

вания и улучшение его переносимости на фоне приема пинаверия бромидом. Препарат принимали 2 раза в день по 100 мг за 3 дня, а затем — 100 мг за 1 ч до исследования. При оценке двигательной активности сфинктера Одди по данным эндоскопической манометрии выявлено сокращение амплитуды и продолжительности многофазной деятельности сфинктера Одди у всех обследованных [7].

Следует отметить, что в целом доказательная база использования спазмолитических препаратов не очень обширна; для выработки рекомендаций, обоснованных с точки зрения доказательной медицины, необходимы дополнительные исследования. Однако уже имеющиеся данные свидетельствуют о том, что современные спазмолитики эффективны и показаны как средства симптоматического устранения боли, дискомфорта и нарушения моторики при спазмах кишечника, СРК, дискинезии желчных путей, а также при подготовке к эндоскопическому/рентгенологическому исследованию ЖКТ с контрастированием. Из спазмолитиков, имеющихся в России, высокую эффективность и безопасность демонстрируют пинаверия бромид и мебеверин.

## Литература

1. Бартош Л.Ф., Балакина И.В., Гриднева Л.М. Новые подходы к диагностике и лечению гиперкинетической дискинезии желчных путей, ассоциированной с хроническим некалькулезным холециститом // *Клин. мед.* — 2004; 82 (9): 57–59.
2. Маев И.В., Самсонов А.А., Ульянкина Е.В. и др. Оценка эффективности мебеверина в комплексной терапии хронического бескаменного холецистита и дисфункции желчевыводящих путей // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* — 2007; 2: 120–125.
3. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: *Сопрен-диум* / под общ. ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. — М.: Литтерра, 2006. — 552 с.
4. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XII. — М.: Эхо, 2011. — 956 с.
5. Boyer J., Magous R. et al. Contraction of human colonic circular smooth muscle cells is inhibited by the calcium channel blocker pinaverium bromide // *Cell Calcium.* — 2001; 29 (6): 429–438.
6. DiSomma C., Reboa G. et al. Effects of pinaverium bromide on Oddi's sphincter // *Clin. Ther.* — 1986; 9 (1): 119–122.
7. Lamazza A., Tofi A., Bolognese A. et al. Effects of pinaverium bromide in the premedication of endoscopic retrograde cholangio-pancreatography and on motor activity of the sphincter of Oddi // *Curr. Med. Res. Opin.* — 1986; 10 (4): 280–284.
8. Lee J., Cheon J., Park J. et al. Effects of Hyosine N-butyl bromide on the detection of polyps during colonoscopy // *Hepatogastroenterol.* — 2010; 57 (97): 90–94.
9. Malysz J., Faraway L., Christen M. et al. Pinaverium acts as L-type calcium channel blocker on smooth muscle of colon // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1997; 75 (8): 969–975.
10. Poynard T., Regimbeau C., Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2001; 15 (3): 355–361.

## CURRENT SPASMOLYTICS IN GASTROENTEROLOGY

**N. Dekhnich**, Candidate of Medical Sciences

Smolensk State Medical Academy

*In digestive diseases, visceral smooth muscle cell spasm underlies both chronic and acute pain syndrome, which determines the frequent use of spasmolytic agents. The paper presents the results of clinical trials of the use of current spasmolytics.*

**Key words:** spasmolytics, efficacy, adverse drug reactions.

## ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

**С. Рачина**, доктор медицинских наук, **Е. Корнева**,  
**В. Милягин**, доктор медицинских наук, профессор,  
**Л. Кожухова**, **Р. Козлов**, доктор медицинских наук, профессор,  
**А. Романов**, **М. Эйдельштейн**, кандидат биологических наук  
СГМА, Смоленск  
**E-mail:** Svetlana.Ratchina@antibiotic.ru

*Изучена клиническая и экономическая целесообразность определения полиморфизма генов CYP2C9 и VKORC1 у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) при назначении варфарина. Проведенное фармакогенетическое исследование выявило тенденцию к более стабильной гипокоагуляции в основной группе. Прямые медицинские затраты были достоверно ниже, однако разница оказалась меньше стоимости фармакогенетического исследования.*

**Ключевые слова:** клиничко-экономический анализ, фибрилляция предсердий, варфарин, полиморфизмы генов CYP2C9 и VKORC1.

Наиболее частое в клинической практике нарушение сердечного ритма, требующее терапии, — фибрилляция предсердий (ФП); ее распространенность в популяции составляет 1–2%, а среди наиболее серьезных осложнений выделяют артериальные тромбоэмболии [1, 2]. Профилактику тромбоэмболических осложнений (ТЭО) при ФП проводят аспирином или оральными антикоагулянтами (ОАК), в частности варфарином [3–5].

