

4. А.У. Сабитов, П.В. Сорокин, С.Ю. Дашутина. Опыт профилактического применения препарата Риамиловир в очагах коронавирусной инфекции (COVID-19) // Терапевтический архив — 2021. — С. 435-439.
5. Противовирусный препарат триазавирин: от скрининга до клинической апробации / Э.Г. Деева, В.Л. Русинов, В.Н. Чурашин и др. // Эффективность и безопасность лекарственных средств. Вопросы регистрации. — 2014. — №2. — С. 145-151
6. Study of the complex-forming properties of derivatives of 6-nitroazolo[5,1-c][1,2,4]triazines and 6-nitroazolo[1,5-a][1,2,4]pyrimidines towards magnesium compounds / N. Kataeva, N. Belokonova, K. Savateev et al. // AIP Conference Proceedings — 2020. — С. 1-4

### **Сведения об авторах**

А.Р. Галиулин — студент

Н.Н. Катаева — кандидат химических наук, доцент

Н.А. Белоконова — доктор технических наук, кандидат химических наук, доцент

### **Information about the authors**

A.R. Galiulin — student

N.N. Kataeva — Candidate of Sciences (Chemistry), associate professor

N.A. Belikinova — Doctor of Science (Technology), Candidate of Sciences (Chemistry), Associate professor

УДК: 615.06

## **ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ КАК ПРИЧИНА ПОВЫШЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ВАРФАРИНУ**

Ксения Сергеевна Георгиева<sup>1</sup>, Светлана Ивановна Павлова<sup>2</sup>, Светлана Михайловна Богданова<sup>2</sup>, Ирина Сергеевна Бурашникова<sup>1</sup>, Максим Леонидович Максимов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

<sup>1</sup>tvoyaksenia@gmail.com

### **Аннотация**

**Введение.** Применение антикоагулянтов непрямого действия эффективно в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и больных с тромбозом левого желудочка. Доза варфарина подбирается индивидуально и требует регулярного лабораторного контроля

Международного нормализованного отношения (МНО). Несмотря на существующие схемы подбора доз, остаются высокими риски кровотечений, развивающиеся в 26% случаев, среди которых фатальные составляют 4,2%.

**Цель исследования** – выявить причину повышенной гипокоагуляции у пациентки на фоне терапии варфарином. **Материалы и методы.**

Проанализирована история болезни пациентки терапевтического отделения с геморрагическим синдромом, с терапией варфарином в анамнезе. **Результаты.**

Проведено генотипирование и выявлено гетерозиготное носительство полиморфизмов *CYP2C9\*2* (генотип *AC*) и rs11676382 (маркер 2084+45 *G>C*) гена *GGCX* (генотип *CG*), а также гомозиготное носительство полиморфизма rs9923231 (маркер *G1639A*) гена *VKORC1* (генотип *AA*).

С помощью калькулятора WarfarinDosing был назначен варфарин в дозе 1,75 мг/сут. Спустя два месяца больная поступила в стационар с обширным кровотечением.

Выяснено, что пациентка принимала азитромицин 500 мг, флуконазол 150 мг, ибупрофен 600 мг в связи с ОРВИ. **Обсуждение.**

Выявленные ассоциации полиморфизмов rs1799853 (*CYP2C9\*2*) (генотип *AC*), rs9923231 (маркер 1639 *G>A*) гена *VKORC1* (генотип *AA*) и rs11676382 (маркер 2084+45 *G>C*) гена *GGCX* (генотип *CG*), ассоциированы с высокой чувствительностью к варфарину и необходимостью назначения низких доз.

Межлекарственное взаимодействие варфарина и препаратов, назначенных для лечения ОРВИ, могло увеличить антикоагулянтные эффекты варфарина, что привело к развитию геморрагического синдрома. **Выводы.**

Подобранная даже с учетом генетических особенностей доза варфарина не застраховывает пациента от возможных осложнений. Риск избыточной гипокоагуляции и развития нежелательных лекарственных реакций выше при добавлении к терапии препаратов, влияющих на его метаболизм.

