

ной дозы статинов в процессе титрования, в зависимости от генотипа по *SLCO1B1*5*, на основании уже имеющих рекомендации [2] (табл.).

Таблица

Выбор максимально допустимой дозы статина в зависимости от генотипа по аллельному варианту *SLCO1B1*5*

	с.521ТТ	с.521ТС	с.521СС
Симвастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	20 мг/сут
Аторвастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	20 мг/сут
Правастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	40 мг/сут
Розувастатин	40 мг/сут	20 мг/сут	20 мг/сут
Флувастатин	80 мг/сут	80 мг/сут	80 мг/сут

Полученные частоты генотипов по аллельному варианту *SLCO1B1*5* у российских пациентов с гиперлипидемиями, которым показано применение статинов, были сопоставимы с частотами в европейских этнических группах [1].

Выводы

В настоящее время определение генотипов по аллельному варианту *SLCO1B1*5*, уже рекомендовано для практического использования экспертами Европейского научного фонда (ESF). При этом данный фармакогенетический тест показан для развития миопатий (в т.ч. и рабдомиолиза) у пациентов с гиперлипидемиями, которым планируется применение статинов и персонализированный выбор максимальной дозы статинов [2]. Полученные нами результаты показывают, что среди российских пациентов с гиперлипидемиями, которым показан прием статинов, часто встречаются генотипы СТ и СС по аллельному варианту *SLCO1B1*5*, ассоциированные со средним и высоким риском развития

миопатий соответственно. Можно предположить, что фармакогенетическое тестирование для персонализации выбора режимов дозирования статинов может способствовать снижению риска миопатий при применении статинов, однако это необходимо доказать при проведении проспективных исследований.

Список литературы

1. *Search Collaborative Group, Link E, Parish S et al.*: SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study. *N. Engl. J. Med.* 2008. 359(8). 789-799.
2. *Becquemont L, Alfirevic A, Amstutz U, Brauch H, Jacqz-Aigrain E, Laurent-Puig P, Molina MA, Niemi M, Schwab M, Somogyi AA, Thervet E, Maitlandvan der Zee AH, van Kuilenburg AB, van Schaik RH, Verstuyft C, Wadelius M, Daly AK.* Pharmacogenomics. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. 2010. Jan;12(1):113-24.

The frequency of genotypes in allelic variants of *SLCO1B1*5*, an associate at a high risk of statins myopathy, at the Russian patients with hyperlipidemia

D.A. Sychev, A.V. Korzh, A.V. Grachev, G.P. Knyazeva

The carrier status of allelic variants of *SLCO1B1*5* is associated with a high risk of myopathy with statins. The frequencies of genotypes in allelic variants of *SLCO1B1*5*, 45 Russian patients with hyperlipidemia, which were as follows: TT genotype 44%, ST 44%, 12% of the SS. This indicates a high prevalence in Russian patients with genetically determined moderate and high risk of myopathy with statins.

Key words: pharmacogenetics, statins, transporter of organic anions, myopathy.

Изучение информированности пациентов по вопросам эффективности и безопасности лекарственных препаратов

Е.Н. Хосева, Т.Е. Морозова, Т.Б. Андрущишина

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Контактная информация: Морозова Татьяна Евгеньевна elmed@yandex.ru

В работе достоверно показано, что пациенты хотели бы иметь ответы на вопросы эффективности, безопасности и стоимости лекарственной терапии в открытом доступе, из официальных источников. Большинство пациентов хотели бы видеть инструкции по медицинскому применению препаратов, изложенные на «доступном» для них языке. Пациенты сообщают врачу о развитии у них побочных эффектах в 75% случаев, однако врачи крайне не активно извещают службы фармаконадзора о выявленных реакциях.

Ключевые слова: информация для пациентов, эффективность и безопасность лекарственных средств.

Проблемы безопасности лекарственной терапии особо актуальны в настоящее время как в России, так и за рубежом. Это обусловлено внедрением в клиническую практику инновационных препаратов с высокой биологической активностью, нерациональным использованием лекарственных средств (ЛС), полипрагмазией, медицинскими ошибками, а также применением недоброкачественных и фальсифицированных

препаратов. Пациенты, как субъекты обращения ЛС, являются важным звеном системы фармаконадзора.