С учетом известных ограничений в использовании ОАК (узкий терапевтический диапазон, высокая частота лекарственных взаимодействий и др.) поиск путей оптимизации терапии варфарином у пациентов с ФП крайне актуален. Одно из перспективных направлений в решении данной проблемы — изучение особенностей индивидуального ответа пациента на варфарин, который может быть связан с полиморфизмом гена CYP2C9, кодирующего цитохром P450 CYP2C9, и гена VKORC1, кодирующего витамин К-эпоксидредуктазу [6–8].

Целью настоящего исследования было изучение клинической и экономической целесообразности рутинного определения полиморфизма генов CYP2C9 и VKORC1 у взрослых амбулаторных пациентов с ФП, нуждающихся в приеме варфарина (по сравнению со стандартной практикой подбора дозы препарата).

Данное исследование было проспективным сравнительным рандомизированным. В него включали взрослых пациентов европеоидной расы с ФП и наличием 1 или более факторов риска ТЭО:

- предшествующий ишемический инсульт и(или) другие артериальные тромбоэмболии в анамнезе (в том числе транзиторные ишемические атаки);
- возраст >75 лет;

- артериальная гипертензия, требующая медикаментозной терапии;
- хроническая сердечная недостаточность и(или) фракция выброса левого желудочка <35%;
- сахарный диабет.

Критерии исключения из исследования:

- прием ОАК к моменту включения в исследование или в анамнезе (с известной дозой ОАК и известным уровнем при данной дозе международного нормализованного отношения – МНО);
- другие состояния или заболевания, требующие назначения ОАК (тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии, протезированные клапаны сердца и др.);
- нежелание пациента или невозможность часто приезжать на прием для контроля МНО;
- общие противопоказания к назначению ОАК;
- другие состояния или заболевания, которые, по мнению исследователя, могут препятствовать участию в исследовании и оценке его результатов.

После подписания Информации для пациента и формы письменного информированного согласия на участие в исследовании пациенты, соответствующие критериям включения/исключения, случайным образом были распределены в 2 группы в соотношении 1:1 согласно рандомизационной таблице.

Стартовую дозу варфарина (1-я группа, основная; n=30) выбирали с учетом клинических характеристик, анамнестических данных (возраст, сопутствующая патология, сопутствующая фармакотерапия и др.) и результатов исследования полиморфизма генов CYP2C9 и VKORC1. В контрольной группе (2-я; n=31) стартовую дозу варфарина определяли на основании общепринятых критериев без учета информации о генотипе пациентов (исследователи получали данную информацию только после завершения участия пациента в исследовании).

Определяли полиморфизмы генов CYP2C9 и VKORC1, ассоциированные с гиперчувствительностью к варфарину: CYP2C9\*2, CYP2C9\*3, VKORC1\*2 [7, 8]. Для детекции ис-

пользовали полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в режиме реального времени и анализ кривых плавления зондов, основанный на эффекте переноса энергии флуоресценции между 3'-флуоресцентно меченным зондом и праймером, содержащим внутренний гаситель флуоресценции. Мультиплексную ПЦР в режиме реального времени и анализ кривых плавления зондов выполняли с помощью системы Rotor Gene 2000 (Corbett Research, Австралия). Для определения МНО использована венозная кровь пациента из кубитальной вены.

Общая продолжительность наблюдения за пациентами составила 3 мес с 1 промежуточной точкой для анализа (период достижения стабильного терапевтического уровня гипокоагуляции).

Группы сравнивали по следующим параметрам: сроки достижения целевого уровня гипокоагуляции, наличие эпизодов избыточной гипокоагуляции; частота геморрагических осложнений и ТЭО; процент пребывания МНО в терапевтическом диапазоне; прямые медицинские затраты.

Дозу варфарина расценивали как подобранную, если она обеспечивала стабильный терапевтический уровень гипокоагуляции (МНО в диапазоне 2,0–3,0) при 2 последовательных определениях с интервалом не менее 24 ч. К избыточной гипокоагуляции относили все эпизоды, при которых МНО превышало терапевтический диапазон. Процент пребывания МНО в терапевтическом диапазоне рассчитывали как отношение количества тестов, результаты которых находились в терапевтическом диапазоне, к общему числу выполненных тестов за исследуемый период и выражали в процентах.