**Ключевые слова:** фармакогенетика, варфарин, фибрилляция предсердий, *CYP2C9*, *VKORC1*.

**Ключевые слова:** фармакогенетика, варфарин, фибрилляция предсердий, *CYP2C9*, *VKORC1*.

**Ключевые слова:** фармакогенетика, варфарин, фибрилляция предсердий, *CYP2C9*, *VKORC1*.

**Ключевые слова:** фармакогенетика, варфарин, фибрилляция предсердий, *CYP2C9*, *VKORC1*.

**Ключевые слова:** фармакогенетика, варфарин, фибрилляция предсердий, *CYP2C9*, *VKORC1*.

## **DRUG INTERACTIONS AND GENETIC POLYMORPHISMS AS A CAUSE OF HYPERSENSITIVITY TO WARFARIN**

Ksenia S. Georgieva<sup>1</sup>, Svetlana I. Pavlova<sup>2</sup>, Svetlana M. Bogdanova<sup>2</sup>, Irina S. Burashnikova<sup>1</sup>, Maxim L. Maximov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan, Russia

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

<sup>1</sup>tvoyaksenia@gmail.com

### **Abstract**

**Introduction.** The use of indirect anticoagulants is effective in the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation (AF) and patients with left ventricular thrombosis. The dose of warfarin is selected individually and requires regular laboratory monitoring of the International Normalized Ratio (INR).

Despite the existing dose selection schemes, the risks of bleeding remain high, developing in 26% of cases, among which fatal ones account for 4.2%. **The aim of the study** - to identify the cause of increased hypocoagulation in a patient on the background of warfarin therapy. **Materials and methods.** The medical history of a female patient with hemorrhagic syndrome in the therapeutic department, with a history of warfarin therapy, was analyzed. **Results.** a genotyping was performed and heterozygous carriage of polymorphisms rs1799853 (*CYP2C9\*2*) (*AC* genotype) and rs11676382 (2084+45 *G>C*) of the *GGCX* gene (genotype *CG*), as well as homozygous carriage of polymorphism rs9923231 (1639*G>A*) of the *VKORC1* gene (genotype *AA*) was revealed. Using the WarfarinDosing calculator, warfarin was prescribed at a dose of 1.75 mg per day. Two months later, the patient was admitted to the hospital with extensive bleeding. It was found out that she took azithromycin 500 mg, fluconazole 150 mg, ibuprofen 600 mg in connection with ARVI. **Discussion.** allelic variants of rs1799853 (*CYP2C9\*2*) (genotype *AC*), rs9923231 (1639*G>A*) of the *VKORC1* gene (genotype *AA*) and rs11676382 (2084+45 *G>C*) of the *GGCX* gene (genotype *CG*) which were identified in the patient are associated with hypersensitivity to warfarin and the need for low doses. Interaction between warfarin and drugs prescribed for the treatment of ARVI could increase the anticoagulant effects of warfarin, which led to the development of hemorrhagic syndrome. **Conclusions.** warfarin dose selected on a patient's genetic characteristics does not insure the patient from possible complications. The risk of excessive hypocoagulation and development of undesirable drug reactions is higher when drugs affecting its metabolism are added to therapy.

**Keywords:** pharmacogenetics, warfarin, atrial fibrillation, *CYP2C9*, *VKORC1*

## ВВЕДЕНИЕ

Последние 20 лет сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующее место в мире среди причин потери трудоспособности и летального исхода. По данным Федеральной службы государственной статистики, смертность за 2018 год от болезней системы кровообращения в трудоспособном возрасте составила 32,5% и 22,9% от всех случаев смертности населения на территории Российской Федерации среди мужчин и среди женщин, соответственно. Снижение смертности и повышение выживаемости больных за счет предупреждения сердечно-сосудистых осложнений приоритетно среди задач государственной программы «Развитие здравоохранения», реализуемой в Российской Федерации. Одним из путей решения данной проблемы является антитромботическая терапия, в частности, применение антикоагулянтов непрямого действия. Доказана их эффективность в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и больных с тромбозом левого желудочка. Доза варфарина подбирается индивидуально и требует регулярного лабораторного контроля Международного нормализованного отношения (МНО). Несмотря на существующие схемы подбора доз, риски кровотечений остаются высокими, развиваясь в 26% случаев, среди которых фатальные составляют 4,2% [1,2,3].