Цель. Изучить информированность пациентов по вопросам эффективности и безопасности ЛС.

Материалы и методы

Проведено фармакоэпидемиологическое исследование методом опроса

пациентов, находящихся на лечении в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) г. Москвы. Всего в анкетировании приняли участие 125 пациентов (32 мужчины и 93 женщины), в возрасте от 18 до 77 лет (средний возраст – 44,0+18,42 года), из них 67 человек находились на стационарном лечении в НИИ Фтизиопульмонологии по поводу туберкулеза, 58 – в ЛПУ поликлинического профиля по поводу бронхо-легочных и сердечно-сосудистых заболеваний, эндокринологической патологии и других нозологий. Специально разработанная анкета содержала 25 вопросов, позволяющих оценить мнение потребителей относительно отпуска ЛП в аптеках, инструкций по медицинскому применению ЛС, эффективности и безопасности лекарственной терапии. Опрос проводился в период с апреля по июнь 2011 г.

Результаты и их обсуждение

Первый блок вопросов был связан с аптечным отпуском ЛС. Из числа опрошенных, 60% посещают аптеки довольно часто (2 и более раз в мес.). При этом 72% потребителей положительно относятся к тому, что в аптеках можно купить практически все лекарства без рецепта врача – «нет необходимости идти в поликлинику и выписывать рецепт», «сложно попасть на прием к врачу», «можно купить все», «свобода выбора», «доступность». Однако треть пациентов отрицательно относится к бесконтрольному отпуску лекарств, указывая на то, что «самолечение опасно, могут развиваться побочные эффекты», «легко доступны спиртосодержащие и наркотические препараты», «препарат может попасть не в те руки – детям или преступникам, что очень опасно», «неконтролируемый прием сильнодей-

ствующих лекарств может привести к осложнениям», «часто рекомендуют более дорогие лекарства». Приобретая ЛП в аптеке, 89% опрошенных прислушиваются к рекомендациям врача, 31% – к советам работников аптек, четверть доверяют информации в рекламе, передачах о здоровье на телевидении, в интернет-ресурсах, около 20% – интересуются мнением родственников и знакомых относительно лечения. Основными важными характеристиками ЛС потребители считают качество (68%), эффективность (64%), безопасность (46%) и стоимость (38%). При покупке лекарств 26% респондентов отдают предпочтение препаратам отечественного производства, около 20% – зарубежным, для остальных производитель значения не имеет.

Второй блок вопросов был связан с инструкциями по медицинскому применению ЛП. Около 75% пациентов всегда читают инструкцию, которая находится в упаковке, 22% – читают иногда, 3% – никогда. Интересно, что это соотносится с результатами ответов на вопрос «Читаете ли Вы в инструкции раздел «Побочные эффекты» всегда – 73%, иногда – 21%, никогда – 4, только если развился побочный эффект – 2%. Из результатов видно, что для тех потребителей, кто интересуется информацией о препарате, важна безопасность лечения. К сожалению, только для половины (48%) опрошенных понятна информация, изложенная в инструкции. На вопрос «Хотели бы Вы, чтобы в упаковке к лекарству была одна инструкция для потребителя на «доступном» языке, а вторая для специалистов (врачей, фармацевтов)?» 83% потребителей ответили утвердительно, 17% – отрицательно.

Третий блок вопросов был связан с оценкой эффективности и безопасно-

сти лекарственной терапии, которую получали анкетированные пациенты по поводу хронических заболеваний. Из числа опрошенных в последние 3-6 мес. 53,6% получали лечение антибиотиками по поводу туберкулеза различных локализаций; 43% – препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, АГ); 18% – ЖКТ (гастрит, ЯБ, холецистит, панкреатит); 10% – бронхиальной астмы и хронического бронхита; по 7% – сахарного диабета, заболеваний мочевыделительной системы и варикозной болезни нижних конечностей; по 5% – заболеваний щитовидной железы и опорно-двигательного аппарата.

