

тической неэффективности ЛП, которые пациенты вынуждены принимать длительное время, иногда по жизненным показаниям. Пациенты сообщают врачам

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 B.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 B.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 эпиксидредуктаза – 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 B.F.. Основная математическая формула, описывающая алгоритм:

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

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

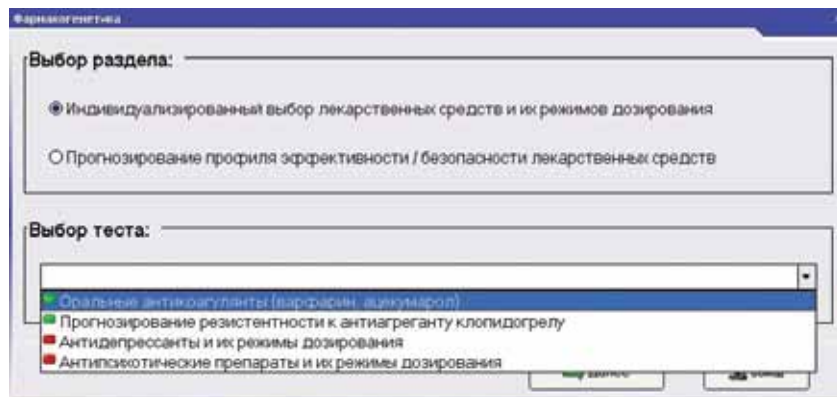


Рис. 1. Выбор теста «Фармакогенетический подход к дозированию препарата варфарин».

раст, рост, вес, «целевое» МНО, курение (да/нет), расовая принадлежность (европеоидная, монголоидная, негроидная); из анамнеза – наличие тромбоза, прием амиодарона (да/нет). И два последних

критерия – это полиморфизмы определяемых генов (CYP2C9 и VKORC1). Программа, после выбора теста на варфарин, самостоятельно предлагает ввести нужные данные для расчета (рис. 2).

Рис. 2. Параметры ввода для алгоритма Gage.

Часть данных вводятся в обычные поля типа Edit, а часть с элементами выбора типа Combobox. Таким образом, программа контролирует пользователя и спасает от ошибочного введения данных.

Анализировались больные, участвовавшие в проведенном ранее проспек-

тивном исследовании, с диагнозами: постоянная форма фибрилляции предсердий, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, наличие протезов клапанов сердца, у которых отсутствуют противопоказания к применению варфарина [5]. Данная когорта пациентов наблюдалась

6 мес. в течение которых варфарин назначался по традиционной схеме, начиная с дозы 5 мг/сут. Определение МНО в исследовании производилось в образцах капиллярной крови на приборе CoaguChekXS («Roche», Швейцария). Всем больным перед началом терапии варфарином проводилось фармакогенетическое тестирование и исследовались полиморфизмы генов изофермента цитохрома P-450 CYP2C9 и 1-й субъединицы витамин-К-эпоксидредуктазы VKORC1. Идентификацию генотипов проводили на амплификаторе «Терцик ТП4-ПЦР01» («ДНК-Технология», Россия) методом ПЦР-ПДРФ. Всем больным назначался варфарин («Никомед», Дания), коррекция дозы осуществлялась по показателям МНО в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата и его типовой клинко-фармакологической статьей в Государственном реестре лекарственных средств. Анализ результатов выполнен методами параметрической статистики, с помощью статистических функций, встроенных в программу Excel. Компьютерное программирование осуществлялось на языке Object Pascal в среде визуального программирования Delphi2010 Professional (именная коммерческая лицензия) корпорации Embarcadero.

После проведения расчета по алгоритму Gage были получены цифры начальной дозы варфарина. Эти дозы сравнивались с дозами, которые подбирались по традиционной схеме в течение 6-ти мес. Коэффициент корреляции, полученный при анализе всех пациентов, равнялся 0,815, что говорит об очень сильной, прямой зависимости сравниваемых показателей. Если проанализировать корреляционную зависимость отдельно, в группах пациентов с различными гено-

типами по CYP2C9, то прослеживается следующая тенденция: у пациентов с генотипом CYP2C9*1/*1 самая сильная корреляционная зависимость – 0,791. У гетерозиготных вариантов CYP2C9*1/*2 и CYP2C9*1/*3 – 0,662 и 0,689 соответственно. Возможно, это связано с дополнительными этническими особенностями, которые не учитываются в алгоритме Gage, но должны существовать, т.к. данный алгоритм разрабатывался на североамериканской популяции. При учете терапевтического коридора МНО (2-3 для большинства пациентов и 3-4 для пациентов с протезированными клапанами) у 39-ти (50,6%) пациентов отмечено «полное попадание» расчетных значений начальной дозировки варфарина. То есть при использовании компьютерного подбора начальной дозировки варфарина каждый второй пациент «попадает» в искомый коридор МНО, что значительно уменьшает риск чрезмерной гипокоагуляции и, соответственно, осложнений фармакотерапии.

Список литературы

1. *Fihn SD, McDonell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, White RH.* Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. // Ann Intern Med. 1993. Apr 1;118(7):511-20.
2. *Кропачева Е.С., Панченко Е.П., Атауллаханова Д.М.* Сравнение эффективности и безопасности длительной терапии варфарином и аценокумаролом у больных с мерцательной аритмией. // Клиническая медицина. 2005. Том 83. № 1. С. 24-27.
3. *Gorter JW.* Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention

In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. // Neurology. 1999. Oct 12;53(6):1319-27.

4. *Eckman MH, Rosand J, Greenberg SM, Gage BF.* Cost-effectiveness of using pharmacogenetic information in warfarin dosing for patients with nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2009. Jan 20;150(2):73-83.

5. *Sychev D., Antonov I., Ignatev I., Kasakov R., Gerasimova K., Dmitriev V., Kukes V.* Advantages of pharmacogenetic approach (polymorphisms of genes CYP2C9 and VKORC1 study) to warfarin dosing, against the standard method for

Russian patients with contestant form atrial fibrillation. // J Basic and Clinical Pharmacology. 2009. V.105. P. 73-74.

6. *Gage BF, Eby C, Johnson JA, Deych E, Rieder MJ, Ridker PM, Milligan PE, Grice G, Lenzini P, Rettie AE, Aquilante CL, Grosso L, Marsh S, Langae T, Farnett LE, Voora D, Veenstra DL, Glynn RJ, Barrett A, McLeod HL.* Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. // Clin Pharmacol Ther. 2008. Sep;84(3):326-31.

The first experience of information pharmacogenetic testing to predict the dose of warfarin

V.M. Tsvetov, D.A. Sychev, I.V. Ignatiev, I.M. Antonov, G.G. Ketova

A correlation analysis between the dose of warfarin in the selection of patients received the traditional scheme and calculated by computer program algorithm Gage V.F. We find a strong, direct correlation of these indices with correlation coefficients 0.815. Most of the dependence obtained in patients with homozygous alleles SYP2S9 *1/*1. Thus, pharmacogenetic software module Pharm Suite can be used to calculate the initial dose of warfarin with an INR subsequent control that minimizes the risk of complications of drug therapy.

Key words: pharmacogenetics, CYP2C9, VKORC1, Pharm Suite.

Клинические особенности течения острой крапивницы у больных лекарственной и пищевой аллергией

Ю.Н. Чернов, Г.А. Батищева, А.М. Проскурено, Т.Е. Котельникова

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, Воронеж

Контактная информация: Батищева Галина Александровна bat13@mail.ru

Проведён ретроспективный анализ 40 историй болезни пациентов, госпитализированных по поводу лекарственной аллергии. В зависимости от причины госпитализации, пациенты составили две группы: 1-я группа (n=18) – больные острой крапивницей, возникшей в результате лекарственной аллергии, 2-я группа (n=22) – пациенты с крапивницей на пищевые и бытовые аллергены. Установлено, что клиника острой крапивницы при лекарственной аллергии имеет более тяжелое течение, приводя к повышению сроков госпитализации в 1,3 раза, увеличению дозы кортикостероидов и более частому использованию плазмафереза, по сравнению с пациентами, страдающими крапивницей, вызванной пищевой аллергией.

Ключевые слова: острая крапивница, лекарственная аллергия, пищевая аллергия.

Лекарственная аллергия – специфическая повышенная вторичная иммунная реакция, которая может возникать на значительное число лекарственных препаратов. Рост в популяции аллергических заболеваний, вызванных аллергенами иного происхождения (продукты питания, бытовые химические соединения, насекомые, домашняя пыль, шерсть животных, пыльца растений и др.) создают аллергическую предрасположенность при назначении лекарственных препаратов (ЛП). Актуальное значение имеет исследование особенностей клинических проявлений реакции немедленного типа (острая крапивница) в различных условиях формирования – при лекарственной и пищевой аллергии.

Цель. Определить характер проявлений иммунологически опосредованной реакции организма при возникновении крапивницы на прием лекарственных препаратов и продукты питания.

Результаты и обсуждение

В группе больных лекарственной аллергией в 78% случаев крапивница возникла впервые, только 4 чел. имели в анамнезе сведения об аллергической реакции на препараты близкой химической структуры (пенициллин, амоксилав), либо данные о поливалентной аллергии на лекарственные средства различного химического строения (инсулины, новокаин, витамины группы В, левомецетин, сафродекс), двое больных обладали повышенной чувствительностью одновременно к ЛП и аллергенам другого происхождения (шерсть животных, домашняя пыль).

Среди препаратов, ставших причиной крапивницы у госпитализированных пациентов, были антимикробные средства (амоксилав, метрогил, кларитромицин), НПВП (нурофен, нимесулид), антирабическая сыворотка, лекарственные средства других фармакологических групп