Основным ферментом биотрансформации варфарина в печени является изофермент цитохрома P450 CYP2C9, а молекулой-мишенью является 1 субъединица витамин К-эпоксидредуктазного комплекса (VKORC1). В настоящее время доказано, что доза варфарина зависит от генетических особенностей. Для гена CYP2C9 известны аллельные варианты, приводящие к снижению метаболизма варфарина, наиболее распространенными из которых в европейской популяции являются rs1799853 (CYP2C9\*2) и rs1057910 (CYP2C9\*3) [4]. Другим важным генетическим фактором является полиморфизм гена витамин К-эпоксидредуктазы VKORC1. На сегодня известно около 10 полиморфизмов, которые были разделены на 5 основных гаплотипов, сформированных в группы А (гаплотипы H1 и H2) и В (гаплотипы H7, H8, H9). Полиморфизм rs11676382 гена GGCX нарушает карбоксилирование и активацию витамин-К зависимых факторов гемостаза II, VII, IX и X [5,6]. Для снижения частоты осложнений, дозу варфарина можно подобрать с помощью специальных программ, с учетом клинических и индивидуальных особенностей, включая результаты генотипирования, наиболее известный из которых — калькулятор WarfarinDosing [7].

**Цель исследования** — выявить причину повышенной гипокоагуляции у пациентки на фоне терапии варфарином. Проанализировать тактику лечения с позиции возможных межлекарственных взаимодействий.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Был проведен ретроспективный анализ истории болезни пациентки В., русская, 54 года. Основной диагноз: ИБС: нарушение ритма по типу постоянной формы ФП. Стенокардия напряжения, ФК2. Конкурирующий диагноз: Врожденный порок сердца. Двустворчатый аортальный клапан. Комбинированный аортальный порок. Врожденная недостаточность митрального клапана 3 степени. Наблюдалась в терапевтическом отделении. Получала препарат варфарин внутрь 5 мг/сут. Была отмечена избыточная гипокоагуляция, увеличение МНО до 8. Пациентка была выписана с рекомендациями проведения фармакогенетического тестирования на маркеры чувствительности к варфарину.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Было проведено генотипирование методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Определяли полиморфизмы: \*2, \*3, \*5, \*6 гена CYP2C9, rs9923231 гена VKORC1 (маркер G1639A), rs2108622 гена CYP4F2 (маркер G1279A), rs11676382 гена GGCX (маркер 2084+45 G>C). Выявлено гетерозиготное носительство полиморфизмов rs1799853 (CYP2C9\*2) (генотип AC) и rs11676382 (маркер 2084+45 G>C) гена GGCX (генотип GC), а также гомозиготное носительство полиморфизма rs9923231 (маркер G1639A) гена VKORC1 (генотип AA). При расчете индивидуальной дозы варфарина с помощью WarfarinDosing, учитывая клинические (возраст, пол, национальность пациента, образ жизни), и генетические факторы, была назначена доза 1,75 мг/сут. Спустя два месяца В. повторно поступила в терапевтическое отделение с обширным кровотечением, гемоглобин – 55,0 г/л. Пациентке было перелито две дозы свежезамороженной плазмы, одна доза эритроцитарной массы. После

тщательного сбора анамнеза было выяснено, что участковым терапевтом в связи с ОРВИ были назначены азитромицин 500 мг, флуконазол 150 мг, ибупрофен 600 мг. После стабилизации состояния В. была выписана домой с МНО 2,7. С пациенткой была проведена беседа о важности лабораторного контроля, ведения дневника, коррекции дозы варфарина при изменениях сопутствующей фармакотерапии.

### **ОБСУЖДЕНИЕ**

Носительство аллельных вариантов rs1799853 (*CYP2C9\*2*) гена *CYP2C9* приводит к снижению скорости биотрансформации варфарина и повышению риска геморрагических осложнений. Носительство полиморфизма rs9923231 гена *VKORC1* снижает образование активной формы витамина К и также ассоциировано с увеличенным риском кровотечений при применении варфарина. Полиморфизм гена *GGCX* rs11676382 нарушает активацию витамин-К зависимых факторов свертывания и также ассоциирован с более низкими подобранными дозами варфарина [1, 2, 5].