Важно отметить, что 42% пациентов, постоянно принимающих ЛП для лечения хронических заболеваний, отмечали у себя побочные эффекты (ПЭ). Наиболее часто ПЭ развивались со стороны ЦНС (28%) – головокружение, сонливость, нарушение сна; со стороны ЖКТ (27%) – тошнота, рвота, расстройства стула; другие проявления ПЭ развивались у 14% опрошенных. У пациентов, получающих схемы химиотерапии по поводу туберкулеза в 30% случаев развивались множественные ПЭ в виде головокружения, тошноты, рвоты, расстройства стула, нарушения сна.

При развитии ПЭ 75% пациентов сообщают об этом врачу, 36% отменяют лекарство сами, 8% уменьшают дозу и количество приемов, около 2% решают обратиться в аптеку и 2% отдают ЛП родным и знакомым («мне не подошло – может, другому подойдет»). Опрошенные пациенты отмечали случаи, когда принимаемое лекарство не оказывало лечебного эффекта, при этом 78% говорили об этом врачу, 14% продолжали принимать препарат, 13% сами отменяли и 5% сами меняли дозировки. Около 4% респондентов отмечали случаи тера-

певтической неэффективности при замене одного, постоянно принимаемого препарата, на другой.

Большинство пациентов (64%), страдающих хроническими заболеваниями, предпочитают принимать ЛП одних и тех же производителей, и при отсутствии такового в одной аптеке – обратиться в другую. Четверть опрошенных купят «аналог», потому что «работник аптеки сказал, что это то же самое», и каждый десятый больной решает «купить аналог, потому что он дешевле».

Необходимо отметить тот факт, что только 64% пациентов, из всех лекарств, назначенных на приеме у врача, будут их принимать; 14% сами решают, что принимать, а что – нет; и 6% из-за недостатка денежных средств, решают купить что-то наиболее важное на их взгляд.

На вопрос «Как Вы думаете, должна ли быть доступна для пациентов информация о лекарствах (качество, эффективность, безопасность, фальсификат) на сайте Министерства здравоохранения?» – подавляющее большинство (88%) потребителей ЛС ответили утвердительно, около 10% затруднились с ответом и только 2% ответили отрицательно.

Выводы

Вопросы качества, эффективности, безопасности и стоимости лекарственной терапии актуальны для потребителей ЛС, и они хотели бы иметь ответы на них в открытом доступе, из официальных источников в лице Министерства здравоохранения. Большинство пациентов хотели бы видеть инструкции по медицинскому применению препаратов, изложенные на «доступном» для них языке.

В широкой клинической практике довольно часто развиваются побочные эффекты и отмечаются случаи терапев-

тической неэффективности ЛП, которые пациенты вынуждены принимать длительное время, иногда по жизненным показаниям. Пациенты сообщают врачу о развитии у них ПЭ в 75% случаев, однако врачи крайне не активно извещают службы фармаконадзора о выявленных реакциях.

Study of awareness of the patients on the effectiveness and safety of drugs

E.N. Hoseva, T.E. Morozova, T.B. Andruschishina

We demonstrated unambiguously that the patients would like to have answers to the questions of efficacy, safety and cost of drug treatment in publicly available from official sources. Most patients would like to see instructions on medical use of drugs, as set out on «understandable» for them language. Patients report a doctor about the development of their side effects in 75% of cases, but doctors are not very actively notify the service of pharmacovigilance identified reactions.

Key words: information for patients, the efficacy and safety of medicines.

Первый опыт информатизации фармакогенетического тестирования для прогнозирования дозирования варфарина

В.М. Цветов¹, Д.А. Сычев^{2,3}, И.В. Игнатьев³, И.М. Антонов³, Г.Г. Кетова⁴

¹ – Клиника Челябинской государственной медицинской академии, Челябинск

² – Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

³ – Центр клинической фармакологии ФГБУ НЦ ЭСМП Росздравнадзора РФ, Москва

⁴ – Челябинская государственная медицинская академия, Челябинск

Контактная информация: Сычев Дмитрий Алексеевич dimasychev@mail.ru

Проведен корреляционный анализ между дозировками варфарина, полученными при подборе пациенту по традиционной схеме и вычисленными компьютерной программой по алгоритму Gage V.F. Найдена сильная, прямая зависимость данных показателей с коэффициентом корреляции 0,815. Наибольшая зависимость получена у пациентов с гомозиготными аллелями CYP2C9 *1/*1. Таким образом, фармакогенетический модуль программы Pharm Suite можно применять для расчета первичной дозировки варфарина с последующим контролем МНО, что минимизирует риск осложнений фармакотерапии.