У каждого пациента в ходе исследования регистрировали потребление ресурсов, определяющих прямые медицинские затраты. При расчете последних учитывали количество визитов к врачу, связанных с подбором и мониторингом антикоагулянтной терапии, объем диагностических и лечебных мероприятий (включая госпитализации), обусловленных развитием геморрагических осложнений и тромбоэмболических событий.

Источником информации о потребляемых ресурсах были медицинская карта амбулаторного (стационарного – в случае госпитализации) больного и дневник пациента, который ему выдавали при включении в исследование. Данные о стоимости визита к врачу в поликлинику, лабораторных и инструментальных исследований получены в планово-экономическом отделе одной из поликлиник Смоленска.

Статистическая обработка данных осуществлена в системе SAS (программный пакет SAS Института, США, версия 8.2).

Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения и равенству дисперсий, проводили с помощью t-критерия Стьюдента, не удовлетворяющих этим условиям – с помощью критерия Вилкоксона–Манна–Уитни. Сравнительный анализ качественных переменных проводили с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса и точного двустороннего критерия Фишера. Различия в показателях считали достоверными при  $p < 0,05$ .

В исследовании участвовал 61 пациент в возрасте от 39 до 79 лет (мужчины составили 56,7%). Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Значимые комбинации полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1, к которым относятся сочетания CYP2C9\*1/1

Таблица 1  
Основные характеристики пациентов с ФП, включенных в исследование

Показатель	1-я группа	2-я группа
Возраст (среднее±СО), годы	61,0±7,1	59,0±8,8
Мужчины, %	73	39
Социальный статус, %:		
работающие пациенты	33	36
пенсионеры	44	48
инвалиды	23	16
Формы ФП, %:		
постоянная	60	65
пароксизмальная	40	32
персистирующая	–	3
Пациенты с сопутствующими заболеваниями, %	100	100
Пациенты с мутантными аллелями в генах CYP2C9 и/или VKORC1, %	53	48

*Примечание.* СО – стандартное отклонение.

и VKORC1\*1/2, CYP2C9\*1/2 и VKORC1\*1/1, CYP2C9\*1/2 и VKORC1\*1/2, выявлены у 33% пациентов 1-й группы и 32% – 2-й. Комбинации, требующие значительного снижения дозы варфарина (CYP2C9\*1/1 и VKORC1\*2/2, CYP2C9\*1/3 и VKORC1\*2/2, CYP2C9\*1/2 и VKORC1\*2/2, CYP2C9\*1/3 и VKORC1\*1/2 CYP2C9\*2/3 и VKORC1\*1/2), обнаружены соответственно у 20 и 16% обследованных.

Статистически значимых различий между группами по исходным характеристикам, за исключением пола, не выявлено.

Медиана сроков достижения терапевтической гипокоагуляции составила в 1-й группе 24 дня, во 2-й – 18 дней ( $p>0,05$ ). Частота избыточной гипокоагуляции как на этапе подбора дозы варфарина, так и в течение 3 мес наблюдения была выше во 2-й группе, но различие не было статистически достоверным (табл. 2).

При оценке процента пребывания МНО в терапевтическом диапазоне выявлено, что медиана данного показателя в 1-й и 2-й группе составила 100 и 86% соответственно ( $p>0,05$ ). В ходе исследования ни у одного пациента не выявлено геморагических осложнений и тромбоемболий.

Данные о количестве визитов в группах на этапе подбора дозы варфарина и в течение 3 последующих месяцев представлены в табл. 3. Если на 1-м этапе эти показатели существенно не различались, то при дальнейшем наблюдении выявлено достоверное уменьшение частоты визитов в группе, где фармакогенетическое исследование проводили до начала терапии (см. табл. 3). При всех визитах к врачу определяли МНО.

Медиана прямых медицинских затрат, рассчитанных в период до достижения стабильной гипокоагуляции, составила в 1-й группе 1571 руб., во 2-й – 1283 руб. ( $p>0,05$ ), за период последующего наблюдения – соответственно 2435 и 2723 руб. ( $p<0,05$ ).

Одним из актуальных направлений оптимизации антикоагулянтной терапии при ФП является оценка возможности использования фармакогенетических исследований, в частности выявления мутантных аллелей генов CYP2C9 и VKORC1 для определения индивидуальной потребности пациента в дозе варфарина.