Межлекарственное взаимодействие варфарина и препаратов, назначенных для лечения ОРВИ, могли увеличить антикоагулянтные свойства варфарина, что привело к развитию геморрагического синдрома. В частности, отмечалось фармакокинетическое взаимодействие варфарина и ибупрофена на уровне связи с белками крови с вытеснением антикоагулянта, и потенцирование антикоагулянтного эффекта варфарина на фоне одновременного применения азитромицина из-за снижения биотрансформации варфарина под действием макролидов. Флуконазол угнетает активность изоферментов *CYP2C9*, *CYP3A4*, что также могло увеличить антикоагулянтное действие варфарина.

### **ВЫВОДЫ**

Таким образом, подобранная даже с учетом индивидуальных генетических особенностей, доза варфарина не застраховывает пациента от возможных осложнений. В связи со сложным метаболизмом, высокой степенью связывания с белками крови взаимодействие с ним лекарственных средств встречается довольно часто, а узкий терапевтический диапазон варфарина способствует высокому риску развития геморрагических осложнений.

### **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога / Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Торбенков Е.С. и др.// *Consilium Medicum*–2017. –№19(1) – С. 61-68
2. Антикоагулянтное действие и безопасность применения варфарина при его дозировании, основанном на результатах фармакогенетического тестирования: результаты первого российского проспективного исследования. /Сычев Д.А., Антонов И.М., Игнатъев И.В. и др. // *Кардиология*. – 2010/–№5/ – С. 42-46
3. Опыт индивидуализации применения и дозирования пероральных антикоагулянтов в условиях функционирования центра персонализированной медицины / Румянцев Н. А., Сычёв Д.А., Кукес В.Г. и др.// *Казанский медицинский журнал*– 2015. Т.96 №6 – С. 1065-1068

4. Interethnic differences in the prevalence of main cardiovascular pharmacogenetic biomarkers / Mirzaev K., Abdullaev S., Akmalova K., Sozaeva J., Grishina E. et al. // Pharmacogenomics. 2020;Т. 21 № 10 – С. 677-694.
5. Максимов М.Л., Бонцевич Р.А., Бурашникова И.С. и др. Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия для практикующих врачей: учебник: – Казань: ИД «МеДДоК», 2021. – 948 с.
6. Pharmacogenetic Warfarin Dosing Algorithm in the Russian Population / Bairova T.A, Sambyalova A. Yu., Rychkova L.V et al.// Acta Biomedica Scientifica– 2019;4.3.5;40-44
7. Максимов М.Л., Георгиева К.С., Бурашникова И.С. и др. Клиническая фармакология антикоагулянтов. Казань: ИД «МеДДоК», 2020.- 75 с.

### **Сведения об авторах.**

К.С. Георгиева– ординатор

С.И. Павлова– доктор медицинских наук, доцент

С.М. Богданова– кандидат медицинских наук, доцент

И.С. Бурашникова– кандидат медицинских наук, ассистент

М.Л. Максимов– доктор медицинских наук, профессор

### **Information about the authors**

K.S. Georgieva– postgraduate

S.I. Pavlova– Doctor of Science (Medicine), Associate Professor

S.M. Bogdanova– Candidate of Science (Medicine), Associate Professor

I.S. Burashnikova– Candidate of Science (Medicine), Assistent

M.L. Maximov– Doctor of Science (Medicine), Professor

УДК: 615.12

## **СОВРЕМЕННАЯ СИТУАЦИЯ В ОБЛАСТИ ДИСТАНЦИОННОЙ ТОРГОВЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ НА ПРИМЕРЕ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

Дарья Игоревна Гринева<sup>1</sup>, Диана Данисовна Гафарова<sup>2</sup>, Ольга Александровна Мельникова<sup>3</sup>

<sup>1-3</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Екатеринбург, Россия

<sup>1</sup>grinevad2000@yandex.ru

### **Аннотация**

**Введение.** Рынок дистанционной торговли лекарственными препаратами начал активно развиваться в последние годы в связи со сложившейся эпидемиологической ситуацией. Вопрос повышения качества услуг интернет-аптек становится все более актуальным. **Цель исследования** – изучение рынка дистанционной торговли лекарственными препаратами на примере Свердловской области. **Материалы и методы.** Источником материалов для исследования был официальный сайт Росздравнадзора и интернет-адреса выбранных для анализа юридических лиц. Использовались данные за период с 01.02.2020 по 01.03.2022. **Результаты.** Проведен сравнительный анализ 7