Ключевые слова: фармакогенетика, CYP2C9, VKORC1, Pharm Suite.

Заболевания, которые требуют лечения и профилактики тромбоза и тромбоэмболии сосудов, подразумевают назначение препаратов из группы непрямых антикоагулянтов. Наиболее известный препарат из группы – варфарин. Несмотря на разработанные схемы подбора дозы варфарина под контролем показателя международного нормализованного отношения (МНО), главной опасностью

при назначении ЛС из этой группы остается возможность развития кровотечений, которые развиваются с частотой до 26%, из них «большие» (т.е. приводящие к смерти, госпитализации или ее продлению) в т.ч. фатальные – до 4,2% [1, 2, 5]. Риск развития кровотечений напрямую зависит от уровня МНО и возрастает в 1,37 раза с каждыми 0,5 ед. его повышения [3]. В настоящий момент набирает популярность раздел медицинской науки – клиническая фармакогенетика. Есть данные, что фармакогенетический подход к дозированию варфарина снижает риск развития кровотечений в 3,5 раза, а его применение в клинической практике является экономически оправданным [4, 5]. Одним из таких тестов является фармакогенетический тест с использованием алгоритма Gage V.F. для индивидуализированного выбора режима дозирования орального антикоагулянта варфарина: выявление у пациента полиморфизмов генов CYP2C9 (фермент биотрансформации варфарина) и VKORC1 (полиморфный маркер G3673A, витамин К эпоксидредуктаза – молекула-мишень для варфарина) методом полимеразной цепной реакции ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови [6]. Однако использование фармакогенетического тестирования в реальной клинической практике было затруднено из-за недоступности данных тестов и сложности интерпретации их результатов. В настоящее время ряд коммерческих лабораторий по всей стране уже выполняют фармакогенетическое тестирование, однако качество интерпретации результатов данных тестов оставляет желать лучшего. Проблема осложняется еще и тем, что, получив ответ из лаборатории, лечащий врач не знает, что делать с результатом данного фармакогенетического тестирования. За рубежом имеются

единичные компьютерные программы по интерпретации данных ответов из лабораторий, однако они либо представляют собой отдельные on-line калькуляторы расчета доз лекарственных средств (www.warfarindosing.org), либо не доступны для свободного пользования.

В этой связи, нами была поставлена задача создать, апробировать компьютерный фармакогенетический модуль подбора начальной дозы варфарина на основе алгоритма Gage и сравнить с дозами, полученными в реальной клинической практике.

Автоматизированное рабочее место (АРМ) клинического фармаколога Pharm Suite – это комплексный программный продукт. Он состоит из различных модулей, включая модуль «Фармакогенетика». Данный модуль предназначен для практической интерпретации результатов, полученных в ходе фармакогенетического тестирования. Он содержит два основных раздела (рис. 1):

– индивидуализированный выбор лекарственных средств и режимов их дозирования;

– прогнозирование профиля эффективности / безопасности лекарственных средств.

Фармакогенетический подход к дозированию препарата варфарин находится в первом разделе. Для анализа данных использовался алгоритм Gage V.F.. Основная математическая формула, описывающая алгоритм:

$$\text{доза Варфарина (мг/день)} = \exp[0,9751 - 0,3238 \times \text{VKOR3673G>A} + 0,4317 \times \text{BSA} - 0,4008 \times \text{CYP2C9*3} - 0,00745 \times \text{age} - 0,2066 \times \text{CYP2C9*2} + 0,2029 \times \text{target INR} - 0,2538 \times \text{amiodarone} + 0,0922 \times \text{smokes} - 0,0901 \times \text{African-American race} + 0,0664 \times \text{DVT/PE}].$$

Таким образом, для расчета по алгоритму надо знать десять параметров: воз-