. мол. науч.-практ. конф. 2012; 265—268.
13. *Pirmohamed M., Burnside G., Eriksson N. et al.* A Randomized Trial of Genotype-Guided Dosing of Warfarin. N Engl J Med 2013; Published on-line http://www.nejm.org/
14. *Kimmel S.E., French B., Kasner S.E. et al.* A Pharmacogenetic versus a Clinical Algorithm for Warfarin Dosing N Engl J Med 2013 19 Nov; Published on-line http://www.nejm.org/
15. *Eby C.* Warfarin pharmacogenetics: does more accurate dosing benefit patients? Semin Thromb Hemost 2012; 38 (7): 661—666.
16. *Pink J., Pirmohamed M., Lane S.* Cost-Effectiveness of Pharmacogenetics-Guided Warfarin Therapy vs. Alternative Anticoagulation in Atrial Fibrillation. Clin Pharmacol Ther 2013 Sep 23; PMID: 24067746 Epub ahead of print.
17. *Huque M.F.* Experiences with meta-analysis in NDA submissions. Proc Biopharmac Sec Am Stat Assoc 1998; 2: 28—33.
18. *Kangelaris K.N., Bent S., Nussbaum R.L.* Genetic Testing Before Anticoagulation? A Systematic Review of Pharmacogenetic Dosing of Warfarin. JGIM 2009; 24 (5): 656—664.
19. *Chan S.L., Suo C., Lee S.C. et al.* Translational aspects of genetic factors in the prediction of drug response variability: a case study of warfarin pharmacogenomics in a multi-ethnic cohort from Asia. Pharmacogenomics J 2012; 12 (4): 312—8. Epub 2011 Mar 8.
20. *Gan G.G., Phipps M.E., Lee M.M. et al.* Contribution of VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms in the interethnic variability of warfarin dose in Malaysian populations. Ann Hematol 2011; 90 (6): 635—641.
21. *Sutton A.J., Jones D.R., Sheldon R.A., Song F.* Methods for Meta-analysis in Medical Research: Assessing Between Study Heterogeneity. West Sussex, England: John Wiley and Sons; 2000.
22. *Higgins J., Thompson S., Deeks J., Altman D.* Statistical heterogeneity in systematic reviews of clinical trials: a critical appraisal of guidelines and practice. J Health Serv Res Policy 2002; 7 (1): 51—61.
23. *Higgins J.P., Thompson S.G.* Quantifying heterogeneity in meta-analysis. Stat Med 2002; 21 (11): 1539—1558.
24. *Higgins J.P., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G.* Measuring inconsistency in meta-analysis BMJ 2003; 327 (7414): 557—560.
25. *Сычев Д.А., Антонов И.М., Игнатьев И.В. и др.* Антикоагулянтное действие и безопасность применения варфарина при его дозировании, основанном на результатах фармакогенетического тестирования: результаты первого российского проспективного пилотного исследования. Кардиология 2010; 5: 42—46.
26. *Новикова Я.В., Шевела А.И., Морозов В.В. и др.* Длительная терапия непрямыми антикоагулянтами. Современное решение проблемы. Флебология 2012; 3: 40—45.
27. *Sychev D., Karasev A.* A prospective study of the effectiveness of pharmacogenetic approach to the warfarin appointment in a Russian hospital Drug Metabol Drug Interact 2013; 28 (3): A43.
28. *Кропачева Е.С.* Ключевые вопросы терапии варфарином. Предварительные результаты исследования «ВАРФАГЕН». Лаборатория клинических проблем атеротромбоза; М 2012. URL: omr-rus.ru/files/download/file331.html
29. *Гаврисюк Е.В.* Особенности применения непрямого антикоагулянта варфарина в поликлинических условиях: место фармакогенетического тестирования: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2012.
30. *Корнева Е.В.* Фармакоэпидемиологические и фармакогенетические подходы к оптимизации антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Смоленск 2011.
31. *Gage B.F., Eby C., Johnson J.A. et al.* Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. Clin Pharmacol Ther 2008; 84: 326—331.

Поступила 22.12.2013