Известно, что аллель CYP2C9\*1 (Arg144 и Ile359) кодирует более активно метаболизирующий варфарин изофермент цитохрома P450 CYP2C9; аллельные варианты CYP2C9\*2 (Cys 144 и Ile359) и CYP2C9\*3 (Arg144 и Leu 359) кодируют фермент с более низкой метаболической активностью, чем «дикий» вариант гена CYP2C9, что определяет большую вероятность избыточной гипокоагуляции [9].

При исследовании различных мутаций в гене VKORC1 обнаружена также зависимость между дозой варфарина, необходимой пациенту, и полиморфизмом данного гена – в случае замены цитозина тиминном в 1173-м положении в интроне-1

(генотипы СТ и ТТ) выявлена потребность в более низкой дозе варфарина, чем у пациентов с «диким» генотипом СС [10, 11].

Как показало настоящее исследование, клинически значимые мутации в генах CYP2C9 и VKORC1, определяющие повышенную чувствительность к варфарину, широко распространены среди жителей Смоленской области с ФП – они выявлены соответственно у 53 и 48% пациентов 1-й и 2-й группы. При этом в 11 (18%) случаях обнаружены комбинации полиморфизмов генов, требующие значительного снижения дозы варфарина.

По итогам исследований распространенности полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1 в Северной Америке Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) подтвердило необходимость внесения информации о генетически обусловленных индивидуальных различиях фармакокинетики и фармакодинамики варфарина в инструкцию по применению препарата [12]. Однако чтобы оценить целесообразность внедрения фармакогенетических исследований в рутинную клиническую практику при применении ОАК, необходимы доказательства клинических и(или) экономических преимуществ

Таблица 2

### Клинические исходы у пациентов с ФП при разных режимах подбора дозы варфарина

Показатель	1-й период		2-й период	
	основная группа	контроль	основная группа	контроль
Сроки достижения терапевтической гипокоагуляции, медиана/25%/75% перцентили, дни	24/12/35	18/11/35	24/14/37	18/11/35
Доля пациентов с избыточной гипокоагуляцией, %	37	45	48	61
Процент пребывания МНО в терапевтическом диапазоне, медиана/25%/75% перцентили	–	–	100/78/100	86/71/100
<i>Примечание.</i> Здесь и в табл. 3: 1-й период – до достижения терапевтической гипокоагуляции; 2-й – в течение 3 мес с момента включения в исследование.				

Таблица 3

### Потребляемые ресурсы и прямые затраты у пациентов с ФП при разных режимах подбора дозы варфарина

Показатель	1-й период		2-й период		
	основная группа (n=30)	контроль (n=31)	основная группа (n=27)	контроль (n=31)	
Визиты к врачу, медиана/25%/75% перцентили	6/4/8	5/4/7	9/8/10	10/9/11	
Структура визитов к врачу, %:	на личной машине/такси	41	35	28	
	на общественном транспорте	52	53	54	65
	пешком	16	7	11	7
Определение МНО, медиана/25%/75% перцентили	6/4/8	5/4/7	9/8/10	10/9/11	
Прямые медицинские затраты, медиана/25%/75% перцентили, руб.	1571/994/2075	1283/994/1859	2435/2147/2723	2723/2435/3011	



данного подхода — в частности, возможности снижения частоты избыточной гипокоагуляции и геморрагических осложнений, количества визитов к врачу, потребности в лабораторном контроле уровня гипокоагуляции и затрат, связанных с осложнениями антикоагулянтной терапии.

Результаты немногочисленных международных исследований по оценке целесообразности рутинного фармакогенетического скрининга у пациентов, нуждающихся в длительном приеме варфарина, довольно противоречивы [13–15]. Так, по данным D. Vooga и соавт., у пациентов с ортопедической патологией предварительный скрининг на полиморфизм гена CYP2C9 достоверно снижал риск избыточной гипокоагуляции [13]. В другом проспективном рандомизированном исследовании у пациентов, которым проводили фармакогенетическое тестирование, выявлена меньшая частота нежелательных реакций, связанных с приемом ОАК [14].

В проспективном рандомизированном исследовании (n=206) J. Anderson и соавт. достоверной разницы по частоте избыточной гипокоагуляции при рутинном подборе дозы варфарина и в группе пациентов, которым проводился фармакогенетический скрининг, не выявлено [15]. Однако во 2-й группе потребность в изменении дозы варфарина в процессе лечения была значительно меньше, из чего исследователи сделали вывод о большей стабильности у них уровня гипокоагуляции.

В единственном российском клиническом исследовании с участием 76 пациентов, нуждавшихся в приеме варфарина, выявлено значительное снижение количества эпизодов чрезмерной гипокоагуляции и частоты кровотечений среди обследованных, которым проводили фармакогенетическое тестирование до начала терапии (по сравнению с ретроспективно набранной контрольной группой; n=78) [16].

Как показало наше исследование, в группе пациентов, у которых стартовую дозу варфарина выбирали с учетом как клинических критериев, так и результатов фармакогенетического исследования, выявлена тенденция к меньшей частоте гипокоагуляции, сохранявшаяся на протяжении всего исследования. Кроме того, медиана пребывания МНО в терапевтическом диапазоне в исследуемой группе составила 100% (в контрольной группе — 86%), что свидетельствует о тенденции к более стабильному уровню гипокоагуляции. Недостоверная статистическая разница по данным параметрам, а также отсутствие эпизодов геморрагических осложнений в нашем исследовании (как в группе стандартного подбора дозы варфарина, так и в группе определения полиморфизма генов CYP2C9 и VKORC1), видимо, связаны с небольшим числом участвовавших пациентов, а также относительно коротким периодом наблюдения.

Еще одной проблемой при оценке целесообразности широкого практического использования фармакогенетических тестов у пациентов с ФП является анализ данных клинико-экономических исследований. Отметим, что исследования подобного рода остаются единичными, а их результаты — неоднозначными.

Так, в клинико-экономическом исследовании M. Eckman и соавт. с использованием модели Маркова показано, что в США при существующей стоимости фармакогенетического теста его использование у пациентов с ФП экономически нецелесообразно [17]. В другом исследовании при анализе затратной эффективности фармакогенетического

тестирования у пожилых пациентов с ФП оказалось, что затраты на тест оправдываются только в том случае, если его применение будет сопровождаться уменьшением частоты серьезных кровотечений, так как коррекция данного осложнения антикоагулянтной терапии требует значительных затрат [18].

Кроме того, совершенно очевидно, что результаты зарубежных клинико-экономических исследований нельзя экстраполировать на Россию в связи с отличной от большинства стран Европы и США организационной структурой здравоохранения, а также принципиально иным соотношением стоимости труда медицинского персонала и потребляемых ресурсов.

При анализе потребляемых ресурсов и прямых медицинских затрат в нашем исследовании оказалось, что на этапе подбора дозы варфарина до достижения стабильной гипокоагуляции существенной разницы между основной и контрольной группами не было. Но уже через 3 мес наблюдения сокращение затрат в группе, где проводили фармакогенетический скрининг, оказалось статистически достоверным по сравнению с группой рутинного подбора дозы варфарина.

В то же время необходимо отметить, что разница между группами по затратам в целом была небольшой (288 руб.). Как показывает анализ доступных коммерческих предложений, минимальная стоимость 1 исследования по определению маркеров чувствительности к варфарину методом ПЦР в Смоленске составляет 500 руб. [19]. При таких затратах на исследование экономические преимущества рутинного внедрения фармакогенетического скрининга у пациентов с ФП оказываются весьма сомнительными.

Видимо, для демонстрации более значимых различий в клинических исходах и затратах между группами понадобятся более масштабные исследования, предполагающие включение большего количества пациентов и(или) длительный период наблюдения. В этом случае будут фиксироваться клинически значимые события, прежде всего кровотечения, так как их вероятность с каждым увеличением МНО на 1,0 от верхней границы терапевтического диапазона удваивается и даже при грамотном мониторинге риск серьезных кровотечений у пациентов, получающих ОАК, достигает 1,35% в год [20].

Кроме того, возможно, что фармакогенетический скрининг и с клинической, и с экономической точки зрения будет оправдан не у всех пациентов с ФП, а только в группе лиц с высоким риском развития геморрагических осложнений, коррекция которых влечет за собой существенное увеличение общих затрат на лечение.

*Список литературы см. на сайте [www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru)*

#### EXPEDIENCY OF PHARMACOGENETIC SCREENING FOR PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

**S. Rachina, MD, PhD; E. Korneva; Professor V. Milyagin, MD, PhD; L. Kozhukova, A. Romanov; R. Kozlov, MD, PhD; M. Edelstein, Candidate of Biological Sciences**

*Smolensk State Medical Academy*

*The clinical and economic expediency of determining CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphisms was studied in patients with atrial fibrillation who were given warfarin. The performed pharmacogenetic study revealed a more stable hypocoagulation tendency in the study group. Direct medical costs were significantly less; however, the difference was lower than the cost of the pharmacogenetic study.*

**Key words** clinical and economic analysis, atrial fibrillation, warfarin, CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphisms.