

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                       |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Список сокращений .....                                                                                               | 5   |
| Введение .....                                                                                                        | 6   |
| <b>Глава 1. Проблемы и перспективы клинической фармакогенетики</b> .. 8                                               |     |
| 1.1. Предмет и задачи клинической фармакогенетики .....                                                               | 8   |
| 1.2. История развития фармакогенетики .....                                                                           | 10  |
| 1.3. Фармакогенетические исследования: фенотипирование и генотипирование .....                                        | 15  |
| 1.4. Как проводятся клинико-фармакогенетические исследования? .....                                                   | 17  |
| 1.5. Проблемы фармакогенетических тестов на пути к клинической практике .....                                         | 19  |
| <b>Глава 2. Фармакогенетические исследования системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств</b> ..... | 28  |
| 2.1. Фармакогенетические исследования I фазы биотрансформации .....                                                   | 31  |
| 2.2. Фармакогенетические исследования II фазы биотрансформации .....                                                  | 75  |
| 2.3. Фармакогенетические исследования транспортеров лекарственных средств .....                                       | 92  |
| <b>Глава 3. Клиническое значение «фармакодинамических» полиморфизмов генов</b> .....                                  | 109 |
| 3.1. Генетический полиморфизм $\beta_2$ -адренорецептора .....                                                        | 109 |
| 3.2. Генетический полиморфизм ангиотензин-превращающего фермента .....                                                | 110 |
| 3.3. Генетический полиморфизм $V_2$ -брадикининовых рецепторов .....                                                  | 111 |
| 3.4. Генетический полиморфизм ионных каналов .....                                                                    | 111 |
| 3.5. Недостаточность (дефицит) глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы .....                                                    | 114 |
| 3.6. Фармакогенетика злокачественной гипертермии .....                                                                | 116 |
| <b>Глава 4. Клиническая фармакогенетика непрямого антикоагулянтов</b> .....                                           | 117 |
| 4.1. Генетический полиморфизм CYP2C9 и непрямые антикоагулянты .....                                                  | 117 |
| 4.2. Полиморфизм генов, ответственных за фармакодинамику непрямого антикоагулянтов .....                              | 127 |

**Глава 5. Клиническая фармакогенетика β-адреноблокаторов** ....130

- 5.1. Полиморфизм генов, ответственных за фармакокинетику β-адреноблокаторов .....130
- 5.2. Полиморфизм генов, ответственных за фармакодинамику β-адреноблокаторов .....140

**Глава 6. Клиническая фармакогенетика блокаторов рецепторов ангиотензина II** .....143

- 6.1. Полиморфизм генов, ответственных за фармакокинетику блокаторов рецепторов ангиотензина II .....143
- 6.2. Полиморфизм генов, ответственных за фармакодинамику блокаторов рецепторов ангиотензина II .....145

**Глава 7. Клиническая фармакогенетика статинов** .....150

- 7.1. Полиморфизм генов, ответственных за фармакокинетику статинов .....150
- 7.2. Полиморфизм генов, ответственных за фармакодинамику статинов .....155
- 7.3. Полиморфизм генов, участвующих в патогенезе атеросклероза, и терапии статинами .....156

**Глава 8. Клиническая фармакогенетика антиагрегантов** .....158

- 8.1. Клиническая фармакогенетика ацетилсалициловой кислоты .....158
- 8.2. Клиническая фармакогенетика ацетилсалициловой клопидогрела .....161
- 8.3. Клиническая фармакогенетика ацетилсалициловой блокаторов ПВ-IIIА гликопротеиновых цепей .....166

**Глава 9. Клиническая фармакогенетика лекарственных средств, применяемых в ревматологии** .....169

- 9.1. Клиническая фармакогенетика нестероидных противовоспалительных средств .....170
- 9.2. Клиническая фармакогенетика азатиоприна .....171
- 9.3. Клиническая фармакогенетика сульфасалазина .....173
- 9.4. Клиническая фармакогенетика метотрексата .....173

**Глава 10. Проблема преподавания клинической фармакогенетики и его методического обеспечения** .....176

- 10.1. Ситуационные задачи .....178
- 10.2. Тесты .....183

|                   |     |
|-------------------|-----|
| Заключение        | 194 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ 1      | 198 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ 2      | 207 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ 3      | 213 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ 4      | 217 |
| Список литературы | 226 |

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|           |                                                                     |
|-----------|---------------------------------------------------------------------|
| АГ        | — артериальная гипертензия                                          |
| АД        | — артериальное давление                                             |
| ГЭБ       | — гематоэнцефалический барьер                                       |
| ДАД       | — диастолическое артериальное давление                              |
| ИБС       | — ишемическая болезнь сердца                                        |
| КИ        | — клинические испытания                                             |
| ЛПВП      | — липопротеиды высокой плотности                                    |
| ЛПНП      | — липопротеиды низкой плотности                                     |
| ЛС        | — лекарственное средство                                            |
| МНО       | — международное нормализованное отношение                           |
| МНП       | — мозговой натрийуретический пептид                                 |
| НЛР       | — нежелательные лекарственные реакции                               |
| ОЛТ       | — острый лекарственный тест                                         |
| ПЦР       | — полимеразная цепная реакция                                       |
| САД       | — систолическое артериальное давление                               |
| САС       | — симпатикoadренaловая система                                      |
| ТГ        | — триглицериды                                                      |
| ХС        | — холестерин                                                        |
| ХСН       | — хроническая сердечная недостаточность                             |
| ЧСС       | — частота сердечных сокращений                                      |
| ЭхоКГ     | — эхокардиография                                                   |
| AUC       | — (площадь под фармакокинетической кривой)                          |
| Сmax      | — максимальная концентрация                                         |
| CSS       | — равновесная концентрация                                          |
| CIOR      | — доверительный интервал                                            |
| CI        | — клиренс                                                           |
| CYP       | — цитохром P-450 2C9                                                |
| E-3174    | — активный метаболит дазартана                                      |
| MDR1      | — белок множественной лекарственной устойчивости или гликопротеин-P |
| NPV       | — прогностическая ценность отрицательного результата                |
| NYHA      | — Нью-йоркская ассоциация сердца                                    |
| OR        | — отношение шансов                                                  |
| PPV       | — прогностическая ценность положительного результата                |
| $t_{1/2}$ | — период полувыведения                                              |
| $t_{max}$ | — время наступления максимальной концентрации                       |
| vs        | — против                                                            |

## ВВЕДЕНИЕ

Достижения медицинской науки и внедрение огромного количества новых лекарственных средств (ЛС) не снижают актуальность проблем эффективности и безопасности фармакотерапии. Когда говорят о безопасности фармакотерапии, приводят впечатляющие цифры: только в США ежегодно регистрируют более 2 млн. лекарственных реакций (НЛР); более 100 тыс. человек умирают по причине НЛР; экономический ущерб от НЛР возрос с 76,6 (1997) до 177,4 млрд долларов (2001). В то же время эффективность фармакотерапии также остаётся недостаточной. Так, по данным В.М. Silber, на фармакотерапию не «отвечают» из больных с депрессиями 20–40%, язвенной болезнью — 20–70%, бронхитальной астмой — 40–75%, сахарным диабетом — 50–75%, онкологическими заболеваниями — 70–100%, артрозами — 20–50%, шизофренией — 25–75%, с гиперлипидемиями — 30–75%, артериальной гипертензией — 10–75%, мигренью — 30–60%.

Очевидно, что одним из путей повышения эффективности и безопасности фармакотерапии является внедрение в клиническую практику технологий так называемой персонализированной (персонализированной) медицины. В основе этих технологий индивидуальный подход к выбору ЛС и его режима дозирования с учётом факторов, влияющих на фармакологический ответ, которые имеются у конкретного пациента. Известно, что индивидуальный фармакологический ответ зависит от множества факторов, таких как пол, возраст, сопутствующие заболевания, совместно принимаемые ЛС, характер питания, вредные привычки и т.д. Однако 50% неблагоприятных фармакологических ответов (развитие НЛР или недостаточная эффективность) зависят от генетических особенностей пациента. Именно поэтому клиническая фармакогеномика предоставляет возможность индивидуализации выбора ЛС и режимов их дозирования на основании изучения генотипа конкретного пациента. В основе подобного рода фармакогеномического тестирования лежит полимеразная цепная реакция (ПЦР), а в качестве биологического материала может быть использована кровь больного или даже соскоб со слизистой оболочки щеки. Стоимость подобных анализов постепенно снижается с каждым годом. Кроме того, в настоящее время активно разрабатывают генетические микрочипы (microarray-technology), позволяющие одновременно и в короткие сроки получить информацию о носительстве большого числа аллельных вариантов генов, ответственных за фармакологические эффекты ЛС, что в будущем обернётся созданием так называемого генетического паспорта пациента, на основа-

нии которого врач будет выбирать ЛС и его дозу для каждого конкретного пациента.

В представляемой монографии сделана попытка раскрыть основные проблемы и перспективы клинической фармакогенетики для повышения эффективности и безопасности применения ЛС. В настоящее время фармакогенетические исследования системы биотрансформации и транспортеров ведут наиболее интенсивно, накоплено много данных в этом направлении, поэтому эти вопросы рассмотрены в отдельной главе. В монографии обобщены как собственный опыт проведения фармакогенетических исследований<sup>1</sup>, так и данные литературы. Представлены также и проблемы клинической фармакогенетики отдельных групп ЛС, таких как непрямые антикоагулянты,  $\beta$ -адреноблокаторы, статины, антагонисты ангиотензиновых рецепторов, антиагреганты, ЛС, применяемые в ревматологии. Выбор именно этих ЛС связан, во-первых, с тем, что данные группы ЛС наиболее часто применяют в клинике внутренних болезней, а во-вторых, с тем, что мы имеем результаты и собственных фармакогенетических исследований данных групп ЛС, которые представлены в монографии.

Авторы выражают искреннюю признательность коллегам кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М. Сеченова и Института клинической фармакологии ФГУ «НЦ ЭСМП» Росздрава и дора за участие, помощь и содействие в проведении фармакогенетических исследований.

<sup>1</sup> Генетические исследования, упомянутые в монографии, выполняли И.В. Игнатев, Р.Е. Казаков — сотрудники Института клинической фармакологии ФГУ «НЦ ЭСМП» Росздрава и дора.

# Глава 1

## Проблемы и перспективы клинической фармакогенетики

### 1.1. ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ

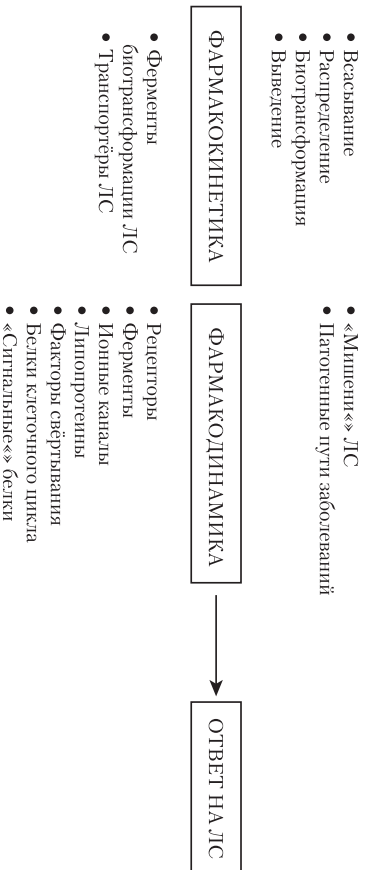
Клиническая фармакогенетика — раздел клинической фармакологии и клинической генетики, изучающий генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ. Эти генетические особенности, как правило, представляют собой полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике ЛС (рис. 1-1) [McLeod H.L., 2005]. К первой группе относятся гены, кодирующие ферменты биотрансформации, и гены транспортеров, участвующих во всасывании, распределении и выведении ЛС из организма. В настоящее время активно изучается роль генов, контролирующих синтез и работу ферментов метаболизма ЛС, в частности изоферментов цитохрома Р-450 (СУР2D6, СУР2С9, СУР2С19) и ферментов II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансферазы, УДФ-глюкуронилтрансферазы, тиопуринометилтрансферазы, глутатин S-SH-трансферазы и т.д.). В последние годы начали изучать влияние на фармакокинетику ЛС полиморфизма генов так называемых транспортеров ЛС: транспортеров органических анионов (OATP-С, OAT-1, OAT-3), транспортеров органических катионов (OCT-1) и гликопротеина Р (MDR1) [Бочков Н.П., 2002; Кукус В.Г., 2004]. Ко второй группе относятся гены, кодирующие молекулы-мишени ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы) и гены, продукты которых вовлечены в патогенетические процессы [Silber В.М., 2001; Weinsilboim R., 2003]. Именно обнаружение конкретных аллельных вариантов этих генов и является сутью фармакогенетических тестов. Очевидно, что применение таких тестов позволит заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС (а в некоторых случаях — и тактику ведения пациентов), а следовательно, индивидуализировано подойти к выбору ЛС и его режима дозирования [Середин С.Б., 2004; Ляхович В.В., 2004; Evans W.E., 2003; Kalow W., 2003; Lindpaintner K., 2004].



Генетически детерминированные изменения фармакологического ответа можно классифицировать следующим образом:

- приводящие к серьёзным реакциям<sup>1</sup> (например, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) — применение ЛС противопоказано;
- приводящие к нежелательным реакциям, но не относящимся к серьёзным (например, носительство «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6, приводящее к фенотипу «медленного метаболизатора») — требуют применения ЛС в низкой дозе;
- неэффективность ЛС или его низкая эффективность (например, дубликация функциональных аллелей гена CYP2D6, приводящая к фенотипу «быстрого метаболизатора») — требуют применения ЛС в высокой дозе.

Представленная классификация, основы которой были заложены Н.П. Скакуном (1981), в нашей модификации удобна для использования в клинической практике, так как позволяет выбрать тактику применения ЛС у пациентов, обладающих теми или иными генетическими особенностями.



**Рис. 1-1.** Ответ на лекарственное средство зависит от фармакокинетики и фармакодинамики. Полиморфизмы генов ферментов биотрансформации и транспортеров лекарственных средств могут влиять на фармакокинетику, в то время как полиморфизмы генов белков-мишеней лекарственных средств и белков, участвующих в патогенетических путях заболеваний, могут влиять на фармакодинамику.

<sup>1</sup> Согласно определению ВОЗ, к серьёзным реакциям при применении ЛС относят следующие: приводящие к детальным исходам, угрожающие жизни, стойкие/приводящие к инвалидизации, требующие госпитализации, вызывающие врождённые аномалии, требующие вмешательства для предотвращения необратимых повреждений.

## 1.2. ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ

Авторы дают разную информацию о том, кто ввёл термин «фармакогенетика». По одним источникам, это был F. Vogel (1959), по другим — A.G. Motulsky (1957). С этого времени фармакогенетика прошла ряд успешно выделенных нами этапов:

I этап — накопление фармакогенетических феноменов (1932 г. — начало 1960-х гг.);

II этап — становление фармакогенетики как фундаментальной науки (начало 1960-х-1990-е гг.);

III этап — становление фармакогенетики как прикладной клинической науки, переход от фармакогенетики к фармакогеномике (начало 2000-х гг.).

Наиболее важные события в развитии фармакогенетики представлены в табл. 1-1. Однако фармакогенетика активно развивалась и в СССР, и в России: в её развитие большой вклад внесли отечественные фармакологи, генетики и клиницисты. Интерес отечественных исследователей к фармакогенетике появляется уже в 60-х гг. XX в. В основном это были публикации, касающиеся таких фармакогенетических феноменов, как повышенная чувствительность к суksamетонию и дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Так, в 1965 г. в книге «Современные проблемы физиологии и патологии детского возраста» появился раздел «О фавизме и его этиопатогенезе», написанный И.И. Андреевым (1965). В этом разделе были раскрыты проблемы гемолиза при применении некоторых ЛС и продуктов питания у лиц с наследственным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. После выхода этой работы был выполнен ряд исследований по определению частоты дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в различных регионах СССР [Джавыдов Р.Ш., 1966; Воронцов А.А., 1973; Лысенко А.Я., 1973; Левин Г.С., 1974; Краснопольская К.Д., 1980; Шатская Т.Л., 1980]. А в 1968 г. в журнале «Хирургия» публикуют одну из первых статей, посвящённых фармакогенетике миорелаксантов. Эта была статья И.М. Теллуновой «Некоторые проблемы фармакогенетики в анестезиологии (обзор литературы)» [Теллунова И.М., 1968]. С этого времени в СССР проводят исследования по изучению фармакогенетического феномена повышенной чувствительности к суksamетонию [Гладких А.С., 1971; Спицын В.А., 1978; Мачадо М.Х., 1981].

Таблица 1-1. Важнейшие события и открытия в области фармакогенетики

| Год  | Событие                                                                                                                                                                                                                   |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1932 | Описание семейных случаев гемолитической анемии при примении примакхина [Sletten, 1932]                                                                                                                                   |
| 1952 | Описание семейного случая акалатаземии [Takahata, 1952]                                                                                                                                                                   |
|      | Описание случая повышенной чувствительности к сульфамето-<br>нину [Bohpe, 1952]                                                                                                                                           |
| 1957 | Выдвинуто предположение, что повышенная чувствительность к<br>сульфаметонии обусловлена сниженной активностью бутирилхо-<br>лиэстеразы [Gestet, Kalow, 1957]                                                              |
|      | Выдвинуто предположение, что идиосинкразия по отношению к<br>лекарственным препаратам может быть вызвана генетическими<br>особенностями и дефицитом ферментов, ничем другим себя не<br>проявляющими [Motilsky A.G., 1957] |
| 1959 | Установлено, что причиной гемолиза при применении некоторых<br>ЛС является наследственный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидроге-<br>назы [Gross, Marks, 1959]                                                                 |
|      | Введен термин «фармакогенетика», означающий «изучение клини-<br>чески значимых наследственных особенностей» [Vogel F. 1959]                                                                                               |
| 1960 | Выявлено, что вариабельность концентрации изониазида в плазме<br>крови обусловлена различной скоростью его ацетилирования<br>(Evans et al., 1960, Wilm et al., 1990)                                                      |
| 1962 | Опубликована книга «Фармакогенетика – наследственность<br>и ответ на лекарственные средства» [Kalow W., 1962]                                                                                                             |
| 1969 | Определено, что частоты «медленных» ацетилаторов среди европео-<br>идов и монголоидов различаются [Evans, 1969]                                                                                                           |
| 1970 | Описана низкая активность параоксоназы в плазме крови<br>[Nimbert et al., 1970]                                                                                                                                           |
|      | Описано повышение частоты полиневритов при применении изони-<br>азида у «медленных» ацетилаторов [Kaplow, 1970]                                                                                                           |
| 1975 | Установлен тип наследования дефицита глюкозо-6-фосфатдегидро-<br>геназы [Artus, 1970]                                                                                                                                     |
|      | Описан фенотип медленного метаболизма дебризохина<br>[Eichelbaum, 1975]                                                                                                                                                   |
| 1977 | Установлено, что фенотип медленного метаболизма дебризохинас-<br>вязан с полиморфизмом гена CYP2D6 [Iddle и Mahgoub, 1977]                                                                                                |
|      | ВОЗ выпускает серию технических докладов № 524 «Фармакогене-<br>тика»                                                                                                                                                     |

Продолжение табл. 1-1

|                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1980                                     | Описан наследственный дефицит тиопуринометилтрансферазы,<br>связанный с токсическим действием меркаптопурина<br>[Weinshilboum, Sladek, 1980]                                                                                                                                          |
| 1985                                     | Описан генетический полиморфизм дитиодипиридилдигидро-<br>геназы как причина повышенной чувствительности к фторура-<br>цилу [Touchman, 1985]                                                                                                                                          |
| 1987                                     | Описан генетический полиморфизм CYP2C9 [Aithal, 1988]                                                                                                                                                                                                                                 |
| 1988                                     | Охарактеризованы аллельные варианты гена CYP2D6 [Goldstein<br>et al., 1988]                                                                                                                                                                                                           |
| 1990-е гг.<br>по насто-<br>ящее<br>время | Исследования ассоциаций между носительством аллельных вари-<br>антов различных генов и изменения фармакокинетики и фармако-<br>динамики ЛС                                                                                                                                            |
| 2000                                     | Национальный институт здоровья (National Institute of Health –<br>NIH) (США) объявил о создании исследовательской сети по<br>фармакогеномике (Pharmacogenetics Research Network)                                                                                                      |
| Начало<br>2000-х гг.                     | Разработка и внедрение в клиническую практику фармакогенети-<br>ческих тестов для выбора ЛС и их режимов дозирования                                                                                                                                                                  |
| 2003                                     | Завершение проекта «Геном человека»                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 2004                                     | FDA одобрено применение первого фармакогенетического чипа<br>AmpliChip R450                                                                                                                                                                                                           |
| 2005                                     | Совет международных организаций по научной медицине<br>(Council for International Organizations of Medical Sciences –<br>CIOMS) (создан ВОЗ и ЮНЕСКО в 1949 г.) издал руководство<br>«Фармакогенетика: предстоящее улучшение применения лекар-<br>ственных средств» (февраль 2005 г.) |
| 2005                                     | FDA утверждено руководство для фармацевтической отрасли по<br>разработке и исследованиям фармакогенетических тестов<br>(март 2005 г.)                                                                                                                                                 |

В декабре 1973 г. во 2-м МОЛГМИ им. Н.И. Пиротова создается пер-  
вую в СССР лабораторию фармакологической генетики, в которой на-  
чинают активно проводить фармакогенетические исследования психо-  
тропных ЛС. До 1986 г. это научное подразделение работало в составе  
2-го МИИ им. Н.И. Пиротова, а затем, по настоящее время, в ГУ НИИ  
фармакологии РАМН. Главным итогом работы лаборатории фармако-  
генетики в 1975–1980 гг. стала формулировка научного положения о за-  
кономерности индивидуальных реакций на бромдипидакрохлорфенил-

бензодиазепин и мезокарб и зависимости их эффектов и других психотропных средств от генетически детерминированного индивидуального ответа на эмоционально-стрессовое воздействие, что обосновало концепцию индивидуальной психофармакотерапии и профилактики [Вальдман А.В., 1979]. Используя экспериментально-фармакогенетическую методологию, сотрудники лаборатории выявили важные нейротехнические механизмы на уровне ГАМК-А-бензодиазепинового рецепторного комплекса, определяющие возникновение в момент стресса реакции страха с замиранием, либо активацию поведения. Полученные данные позволили сформулировать концепцию механизма действия и химической структуры нового оригинального соединения, предупреждающего анксиогенез, на основе которой под руководством С.Б. Середенина создан лекарственный препарат афобазол, успешно прошедший клинические испытания и применяемый в клинической практике [Середенин С.Б., 2004]. Другой важной проблемой лаборатории стали исследования по мутагенезу. Проведён большой объём работ на мутагенность. Проведён скрининг более 50 вновь разрабатываемых лекарств. Сотрудники лаборатории участвовали в создании утверждённых Минздравом рекомендаций по схеме изучения мутаций привело коллектив к новой задаче — поиску антимутатогенных средств. В этом аспекте был изучен и предложен для практического применения ряд известных и вновь созданных лекарств. Значимым событием явился доказательство индукции хромосомных повреждений у млекопитающих при эмоционально-стрессовых воздействиях [Середенин С.Б., Дурнев А.Д., 1998]. В 2000 г. на базе отдела фармакогенетики ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова была организована первая и пока единственная в России кафедра фармакогенетики РГМУ, возглавляемая С.Б. Середениным, где читают лекции, проводят занятия со студентами медицинского факультета РГМУ.

В 1974 г. Н.П. Бочков в статье «Состояние и перспективы развития медицинской генетики», опубликованной в Вестнике АМН СССР, подчёркивает большое значение проведения фармакогенетических исследований для оптимизации применения ЛС [Бочков Н.П., 1974]. В этом же году выходят первые подробные обзоры на русском языке, посвящённые состоянию фармакогенетики на тот период времени: «Основные направления генетических исследований в фармакологии», написанный М.О. Мхедизе, опубликованный в журнале «Клиническая медицина» [Мхедизе М.О., 1974] и «Фармакогенетика, её достижения и перспективы (обзор литературы)», опубликованный в журнале «Врачебное дело» и написанный Н.П. Скакуном, который двумя годами поз-

же опубликовал первую монографию по фармакогенетике на русском языке «Основы фармакогенетики» [Скакун Н.П., 1974, 1976]. В этой монографии были изложены основные принципы этой новой науки. Монография была переиздана со значительными дополнениями в 1981 и 2002 гг., в течение многих лет оставаясь единственным пособием по фармакогенетике на русском языке. В 1976 г. вышло ещё несколько обзорных статей по фармакогенетике, написанных коллективом авторов под руководством Н.П. Скакуна [Кудрин А.Н. и соавт., 1976].

Стимулом для фармакогенетических исследований системы биотрансформации в СССР и России был выход двух монографий: «Микросомальное окисление» [Арчаков А.И., 1975] и «Биотрансформация лекарственных веществ» [Лакин К.М., Крылов Ю.Ф., 1981]. В эти годы активно проводили исследования, посвящённые изучению клинического значения определения скорости ацетилирования изониазида, сульфаниламидов и других ЛС [Добровольская М.П., 1967; Будовская Л.Н., 1978; Холодов Л.Е., 1979; Лильин Е.Т., 1979, 1981]. В настоящее время под руководством С.Ш. Сулейманова проводят исследования роли скорости ацетилирования, оцениваемой по так называемому изониазидовому тесту, в течении различных заболеваний [Сулейманов С.Ш.]. В.И. Потгорельцевым и соавт. проведены работы, посвящённые применению определения фенотипа ацетилирования по так называемому сульфамидиновому тесту для индивидуализации фармакотерапии психотропными ЛС [Потгорельцев В.И.].

В 1984 г. выходят ещё две монографии по фармакогенетике: «Введение в современную фармакогенетику» [Лильин Е.Т., Трубников В.И., Ванюков М.М.] и «Основы и педиатрические аспекты фармакогенетики» [Соради И., пер. с венгерского, 1984]. В настоящее время главы по фармакогенетике присутствуют во всех крупных учебниках и руководствах по фармакологии и клинической фармакологии [Белогоус Ю.Б., 1997, 2002; Кукес В.Г., 1999, 2004, 2006].

С конца 1990-х гг. на кафедре клинической фармакологии ММА им. И.М. Сеченова и Институте клинической фармакологии НЦ ЭСМП Росздрава активно проводят возглавляемые В.Г. Кукесом клинические фармакогенетические исследования системы биотрансформации (СУР2С9, СУР2D6, СУР3A4) и транспортеров (гликопротеин Р) ЛС, целью которых является разработка алгоритмов выбора ЛС (пеп-рамые антикоагулянты, сердечные гликозиды, β-адреноблокаторы, статины и т.д.) и их режимов дозирования в зависимости от генетических особенностей пациентов. Кроме того, у представителей различных этнических групп России и стран СНГ проводят исследования, направленные на изучение частот аллелей и генотипов по клинически значи-



мым аллельным вариантам генов, кодирующих изоферменты цитохрома Р-450 и транспортеры ЛС, различия в которых являются основой этнической чувствительности к ЛС. Первым подобным исследованием русского населения г. Воронежа было исследование, выполненное под руководством Ю.Н. Чернова, в котором участвовали люди, русские по национальности [Саikoвitch E.A., 2003].

Изучение влияния носительства различных аллельных вариантов генов, кодирующих ферменты I и II фаз биотрансформации, на эффективность фармакотерапии бронхиальной астмы и эндометриоза проведено под руководством В.С. Баранова [Баранов В.С., 2002]. Этим же коллективом создан первый отечественный фармакогенетический чип [Глотов А.С., 2005]. Роль полиморфизма гена MDR1, кодирующего гликопротеин Р, в течении лейкозов изучают под руководством В.В. Ляховича [Ляхович В.В., 2004]. Под руководством В.В. Носикова и Д.А. Затеишикова выполнен ряд работ по изучению влияния полиморфизма генов, кодирующих изоферменты цитохрома Р-450 и различные молекулы-мишени ЛС, на эффективность ЛС, применяемых в кардиогенетической практике [Носиков В.В., Затеишиков Д.А., 2005].

Таким образом, в России в течение нескольких десятков лет проведено множество фармакогенетических исследований, и интерес к фармакогенетике в нашей стране возрастает с каждым годом. Однако на пути к реальной клинической практике фармакогенетика в России, также как и во всём мире, сталкивается с пока не решёнными проблемами, о которых пойдёт речь ниже.

### 1.3. ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: ФЕНОТИПИРОВАНИЕ И ГЕНОТИПИРОВАНИЕ

Первыми фармакогенетическими тестами были такие методики исследования, в основе которых лежало определение активности ферментов биотрансформации (фенотипирование пациентов) по фармакокинетике ЛС (ЛС-маркёры), выявляющихся субстратами данных ферментов и (или) их метаболитов. Так определяют скорость ацетилирования, окисления (суммарное-антипирининовый тест или по отдельным изоферментам цитохрома Р-450, например CYP2D6 — дебризохиновый тест, спартеиновый тест и т.д.). По сути, эти тесты оценивают фенотипические проявления полиморфизма генов, кодирующих ферменты биотрансформации. По нашему мнению, фенотипирование пациентов имеет следующие недостатки.

- Для проведения теста необходимо однократный приём ЛС-маркёра, при этом возможно возникновение нежелательных реакций.
- Инвазивность (необходим многократный забор крови) и неудобство для пациентов (трудность применения в амбулаторных условиях — необходимо должно находиться в клинике).

- Необходимо определять концентрацию ЛС-маркёра и (или) его метаболита в плазме крови в нескольких временных «точках».

- Тесты оценивают активность ферментов биотрансформации, которая может определяться не только генетическими особенностями пациента, но и совместно применяемыми ЛС (ингибиторами/индукторами), возрастом, полом, суточным биоритмом (активность CYP3A4 изменяется в течение суток), характером питания, курением, приёмом алкоголя и т.д. В связи с этим результаты тестов не постоянны и могут изменяться во времени.
- Тесты трудно использовать для крупных популяционных исследований и оценки этнической чувствительности к ЛС.

Этих недостатков лишены собственные фармакогенетические тесты, в основе которых лежит выявление аллельных вариантов генов системы биотрансформации и транспортеров ЛС, определяющих фармакогенетический ответ (генотипирование пациентов). Их преимущества следующие.

- Тест не требует приёма ЛС-маркёров, т.е. может прогнозировать фармакологический ответ до приёма ЛС.
- Необходимо однократный забор крови или даже другого биологического материала (соскоб с внутренней поверхности щеки, волосы) в любое время.
- Тест не требует определения в нескольких временных «точках».
- Результаты не изменяются во времени в течение всей жизни, что создаёт перспективу для создания так называемого «фармакогенетического паспорта» пациента.
- Тесты оценивают только «генетический» компонент, влияющий на фармакологический ответ.
- Тесты относительно недороги (требуется оборудование только для выполнения ППР).
- С помощью этих тестов можно проводить крупные популяционные исследования.

## 1.4. КАК ПРОВОДЯТСЯ КЛИНИКО-ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ?

Внедрению фармакогенетического теста в клиническую практику всегда предшествует серия клинико-фармакогенетических исследований. Сначала необходимо найти и доказать наличие ассоциации между носителем конкретного аллельного варианта того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом на определённое ЛС (развитие НЛР или недостаточная эффективность) [Kirchheiner J., 2005]. При изучении полиморфизма генов ферментов биотрансформации и транспорта ЛС проводят определение концентрации ЛС у групп лиц, разделённых в зависимости от носительства того или иного аллельного варианта. Как правило, это ЛС, для которых уже известно, что они являются субстратами для фермента биотрансформации или транспорта, полиморфизм гена которого изучают. На первом этапе в клинические испытания включают небольшое количество здоровых добровольцев (12–30 человек), а ЛС применяют однократно, при этом анализируют не только фармакогенетические параметры, но и, если это возможно, фармакодинамические эффекты (например, АД — для антигипертензивных ЛС, содержание глюкозы в плазме крови — для пероральных гипогликемических ЛС и т.д.). Однако если изучаемое ЛС вызывает фармакодинамические эффекты только при длительном применении (статины) или только при наличии патологии (анальгетики), то ограничиваются анализом только их фармакокинетики. Уже на этом этапе могут быть найдены различия фармакогенетических параметров (клиренс, период полувыведения, AUC и т.д.) у лиц, являющихся носителями того или иного аллельного варианта изучаемого гена, по сравнению с теми, кто его не несёт. В последующем проводят клинические испытания также с участием здоровых добровольцев, при этом ЛС принимают длительно. В этих клинических испытаниях, как правило, изучают равновесную концентрацию ЛС, регистрируют фармакодинамические эффекты, в том числе и НЛР. После этого проводят клинические испытания с участием пациентов. Их также делят в зависимости от носительства аллельных вариантов того или иного гена, и они получают ЛС в течение длительного времени. При этом иногда проводят укороченные фармакокинетические исследования ЛС (до 4–6 ч), однако чаще ограничиваются определением равновесной концентрации ЛС. В данных клинических испытаниях, наряду с НЛР, изучают и эффективность ЛС в зависимости от генотипа.

При изучении полиморфизма генов, кодирующих молекулы-мишени (рецепторы, ферменты, ионные каналы), анализируют фармакодинамические эффекты ЛС в зависимости от носительства аллельных вариантов того или иного гена сначала у здоровых добровольцев при его однократном и длительном применении, а затем у больных также при однократном и длительном применении. В этих клинических испытаниях задействовано небольшое количество участников. При изучении полиморфизма генов, продукты которых вовлечены в патогенез заболеваний, в клинические испытания включают обычно только пациентов, страдающих данными заболеваниями.

Подобного рода клинические испытания и стали основными источниками большинства данных по ассоциациям полиморфизма различных генов с изменениями фармакокинетики и фармакодинамики и, как следствие, развитием НЛР или недостаточной эффективностью ЛС.

Кроме того, одним из способов изучения ассоциаций между НЛР и аллельными вариантами является изучение их частот в группах пациентов, у которых были зарегистрированы НЛР. Например, подобное исследование проводили в Германии. Woottke и соавт. (2002), опросив 1200 немецких врачей, изучили генотип CYP2D6 у 26 пациентов с серьёзными НЛР метопролола (коллапс, асистолия, выраженная брадикардия, АВ-блокады III степени) и установили, что 38% из них были гомозиготами по функционально дефектным аллельным вариантам гена CYP2D6. Эта частота была в пять раз выше по сравнению с пациентами, у которых не наблюдали серьёзных НЛР при применении метопролола [Woottke H., 2002]. Однако количество подобного рода исследований ограничено.

Очевидно, что наиболее достоверно доказать ассоциацию между носительством аллельного варианта того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом можно только в мультицентровом клиническом испытании. Этот подход можно назвать фармакогенетикой с позиций доказательной медицины или доказательной фармакогенетики. Лишь небольшое количество подобных ассоциаций подтверждено в мультицентровых исследованиях. Кроме того, не секрет, что большинство проводимых в настоящее время мультицентровых клинических испытаний дополняются определением у пациентов аллельных вариантов различных генов. Если спонсором мультицентрового исследования являются государственные структуры, то, как правило, результаты анализа ассоциаций становятся известны широкой медицинской общественности. Однако большинство клинических испытаний финансируется крупными фармацевтическими компаниями, при этом нет гарантий, что данные по найденным ассоциациям будут опубликованы.

После выявления и доказательства ассоциации между носителем аллельного варианта того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом разрабатывают тактику фармакотерапии в зависимости от результатов фармакогенетического теста. После этого необходимо провести специальные клинические испытания, в которых сравнивались бы эффективность и безопасность ЛС при традиционном подходе и с учётом результатов фармакогенетического теста. Неблагоприятным аспектом является изучение и фармакоэкономического преимущества применения ЛС с учётом результатов фармакогенетического теста.

Следует отметить, что основные принципы проведения фармакогенетических исследований изложены в специальных рекомендациях FDA, принятых в марте 2005 г. (Guidance for industry. Pharmacogenomics data submissions, FDA).

На основании анализа результатов собственных исследований и данных литературы мы пришли к выводу, что фармакогенетическое тестирование в клинической практике в перспективе будет показано в следующих ситуациях.

- У пациентов с высоким риском развития НЛР.
- Перед назначением ЛС с узким терапевтическим диапазоном.
- Перед назначением ЛС с широким спектром НЛР.
- Перед назначением ЛС, вызывающего протромботически неблагоприятные НЛР.
- Если планируют длительное применение ЛС.

## 1.5. ПРОБЛЕМЫ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ ТЕСТОВ НА ПУТИ К КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

По нашему мнению, фармакогенетический тест можно считать пригодным для клинической практики при следующих условиях.

- Наличие выраженной ассоциации между выявляемой аллелью того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом (развитие НЛР или недостаточная эффективность).
- Выявляемую (как правило, минорную) аллель должны наблюдать в популяции с частотой не менее 1%.
- Фармакогенетический тест должен обладать высокой чувствительностью, специфичностью, предсказательной ценностью положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов.

- Должен быть хорошо разработан алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического теста: выбор ЛС, его режима дозирования, «агрессивная» тактика ведения пациента и т.д.
- Должны быть доказаны преимущества применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом: повышение эффективности, безопасности фармакотерапии, а также экономическая рентабельность.

### Разберем каждое из этих требований.

Следует отметить, что к настоящему времени для большого числа аллельных вариантов различных генов данные по подобным ассоциациям, полученные в клинических испытаниях, противоречивы или они получены только в единичных исследованиях. Так, в настоящее время проведено восемь клинических испытаний, в которых изучали влияние аллельного варианта C3435T гена MDR1, кодирующего гликопротеин Р, на фармакокинетику диклофенака. В пяти исследованиях показано, что содержание диклофенака в плазме крови выше у лиц с TT-генотипом, в двух — у лиц с CC-генотипом, и в одном исследовании не найдено ассоциации между носительством аллельного варианта C3435T и содержанием диклофенака в плазме крови [Сычёв Д.А., 2005]. Исключение составляют несколько генов ферментов биотрансформации, для которых фармакогенетические тесты уже разработаны и внедрены в клиническую практику (табл. 1-2). Кроме того, не все ассоциации между носителем аллельного варианта того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом проверены в мультицентровых клинических испытаниях. Этому есть объективные причины, такие как нерешённая проблема фирм-спонсоров в подобных исследованиях или умывленное утаивание результатов. Такие исследования, скорее, являются исключением, чем правилом. Например, в 2001 г. компания «Genaisance» начала исследование STRENGTH, целью которого было изучение влияния генетических особенностей пациентов на эффективность и безопасность статинов, что позволит выбирать наиболее эффективный и безопасный препарат для каждого больного с учётом его генотипа [Kewal J., 2002].



Таблица 1-2. Фармакогенетические тесты, используемые в клинической практике для индивидуализации фармакотерапии

| Лекарственные средства         | Показания к применению                      | Фармакогенетический тест                              | Тактика                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Трастузумаб <sup>1</sup>       | Рак молочной железы                         | Выявление экспрессии HER2 в опухоли                   | При выявлении экспрессии HER2 в опухоли показано применение трастузумаба                                                                                                                                                                            |
| Меркаптопурин <sup>1</sup>     | Лимфобластный и миелобластный лейкозы       | Выявление «медленных» аллельных вариантов гена TPMT   | При выявлении гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов показано назначение меркаптопурина в минимальной дозе (50 мг/(м <sup>2</sup> ×сут), при выявлении гомозиготного носительства — воздержаться от применения меркаптопурина |
| Тиоридазин <sup>1</sup>        | Пизофрения, маниакально-депрессивный психоз | Выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6 | Выявление «медленных» аллельных вариантов является противопоказанием для применения тиоридазина                                                                                                                                                     |
| Трициклические антидепрессанты | Депрессии                                   | Выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6 | При выявлении «медленных» аллельных вариантов необходимо начинать применение антидепрессантов с минимальных доз                                                                                                                                     |

Продолжение табл. 1-2

|                                      |                                                                  |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Атомоксетин <sup>1</sup>             | Синдром пипер-активности и нарушения внимания у детей            | Выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6 | При выявлении «медленных» аллельных вариантов, допустимо применение атомоксетина только под контролем терапевтического лекарственного мониторинга (концентрация атомоксетина в плазме крови), не допускают комбинации с пароксетинном, флуоксетинном, хинидином |
| Пергексиллина малеат <sup>2, 3</sup> | Сенотардии напряжения                                            | Выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6 | При выявлении «медленных» аллельных вариантов следует отказать от применения пергексиллина                                                                                                                                                                      |
| Варфарин                             | Профилактика и лечение тромбозов и тромбоэмболических осложнений | Выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2C9 | При выявлении гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов начинать терапию варфарином следует с дозы 2,5 мг/сут, при выявлении гомозиготного носительства — 1,25 мг/сут                                                                        |
| Суksamетония йодид                   | Миорелаксация при проведении оперативных вмешательств            | Выявление «медленных» аллельных вариантов гена ВСHE   | При выявлении «медленных» аллельных вариантов следует отказать от применения суksamетония йодида                                                                                                                                                                |

Окончание табл. 1-2

| Сульфасалазин | Ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит | Выявление «медленных» аллельных вариантов гена NAT2 | При выявлении «медленных» аллельных вариантов подерживающая доза сульфасалазина не должна превышать 1,5 г/сут |
|---------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|---------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Примечание:** <sup>1</sup> Фармакогенетический тест одобрен FDA.  
<sup>2</sup> Фармакогенетический тест применяют только в Австралии и Новой Зеландии.  
<sup>3</sup> Препарат в России не зарегистрирован.

Очевидно, что фармакогенетический тест целесообразно внедрять в клиническую практику, только если частота выявляемого аллельного варианта в популяции составляет более 1%. Однако если носительство аллельного варианта ассоциируется с опасной для жизни НЛР, то такой тест необходимо использовать, даже если частота данного аллельного варианта менее 1%. Например, частота «медленных» аллельных вариантов гена TPMT составляет 0,3%. В связи с тем, что носительство «медленных» аллельных вариантов гена TPMT ассоциируется с серьёзными поражениями костного мозга при применении меркаптопурина, выявление подобных генетических особенностей пациентов используют для индивидуализированного выбора режима дозирования данного ЛС, что значительно повышает безопасность проводимой терапии [Weinshboum R., 2002]. Однако частота аллельных вариантов может значительно отличаться в различных этнических группах. Так, фармакогенетический тест может быть клинически значимым в регионах, в которых частота выявляемого аллельного варианта в этнических группах, проживающих на данной территории, высока. При этом внедрение того же фармакогенетического теста будет менее актуальным, если частота выявляемого аллельного варианта в этнических группах, проживающих на данной территории, наоборот, низка. Например, частота «медленных» аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3, носительство которых ассоциируется с высоким риском кровотечений при приёме варфарина, в европейских этнических группах составляет 11% и 7%, а в азиатских — 0,1% и 3% соответственно [Хе Н.С., 2002]. Из этого следует, что перед внедрением в клиническую практику фармакогенетического теста в определённом регионе необходимо изучить частоту выявляемого ал-

лельного варианта в этнических группах, проживающих в нём. Подобные исследования активно проводят в различных странах и, на наш взгляд, эти исследования особенно актуальны для многонациональных государств, таких как Россия. Так, в Москве, Санкт-Петербурге, Воронеже и даже в Чукотском автономном округе проведено исследование частоты аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома Р-450 и гликопротеина Р в этнической группе русских [Кукес В.Г., 2002; Сироткина О.В., 2004; Сычёв Д.А., 2005; Saikovich E.A., 2003].

Важными характеристиками фармакогенетического теста являются значения чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительных (РРV) и отрицательного результата (NРV). При низких значениях этих показателей внедрение фармакогенетического теста окажется, скорее всего, экономически не оправданным. Кроме того, применение подобного фармакогенетического теста может привести к тому, что у пациента не будет использовано высокоэффективное ЛС, которое может оказаться у него и высоко эффективным, и безопасным, несмотря на результаты теста. Эта ситуация наиболее значима в случаях фармакотерапии злокачественных новообразований, ВИЧ-инфекции и других прогностически неблагоприятных заболеваниях [Rothstein M.A., 2003]. Значения РРV и NРV некоторых фармакогенетических тестов представлены в табл. 1-3.

**Таблица 1-3.** Предсказательные ценности положительного и отрицательного результатов некоторых фармакогенетических тестов

| Лекарственные средства         | Прогнозируемое изменение фармакологического эффекта | Фармакогенетический тест                              | РРV, % | NРV, % |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------|--------|
| Трициклические антидепрессанты | Гипотензия, ажитация, сонливость                    | Выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6 | 63     | 80     |
| Варфарин                       | Кровотечения                                        | Выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2C9 | 16     | 97     |

Продолжение табл. 1-3

| Пеницилламин | Высокая эффективность при ревматоидном артрите | Выявление нулевых аллелей гена GSTM1                | 30 | 87 |
|--------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----|----|
| Изониазид    | Полиневриты                                    | Выявление «медленных» аллельных вариантов гена NAT2 | 24 | 94 |

**Примечание:** PRV — предсказательная ценность положительного результата. NPV — предсказательная ценность отрицательного результата.

Тактика применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетических тестов разработана только для тех тестов, которые уже используются в клинической практике (см. табл. 1-2). Экономические последствия внедрения фармакогенетических тестов в клиническую практику в большинстве случаев рассчитаны лишь теоретически. Так, по подсчётам, сделанным в США, выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2C19 для прогнозирования антисекреторного эффекта ингибиторов протонного насоса и выбора их режима дозирования может сохранить примерно 5 тыс. долларов на каждые 100 протестированных пациентов из азиатских этнических групп [Wedlund P. J., 2000]. Только для двух фармакогенетических тестов продемонстрировано, что их применение приводит к снижению затрат на лечение. Это тесты, в которых выявляют «медленные» аллельные варианты гена CYP2C9, для прогнозирования кровотечений при применении варфарина и «медленные» аллельные варианты, а также функциональных аллелей гена CYP2D6 для прогнозирования НПР и эффективности трициклических антидепрессантов [Rothstein M. A., 2003]. Так, при сравнении стоимости лечения варфарином с выявлением «медленных» аллельных вариантов гена CYP2C9 и без него оказалось, что данный фармакогенетический тест позволяет снизить расходы на 4700 долларов на каждые 100 пациентов, пролеченных в течение одного года [You J. H., 2004].

Таким образом, существование ряда пока неразрешённых проблем, связанных с фармакогенетикой, является причиной того, что фармакогенетические тесты в клинической практике применяют крайне редко [Kirchheiner J., 2005]. По данным S. J. Gardiner и E. J. Begg, (2005) в Австралии и Новой Зеландии за один год проводят не больше 1000 тес-

тов. При этом наиболее часто используют определение аллельных вариантов генов TPMT (400 тестов в год) и BCNE (250 тестов в год), а определение «медленных» аллельных вариантов генов CYP2D6 и NAT2 за исследуемый год не применяли ни разу. В России фармакогенетические тесты в клинической практике также редко используют. Их иногда применяют в некоторых НИИ РАМН и крупных коммерческих медицинских центрах, хотя в России существует законодательная база для использования фармакогенетических тестов в практическом здравоохранении. Так, в приказе Минздрава № 494 от 22.10.03 «О совершенствовании деятельности врачей-клинических фармакологов» говорится о том, что в крупных ЛПУ должны быть организованы специальные лаборатории фармакогенетики, в которых будут проводить подобные исследования, результаты которых клиницисты должны использовать для персонализированного подхода к выбору ЛС и его режима дозирования ([http://www.rhamtvestnik.ru/issues/0320/documents/0320\\_17.html](http://www.rhamtvestnik.ru/issues/0320/documents/0320_17.html)). Однако в приказе нет указаний на то, какие именно фармакогенетические тесты должны быть использованы и как их следует интерпретировать. Кроме того, не указана техническая база подобной лаборатории (примерный перечень оборудования и расходных материалов), поэтому указанный приказ носит пока лишь декларативный характер.

Однако несмотря на это перспективность фармакогенетического тестирования для практического здравоохранения настолько очевидна, что это нашло свое отражение в специальных рекомендациях по этике, юридическим и социальным последствиям генетического тестирования, составленных экспертами Европейской комиссии ([http://europa.eu.int/comm/research/conferences/2004/genetic/pdf/tesompen-dations\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/research/conferences/2004/genetic/pdf/tesompen-dations_en.pdf)).

Серьёзным препятствием к внедрению фармакогенетических тестов в клиническую практику является низкий уровень компетенций в области клинической фармакогенетики у врачей и организаторов здравоохранения, о чём подробно речь пойдет в главе 9.

За последние несколько десятков лет фармакогенетика достигла серьёзных успехов. Количество фармакогенетических исследований растёт как снежный ком. В сети Интернет даже существует постоянно обновляемый ресурс, на котором собраны результаты всех проведённых фармакогенетических исследований: [www.rhamtgb.org](http://www.rhamtgb.org) [Thompson C. F., 2005]. И в настоящее время уже нет никаких сомнений в том, что внедрение фармакогенетических тестов в клиническую практику является реальным путём к персонализированной медицине, и, как следствие, к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии. Уже разработан ряд фармакогенетических тестов. Кроме того, активно ведётся раз-

работка генетических микрочипов (microarray-technology), позволяющих выявлять одновременно целые серии мутантных аллелей, ответственных за изменение фармакологического ответа. Однако темпы внедрения фармакогенетики в реальную клиническую практику нельзя признать удовлетворительными. Предстоит ещё решить ряд проблем, для того чтобы клиническая фармакогенетика стала прикладной наукой, а фармакогенетические тесты стали бы обязательными исследованиями в повседневной клинической практике.

## Глава 2

### Фармакогенетические исследования системы биотрансформации и транспортёров лекарственных средств

Благодаря достижениям молекулярной медицины последних лет представления о системе биотрансформации и транспортёров ЛС терпели значительные изменения. На сегодняшний день общепринято, что целями функционирования системы биотрансформации и транспортёров ЛС являются [Кукес В.Г., 2004]:

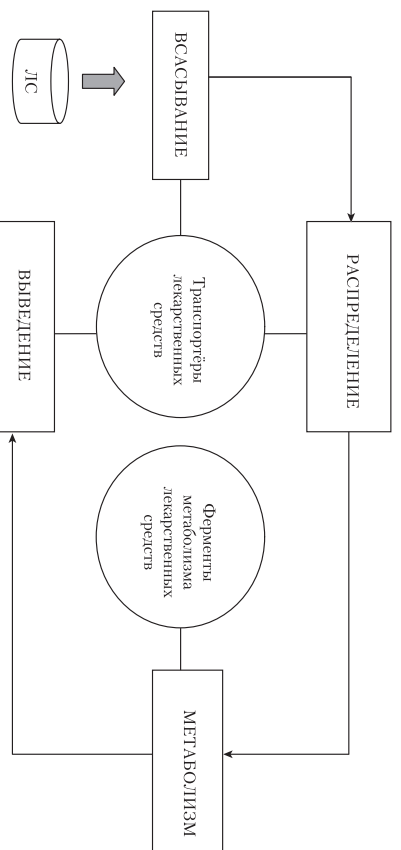
- предотвращение проникновения ЛС в организм человека (в системный кровоток, органы и ткани);
- снижение биологической (фармакологической) активности ЛС;
- снижение липофильности и повышение гидрофильности ЛС для облегчения их выведения;
- выведение ЛС из организма.

Все эти процессы осуществляются специализированными белками, являющимися участниками системы биотрансформации и транспортёров ЛС [Кукес В.Г., 2004; Середенин С.Б., 2004] (рис. 2-1):

- ферменты биотрансформации, осуществляющие реакции I и II фаз метаболизма ксенобиотиков, в том числе и ЛС;
- гликопротеин Р — транспортный белок, к основным функциям которого относят препятствие всасыванию ксенобиотиков и ЛС в кишечнике; при их попадании в организм — предотвращение проникновения через гисто-тематические барьеры, а также скорейшее выведение печеню в жёлчь и почками в мочу;
- транспортёры органических анионов и катионов, осуществляющие выведение ксенобиотиков и ЛС печеню в жёлчь и почками в мочу.

При этом «судьбы» липофильных и гидрофильных ЛС в организме значительно различаются. Ниже представлены общие схемы детоксикации или элиминации липофильных и гидрофильных ЛС.





**Рис. 2-1.** Роль участников системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств в фармакокинетических процессах

Липофильные ЛС обычно хорошо всасываются, однако, проникнув в энтероциты, они могут вновь секретироваться в просвет кишечника посредством гликопротеина Р. Всё же попав в энтероциты, а затем и в гепатоциты, липофильные ЛС подвергаются биотрансформации до гидрофильных метаболитов, которые либо попадают в системный кровоток, либо активно секретируются в жёлчь транспортерами органических анионов и катионов. Находясь в гепатоцитах, не успевшие метаболизироваться липофильные ЛС также способны активно секретироваться в жёлчь с помощью гликопротеина Р. «Обойдя» описанные процессы, липофильные ЛС могут достигнуть системного кровотока, однако их проникновение в ткани затруднено функционированием гликопротеина Р эндотелиоцитов кровеносных сосудов: ЛС, попав в эндотелиоцит, вновь секретруется посредством гликопротеина Р в просвет сосуда<sup>1</sup>. Не метаболизировавшиеся липофильные ЛС способны активно секретироваться в проксимальных почечных канальцах в мочу гликопротеином Р. Гидрофильные метаболиты ЛС легко фильтруются в почечных клубочках и, кроме того, могут активно секретироваться в проксимальных почечных канальцах в мочу транспортерами органических анионов и катионов [Kim R.B., 2002].

<sup>1</sup> Гликопротеин Р является важным компонентом гистогематических барьеров: гематоэнцефалического, гематоплацентарного, гематотестикулярного, гематотимического и т.д.

Гидрофильные ЛС плохо всасываются в кишечнике. Всё же всасавшись, гидрофильные ЛС плохо проникают через мембраны гепатоцитов путём простой диффузии, поэтому они активно транспортируются в гепатоциты транспортерами органических анионов и катионов. В гепатоцитах гидрофильные ЛС слабо метаболизируются и, как правило, в неизменённом виде могут активно секретироваться в жёлчь также транспортерами органических анионов и катионов. Однако, достигнув системного кровотока, гидрофильные ЛС плохо проникают в ткани, фильтруются в почечных клубочках и, кроме того, могут активно секретироваться в проксимальных почечных канальцах в мочу транспортерами органических анионов и катионов [Kim R.B., 2002].

Таким образом, система биотрансформации и транспортеров ЛС представляет собой дублирующие друг друга, взаимосвязанные механизмы, направленные на «борьбу» организма с ЛС.

В настоящее время выделяют следующие фазы детоксикации или элиминации ксенобиотиков, в том числе ЛС [Кукес В.Г., 2004]:

0 фаза — препятствие всасывания ксенобиотиков в кишечнике, осуществляемое гликопротеином Р;

I фаза — реакции I фазы биотрансформации, осуществляемые главным образом изоферментами цитохрома Р-450, в процессе которых ксенобиотик переходит в более гидрофильные соединения за счёт присоединения или освобождения активных функциональных групп (например, -ОН, -NH<sub>2</sub>, -SH);

II фаза — реакции II фазы биотрансформации или синтетические реакции соединения (конъюгация) ксенобиотиков и/или их метаболитов с эндотенными веществами, в результате образуются гидрофильные конъюгаты;

III фаза — активная секреция ксенобиотиков и/или их метаболитов в мочу или в жёлчь, осуществляемая гликопротеином Р, транспортерами органических анионов и катионов.

Очевидно, что именно функционирование системы биотрансформации и транспортеров и определяет фармакокинетику ЛС, а изменение фармакокинетики ЛС, а значит эффективность и безопасность ЛС, зависят от факторов, воздействующих на участников этой системы (ферменты биотрансформации и транспортеры ЛС): прежде всего это генетические факторы, а также пол, возраст, сопутствующие заболевания, совместное применение ЛС, пищевой рацион, вредные привычки (употребление алкоголя, табакокурение) и т.д. Понимание механизмов влияния этих факторов на ферменты биотрансформации и транспортеры ЛС позволяет «управлять судьбой ЛС» путём применения индивидуального режима дозирования ЛС, обеспечивая максимальную эффективность и безопасность фармакотерапии [Sweet D.H., 2001].

## 2.1. ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ I ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ

### 2.1.1. МИКРОСОМАЛЬНАЯ СИСТЕМА ОКСИДА3 СО СМЕШАННОЙ ФУНКЦИЕЙ И ЦИТОХРОМ Р-450

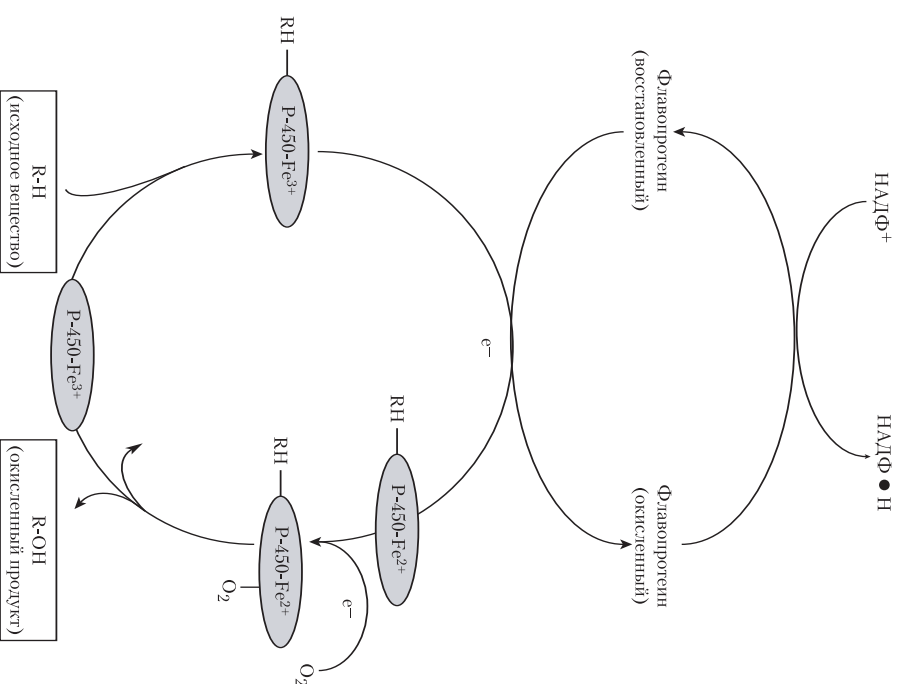
Многие ферменты, метаболизирующие ЛС, располагаются на мембранах эндоплазматического ретикулума (ЭПР) печени и других тканей. При изоляции мембран ЭПР путём томогенизации и фракционирования клетки они преобразуются в везикулы, называемые микросомами. Микросомы сохраняют большинство морфологических и функциональных характеристик интактных мембран ЭПР, включая свойство шероховатости или гладкости поверхности соответственно у шероховатого (рибосомального) и гладкого (нерибосомального) ЭПР. В то время как шероховатые микросомы в основном связаны с синтезом белка, гладкие — относительно богаты ферментами, ответственными за окислительный метаболизм лекарственных препаратов. В частности, они содержат важный класс ферментов, известных как оксидазы со смешанной функцией, или монооксигеназы. Активность этих ферментов требует присутствия как восстанавливающего агента (НАДФ-Н), так и молекулярного кислорода. При типичной реакции расходуется (восстанавливается) одна молекула кислорода на молекулу субстрата, при этом один кислородный атом включается в продукт реакции, а другой образует молекулу воды. В этом окислительно-восстановительном процессе ключевую роль играют два микросомальных фермента.

- *Флавопротеин* НАДФ-Н-цитохром Р-450-редуктаза. Один моль этого фермента содержит по одному молю флавиномононуклеотида (ФМН) и флавинаденилиндинуклеотида (ФАД). Поскольку цитохром С может служить акцептором электрона, этот фермент часто обозначают как НАДФ-цитохром С-редуктазу.

- *Гемопротеин* или цитохром Р-450 играет роль конечной оксидазы. В действительности микросомальная мембрана содержит множество форм этого гемопротенина, и эта множественность возрастает при повторном введении ксенобиотиков. Относительное изобилие цитохрома Р-450, по сравнению с редуктазой печени, делает процесс восстановления тема цитохрома Р-450 лимитирующей стадией в процессе окисления лекарств в печени.

Процесс микросомального окисления лекарств требует участия цитохрома Р-450, цитохрома Р-450-редуктазы, НАДФ-Н и молекулярного кислорода. Упрощённая схема окислительного цикла представлена

на рис. 2-2. Окисленный ( $\text{Fe}^{3+}$ ) цитохром Р-450, соединяясь с лекарственным субстратом, образует бинарный комплекс. НАДФ-Н является донором электрона для флавопротеинредуктазы, которая в свою очередь восстанавливает окисленный комплекс цитохром Р-450-лекарство. Второй электрон переходит от НАДФ-Н через ту же флавопротеинредуктазу, которая восстанавливает молекулярный кислород и формирует комплекс «активированный кислород»-цитохром Р-450-субстрат. Этот комплекс переносит «активированный» кислород на лекарственный субстрат с образованием окисленного продукта.



**Рис. 2-2.** Роль участников системы биотрансформации и транспорта лекарственных средств в фармакокинетических процессах

Цитохром Р-450, в литературе часто обозначаемый СУР, представляет собой группу ферментов, которые осуществляют не только метаболизм ЛС и других ксенобиотиков, но и участвуют в синтезе стероидных гормонов, холестерина, жёлчных кислот, простаноидов (тромбоксана А<sub>2</sub>, простациклина I<sub>2</sub>) [Кукес В.Г., 2004]. Первые цитохром Р-450 идентифицировали Klingenberg и Garfinkel в микросомах печени крысы в 1958 г. Филогенетические исследования показали, что цитохромы Р-450 появились в живых организмах около 3,5 млрд. лет назад. Цитохром Р-450 является гемопротеином, т.е. он содержит гем. Название цитохрома Р-450 связано с особыми свойствами этого гемопротеина. В восстановленной форме он связывает моноксид углерода с образованием комплекса с максимальным поглощением света при длине волны 450 нм [Lewi D.F.V., 1999]. Это свойство объясняют тем, что в теме цитохрома Р-450 железо связано не только с атомами азота четырёх лигандов, образуя порфириновое кольцо, но и имеет пятый и шестой лиганд, сверху и снизу кольца тема, представляющие собой атом азота гистидина и атом серы цистеина, входящих в состав полипептидной цепи белковой части цитохрома Р-450. Наибольшее количество цитохрома Р-450 находится в гепатоцитах. Однако цитохром Р-450 обнаруживают и в других органах: кишечнике, почках, лёгких, надпочечниках, головном мозге, коже, плаценте, миокарде [Lewi D.F.V., 1999]. Важнейшим свойством цитохрома Р-450 является способность метаболизировать практически все известные химические соединения [Арчаков А.И., 1975]. Наиболее важной реакцией при этом является гидроксилирование. Как уже указывалось, цитохромы Р-450 ещё называют монооксигеназами, так как они включают один атом кислорода в субстрат, окисляя его, а один — в воду, в отличие от диоксигеназ, которые включают оба атома кислорода в субстрат.

Цитохром Р-450 имеет множество изоформ — изоферментов, которых на данный момент выделено более 1000. Изоферменты цитохрома Р-450, по классификации Nebert (1987), принято разделять по близости (гомологии) нуклеотид/аминокислотной последовательности на семейства, а последние, в свою очередь, — на подсемейства [Nebert D.W., 1987]. Изоферменты цитохрома Р-450 с идентичностью аминокислотного состава более 40% объединены в семейства, которых выделено 36 (12 из них обнаружены у млекопитающих). Изоферменты цитохрома Р-450 с идентичностью аминокислотного состава более 55% объединены в подсемейства, которых выделено 39. Семейства цитохромов Р-450 принято обозначать римскими цифрами, подсемейства — римскими цифрами и латинской буквой. Отдельные изоферменты обозначают

следующим образом: сначала арабская цифра, обозначающая семейство, далее латинская буква, обозначающая подсемейство, в конце арабская цифра, соответствующая изоферменту [Nebert D.W., 1987]. Например, изофермент цитохрома Р-450, обозначаемый как СУР3А4, принадлежит к семейству 3, подсемейству П4А. Изоферменты цитохрома Р-450 — представители различных семейств и подсемейств — отличаются субстратной специфичностью<sup>1</sup> и регуляторами активности (ингибиторы и индукторы). Однако члены отдельных семейств, подсемейств и отдельные изоферменты цитохрома Р-450 могут иметь «перекрёстную» субстратную специфичность, а также «перекрёстные» ингибиторы и индукторы. Например, противовирусное ЛС ритонавир метаболизируется семью изоферментами (СУР1А2, СУР2А6, СУР2С9, СУР2С19, СУР2Д6, СУР2Е1, СУР3А4), принадлежащими к различным семействам и подсемействам. Циметидин одновременно является ингибитором четырёх изоферментов (СУР1А2, СУР2С9, СУР2Д6, СУР3А4) [Кукес В.Г., 2004]. На сегодняшний день известна гомология аминокислотной последовательности ряда белков человека и различных видов животных. Это крайне важна информация для выбора экспериментальных моделей для изучения активности изоферментов цитохрома Р-450 под действием различных факторов. Как видно из табл. 2-1, наибольшей гомологией к человеку по аминокислотному составу изоферментов цитохрома Р-450 обладают приматы (мартышки и обезьяны-крабеды), однако использование этих животных в качестве экспериментальных моделей дорого, поэтому большинство исследований проводят на крысах и кроликах. Изучение изоферментов цитохрома Р-450 в эксперименте на животных имеет не только научное значение, но также может быть использовано в экспертизе новых ЛС, например в качестве доклинического исследования взаимодействия ЛС на уровне биотрансформации [Lewi D.F.V., 1999]. В метаболизме ЛС принимают участие изоферменты семейств I, II и III. Наиболее важные для метаболизма ЛС и хорошо изученные изоферменты цитохрома Р-450 следующие: СУР1А1, СУР1А2, СУР2А6, СУР2В6, СУР2Д6, СУР2С9, СУР2С19, СУР2Е1, СУР3А4. Содержание различных изоферментов цитохрома Р-450 в печени человека, а также их вклад в окисление лекарственных не одинаковы (табл. 2-2) [Wood T.F., 1999]. В Приложении 1 представлены субстраты, ингибиторы и индукторы изоферментов цитохрома Р-450.

<sup>1</sup> Некоторые изоферменты цитохрома Р-450 обладают не только субстратной специфичностью, но и стереоспецифичностью. Например, СУР2С9 метаболизирует исключительно S-варфарин, в то время как R-варфарин метаболизируется СУР1А2 и СУР3А4

**Таблица 2-1.** Томология по аминокислотной последовательности  
изоферментов цитохрома Р-450 между человеком и различными  
видами животных

| Изофермент | Человек,<br>% | Обезьяна-<br>крабоед, % | Мартишка,<br>% | Собака,<br>% | Кролик,<br>% | Хомяк,<br>% | Крыса,<br>% | Мышь,<br>% |
|------------|---------------|-------------------------|----------------|--------------|--------------|-------------|-------------|------------|
| CYP1A1     | 100           | 94                      | —              | 82           | 77           | 77          | 79          | 80         |
| CYP1A2     | 100           | —                       | 86             | 82           | 78           | 73          | 75          | 73         |
| CYP2C9     | 100           | 92                      | 79             | 68           | 76           | 80          | 74          | —          |
| CYP2D6     | 100           | —                       | 90             | —            | —            | 73          | 78          | 70         |
| CYP2E1     | 100           | 94                      | 89             | —            | 79           | 78          | 80          | 77         |
| CYP3A4     | 100           | 93                      | 87             | 77           | 74           | 68          | 71          | 76         |

Примечание. Прочерк — нет данных.

**Таблица 2-2.** Содержание изоферментов цитохрома Р-450 в печени человека и  
их вклад в окисление лекарственных средств [Lewis et al., 1999]

| Изофермент | Содержание в печени, % | Вклад в окисление ЛС, % |
|------------|------------------------|-------------------------|
| CYP1A1     | Менее 1                | 2,5                     |
| CYP1A2     | 13                     | 8,2                     |
| CYP1B1     | Менее 1                | Не известен             |
| CYP2A6     | 4                      | 2,5                     |
| CYP2B6     | Менее 1                | 3,4                     |
| CYP2C9     | 18                     | 15,8                    |
| CYP2C19    | 1                      | 8,3                     |
| CYP2D6     | 2,5                    | 18,8                    |
| CYP2E1     | 7                      | 4,1                     |
| CYP3A4     | 28                     | 34,1                    |

Каждый изофермент цитохрома Р-450 кодируется определённым геном. Гены изоферментов цитохрома Р-450 находятся в разных хромосомах и занимают в них разные локусы. Локализация генов изоферментов цитохрома Р-450, участвующих в метаболизме ЛС, представлена в табл. 2-3. [Rothstein M.A., 2003]. Сейчас известно 53 гена изоферментов цитохрома Р-450 и 24 псевдогена. Псевдогенами называют дефектные гены, экспрессия которых не приводит к образованию функционирующего белка. Псевдогены являются так называемыми реликтовыми генами, образовавшимися в процессе эволюции в результате дубликации основного гена и утратившие свою функцию [Rothstein M.A., 2003].

**Таблица 2-3.** Локализация генов изоферментов цитохрома Р-450, участвующих в биотрансформации лекарственных препаратов

| Изофермент | Локус        |
|------------|--------------|
| CYP1A1     | 15q22–q24    |
| CYP1A2     | 15q22–qter   |
| CYP1B1     | 2q22–q22     |
| CYP2A6     | 19q13.2      |
| CYP2B6     | 19q13.2      |
| CYP2C8     | 10q24.1      |
| CYP2C9     | 10q24.1–24.3 |
| CYP2C18    | 10q24.1–24.3 |
| CYP2C19    | 10q24.1–24.3 |
| CYP2D6     | 22q13.1      |
| CYP2E1     | 10q24.3–qter |
| CYP3A4     | 7q22.1       |

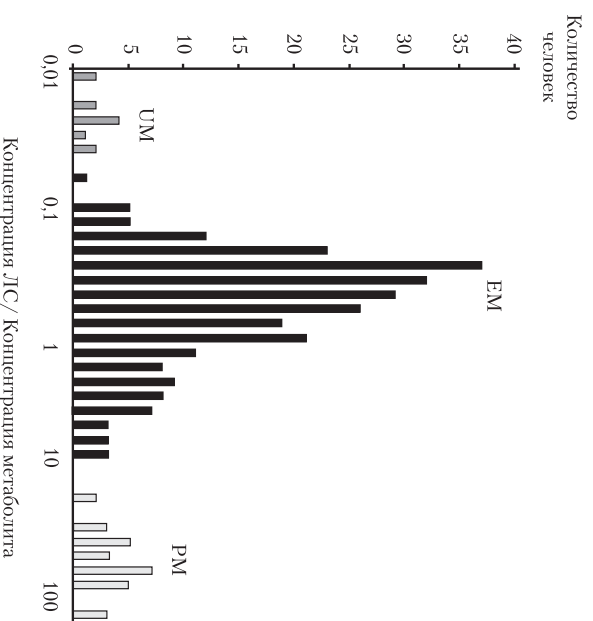
Межиндивидуальные различия в скорости метаболизма ЛС, которую можно оценить по отношению концентрации ЛС-субстрата к концентрации его метаболита в плазме крови или в моче (так называемое метаболическое отношение), позволяют выделить группы индивидуумов, различающиеся по активности того или иного изофермента метаболизма (рис. 2-3) [Середенин С.Б., 2004; Кукес В.Г., 2004].

- «Экстенсивные» метаболизаторы (extensive metabolism, EM) — лица с нормальной скоростью метаболизма определённых ЛС, как правило, гомозиготы по «дикой» аллели гена соответствующего фермента. К «экстенсивным» метаболизаторам принадлежит большинство населения.
- «Медленные» метаболизаторы (poor metabolism, PM) — лица со сниженной скоростью метаболизма определённых ЛС, как правило, гомозиготы (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозиготы (при аутосомно-доминантном типе наследования) по «медленной» аллели гена соответствующего фермента. У этих индивидуумов происходит синтез «дефектного» фермента либо вообще отсутствует синтез фермента метаболизма, результатом чего является снижение ферментативной активности или даже её отсутствие. У этой категории лиц регистрируют высокие значения отношения концентрации ЛС к концентрации его метаболита (см. рис. 2-3). При этом у «медленных» метаболизаторов



ЛС накапливается в организме в высоких концентрациях, что приводит к появлению выраженных НЛР, вплоть до интоксикации. В связи с этим для «медленных» метаболитов должен быть осуществлён тщательный подбор дозы ЛС: доза должна быть меньшей, чем для «активных» метаболитов.

• «Сверхактивные» или «быстрые» метаболитов (*ultraextensive metabolism*, УМ) — лица с повышенной скоростью метаболизма определенных ЛС, как правило, гомозиготы (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозиготы (при аутосомно-доминантном типе наследования) по «быстрой» аллели гена соответствующего фермента или, что наблюдают чаще, несущие копии функциональных аллелей. У этой категории лиц регистрируют низкие значения отношения концентрации ЛС к концентрации его метаболита (см. рис. 2-3). Следствием этого является недостаточная для достижения терапевтического эффекта концентрация ЛС в крови. Для «сверхактивных» метаболитов доза ЛС должна быть выше, чем для «активных» метаболитов.



**Рис. 2-3.** Распределение индивидуальных по скорости метаболизма, оцененной по отношению концентрации лекарственного средства в плазме крови к концентрации его метаболита. УМ — «быстрые» метаболитов; ЭМ — «экстенсивные» метаболитов; РМ — «медленные» метаболитов. Объяснение в тексте

При этом в случае если существует генетический полиморфизм того или иного фермента биотрансформации, распределение индивидуальных по скорости метаболизма ЛС-субстратов данного фермента приобретает бимодальный, если имеются два типа метаболитов, или тримодальный характер, если имеются три типа метаболитов (см. рис. 2-3).

Распространённость генотипов «медленных» и «быстрых» метаболитов по отдельным ферментам метаболизма ЛС в различных популяциях (этнических группах) представлена в табл. 2-4 и 2-5. Подборного рода исследования весьма актуальны, так как могут обуславливать целесообразность внедрения методов генотипирования по ферментам метаболизма ЛС в регионах, в которых проживают определённые этнические группы.

### Семейство цитохрома P-450 CYP1

До сих пор не известны эндогенные субстраты для изоферментов семейства CYP1. Они метаболизируют ксенобиотики — некоторые ЛС и полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) — основные компоненты табачного дыма и продукты сжигания органического топлива. Отличительной особенностью изоферментов семейства CYP1 является их способность индуцироваться под действием ПАУ, в том числе диоксина и 2,3,7,8-тетрахлордибензо-p-диоксина (TCDD), поэтому семейство CYP1 в литературе называют цитохромом индуцибельным ПАУ, диоксин-индуцибельным цитохромом, TCDD-индуцибельным цитохромом. В организме человека семейства CYP1 представлено двумя подсемействами: 1A и 1B. В состав подсемейства 1A входят изоферменты 1A1 и 1A2. В состав подсемейства 1B входит изофермент 1B1.

• *Изофермент цитохрома P-450 1A1 (CYP1A1)* обнаружен в основном в лёгких, в меньшей степени — в лимфоцитах и плаценте. CYP1A1 не участвует в метаболизме ЛС, однако в лёгких он активно метаболизирует ПАУ. При этом некоторые ПАУ, например бензпирен, нитрозамин, превращаются в канцерогенные соединения, способные вызвать развитие злокачественных новообразований, в первую очередь — рака лёгких. Этот процесс получил название «биоактивации канцерогенов». Как и другие цитохромы семейства CYP1, CYP1A1 индуцируется ПАУ. При этом изучен механизм индукции CYP1A1 ПАУ. ПАУ, проникнув в клетку, соединяются с Ah-рецептором, который является белком из класса регуляторов транскрипции. Образующий комплекс ПАУ-Ah-рецептор проникает в ядро посредством другого белка ARNT и стимулирует экспрессию гена CYP1A1, связываясь со специфическим «диоксин-чувствительным» участком (сайтом) гена. Таким

**Таблица 2-4.** Распространённость генотипов «медленных» и «быстрых» метаболизаторов по отдельным ферментам метаболизма в различных популяциях

| Фермент метаболизма | Примеры ЛС-субстратов ферментов метаболизма                                                | Фенотип                    | Популяция (этническая группа)                                                                                                                                                                          | Частота, %                                                                          |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| CYP2D6              | $\beta$ -Адреноблокаторы, анти-депрессанты, нейролептики, транквилизаторы                  | «Медленные» метаболизаторы | Белое население США<br>Афроамериканцы<br>Коренное население Северной Америки<br>Арабы<br>Китайцы<br>Европейцы<br>Словаки<br>Японцы<br>Ганьцы<br>Нигерийцы<br>Египтяне<br>Гренландцы<br>Жители Гонконга | 6<br>2<br>1–4<br>1<br>0,7–1<br>5–10<br>4<br>0<br>0–7,1<br>0–8,1<br>1,4<br>3,2<br>20 |
|                     |                                                                                            | «Быстрые» метаболизаторы   | Европейцы<br>Испанцы<br>Скандинавы                                                                                                                                                                     | 5–7<br>7<br>1,5                                                                     |
| CYP2C9              | Варфарин, фенитоин, пероральные гипогликемические средства (производные сульфонилмочевины) | «Медленные» метаболизаторы | Белое население США<br>Афроамериканцы<br>Китайцы<br>Европейцы                                                                                                                                          | 0,06<br>0,05<br>0,026<br>1–3                                                        |

Продолжение табл. 2-4

|                                |                                                                                                            |                            |                                                                                                                                                                                        |                                                                          |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| CYP2C19                        | Антиконвульсанты (вальпроевая кислота, барбитураты), ингибиторы протонного насоса (омепразол, лансопразол) | «Медленные» метаболизаторы | Белое население США<br>Коренное население Северной Америки<br>Европейцы<br>Азиатское население                                                                                         | 4<br>23<br>2-5<br>15–20                                                  |
| Дигидропиримидин дегидрогеназа | Фторурацил                                                                                                 | «Медленные» метаболизаторы | Японцы                                                                                                                                                                                 | 0,01                                                                     |
| N-ацетилтрансфераза            | Изониазид, гидралазин, прокаинамид, сульфаниламиды (ацетиляторы)                                           | «Медленные» метаболизаторы | Белое население США<br>Афроамериканцы<br>Коренное население Северной Америки<br>Европейцы<br>Монголоиды<br>Эскимосы<br>Японцы<br>Китайцы<br>Индусы<br>Московская популяция<br>Египтяне | 60<br>60<br>20<br>50–58,6<br>10-15<br>10,5<br>12<br>22<br>59<br>46<br>90 |
| Тиопурин S-метилтрансфераза    | Меркаптопурин, тиогуанин, азатиоприн                                                                       | «Медленные» метаболизаторы | Афроамериканцы<br>Европейцы                                                                                                                                                            | 4,6<br>3,7                                                               |

**Таблица 2-5.** Распространённость генотипов «медленных» и «быстрых» метаболизаторов по отдельным ферментам метаболизма лекарственных средств в России и у русского населения Эстонии

| Фермент метаболизма | Примеры ЛС-субстратов ферментов метаболизма                                                                                                                      | Фенотип                                  | Этническая группа                                                                                                  | Число наблюдений               | Частота,                    |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| CYP2D6              | β-Адреноблокаторы, анти-депрессанты, нейролептики, транквилизаторы                                                                                               | «Медленные» метаболизаторы               | Русские (Воронеж)<br>Русские (Эстония)<br>Русские (Западная Сибирь)<br>Ненцы (Западная Сибирь)<br>Русские (Москва) | 290<br>218<br>96<br>102<br>150 | 5,9<br>7,8<br>7<br>3<br>4,2 |
|                     |                                                                                                                                                                  | «Быстрые» метаболизаторы                 | Русские (Воронеж)                                                                                                  | 290                            | 3,4                         |
| CYP2C9              | Варфарин, фенитоин, пероральные гипогликемические средства (производные сульфонилмочевины)                                                                       | «Медленные» метаболизаторы               | Русские (Воронеж)                                                                                                  | 290                            | 5                           |
| CYP2C19             | Антиконвульсанты (вальпроевая кислота, барбитураты), ингибиторы протонного насоса (омепразол, лансопразол)<br>Изониазид, гидралазин, прокаинамид, сульфаниламиды | «Медленные» метаболизаторы               | Русские (Воронеж)<br>Русские (Эстония)                                                                             | 290<br>218                     | 2,1<br>2,3                  |
|                     |                                                                                                                                                                  | «Медленные» метаболизаторы (ацетиляторы) | Русские (Воронеж)                                                                                                  | 290                            | 58                          |

образом, у курящих людей индукция CYP1A1 осуществляется наиболее интенсивно, что приводит к биоактивации канцерогенов. Именно этим объясняется высокий риск возникновения рака лёгких у курильщиков.

◆ Ген CYP1A1 имеет ряд аллельных вариантов. Наиболее клинически значимыми из них считают CYP1A1\*2B и CYP1A1\*2C, которые являются результатом замен в нуклеотидных последовательностях. При этом образуется белок CYP1A1.2, в котором в 462-м положении изолейцин заменён на валин, отличающийся высокой индуцибельностью по отношению к ПАУ. Носители аллельных вариантов CYP1A1\*2B и CYP1A1\*2C примерно в семь раз чаще заболевают раком лёгких, чем индивиды, не имеющие этих мутаций [Koult et al., 1982]. Это явление в литературе получило название MspI-полиморфизм. По данным того же автора, распространённость аллельных вариантов CYP1A1\*2B и CYP1A1\*2C составляет до 10% среди европейского населения.

● *Изофермент цитохрома P-450 1A2 (CYP1A2)* обнаруживают в основном в печени. В отличие от цитохрома CYP1A1, CYP1A2 метаболизирует не только ПАУ, но и некоторые ЛС, такие как теofilлин, кофеин и т.д. В качестве «маркерных субстратов» для фенотипирования CYP1A2 используют фенацетин, кофеин и феназон. При этом фенацетин подвергается О-деметилированию, кофеин — 3-деметилированию, а феназон — 4-гидроксигированию. Оценка клиренса кофеина является важным диагностическим тестом для определения функционального состояния печени. Поскольку главным метаболизирующим ферментом кофеина является CYP1A2, по сути в этом тесте определяют активность этого изофермента. Пациент получает внутрь кофеин, меченный радиоактивным изотопом углерода C<sup>13</sup> (C<sup>13</sup>-кофеин), после этого выдыхаемый пациентом воздух собирают в течение 1 часа и анализируют. По соотношению в выдыхаемом воздухе C<sup>13</sup>O<sub>2</sub> к C<sup>12</sup>O<sub>2</sub> (измеряют с помощью масспектрометрии) определяют клиренс кофеина. Существует и другая модификация этого теста, при которой методом жидкостной высокоэффективной хроматографии определяют концентрацию кофеина и его метаболитов в плазме крови, моче и слюне, взятых натощак. В этом случае определённый вклад в метаболизм кофеина вносят цитохромы CYP3A4 и CYP2D6. Оценка клиренса кофеина — надёжный тест для определения функционального состояния печени при её выраженном поражении (пирроз печени). Однако тест недостаточно чувстви-

телен при умеренном поражении печени. На результат теста влияют курение (индукция CYP1A2), возраст, совместное применение ЛС, изменяющих активность изоферментов цитохрома P-450 (ингибиторов или индукторов).

◆ На сегодняшний день клиническое значение продемонстрировано только для двух алельных вариантов G-2964A и G-3113A, носительство которых приводит к снижению активности CYP1A2. Так, У. Обаре и соавт. (2003) показали, что клиренс теофиллина у больных бронхиальной астмой достоверно меньше у носителей алельного варианта G-2964A, чей генотип был G/A ( $0,029 \pm 0,001$  л/ч/кг) или A/A ( $0,029 \pm 0,002$  л/ч/кг) по сравнению с больными с генотипом G/G ( $0,034 \pm 0,001$  л/ч/кг) ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  соответственно). Авторы связывают данный феномен с замедлением метаболизма теофиллина. Причём у гомозиготных и гетерозиготных носителей алельного варианта 2964 (G/A), в отличие от гомозиготных носителей «дикой» алели, не отмечают корреляции между возрастом и клиренсом теофиллина. Оказывается, клиренс теофиллина у курильщиков увеличивается, только если они являются гомозиготами по «дикой» алели, в то время как у гомозиготных и гетерозиготных носителей алельного варианта G-2964A курение не вызвало ускорение клиренса теофиллина. Этот феномен связан с тем, что в условиях генетически детерминированного снижения активности CYP1A2, ПАУ табачного дыма не способны индуцировать этот изофермент. В тоже время у носителей алельного варианта G-3113A было обнаружено замедление метаболизма кофеина у здоровых добровольцев-китайцев [Chen X. et al., 2005].

### Подсемейство цитохрома P-450 CYP2A

Из изоферментов подсемейства CYP2A наиболее важную роль в метаболизме ЛС играет изофермент цитохрома P-450 2A6 (CYP2A6). Одним свойством изоферментов подсемейства CYP2A является их способность к индукции под действием фенобарбитала, поэтому второе название подсемейства CYP2A — фенобарбитал-индуцибельный цитохром.

- *Изофермент цитохрома P-450 2A6 (CYP2A6)* обнаруживают в основном в печени. CYP2A6 метаболизирует небольшое число ЛС: превращение никотина в котинин, а также котинина — в 3-гидроксикотинин; 7-гидроксилирование кумарина; 7-гидроксилирование циклофосфамида; вносит определённый вклад в ме-

таболизм ритонавира, парацетамола, валпроевой кислоты. CYP2A6 принимает участие в биоактивации компонентов табачного дыма нитрозаминов — канцерогенов, вызывающих рак лёгких. CYP2A6 способствует биоактивации мощных мутагенов 6-амино(х)рилена и 2-амино-3-метилмидзао(4,5-й)кванолина. Ген CYP2A6 имеет ряд алельных вариантов (табл. 2-6). Rianeza и соавт. (1998) показали, что носительство так называемых «нулевых» алелей (CYP2A6\*4A, CYP2A6\*4B, CYP2A6\*4C, CYP2A6\*4D), т.е. отсутствие гена CYP2A6 и как следствие отсутствие самого CYP2A6 (см. табл. 2-6), ассоциируется с гораздо меньшим риском возникновения рака лёгких. Кроме того, носители «нулевых» алелей почти в два раза реже становятся злостными курильщиками. Причём это относится не только к гомозиготам, но и к гетерозиготам по «нулевым» алелям. Снижение риска развития рака лёгких, скорее всего, связано с угнетением процесса биоактивации нитрозаминов табачного дыма у носителей «нулевых» алелей гена CYP2A6. Уменьшение риска пристрастия к курению у носителей «нулевых» алелей гена CYP2A6 авторы объясняют нарушением у них метаболизма никотина. Заслуживает внимание и алельный вариант CYP2A6\*2, который представляет собой замену в нуклеотидной последовательности в 479-м положении тимидинового нуклеотида на адениновый. Результатом этого является замена в аминокислотной последовательности CYP2A6 в 160-м положении лейцина на тистидин (см. табл. 2-6), при этом образуется неактивный белок. Femandez-Salguero и соавт. (1995) приволят данные о распространённости этого алельного варианта: среди финнов гомозиготы — 15%, гетерозиготы — 0%; среди афроамериканцев гомозиготы — 0%, гетерозиготы — 2,5%; среди японского населения гомозиготы — 20%, гетерозиготы — 28%; среди населения Тайваня гомозиготы — 11%, гетерозиготы — 6%. У гомозигот по алельному варианту CYP2A6\*2, по данным Nádidi и соавт. (1997), кумарин не подвергается 7-гидроксилированию. Следовательно, у таких индивидуальных метаболизм кумарина замедлен. Применение у них кумарина в стандартных дозах может привести к серьёзным геморрагическим и гепатотоксическим осложнениям, поэтому гомозиготам по алели CYP2A6\*2 необходимо назначать кумарин в гораздо меньшей дозе. Это подтверждено в работе, выполненной М.Э. Буриан на кафедре клинической фармакологии ММА им. И.М. Сеченова, в которой было изучено влияние генетического полиморфизма CYP2A6 на развитие гепатотоксического действия кума-



рина у 218 больных хронической венозной недостаточностью. Было показано, что из 99 пациентов с генотипом CYP2A6\*1/CYP2A6\*1 гепатотоксическая реакция развивалась у троих, в то время как из четырёх пациентов с генотипом CYP2A6\*1/CYP2A6\*3 гепатотоксичность кумарина наблюдали у троих. Был выявлен один пациент с генотипом CYP2A6\*2/CYP2A6\*2, и именно у него был отмечен наиболее тяжёлый «кумариновый» гепатит. Таким образом, установлено, что у пациентов, несущих аллельные варианты CYP2A6\*2 или CYP2A6\*3, при лечении кумарином поражение печени развивалось в 16,5 раз чаще, чем у пациентов с генетически неизменным вариантом гена.

### Подсемейство цитохрома P450 CYP2B

Из изоферментов подсемейства CYP2B наиболее важную роль в метаболизме ЛС играет изофермент CYP2B6. Общим свойством изоферментов подсемейства CYP2B является их способность к индукции под действием фенobarбитала.

- *Изофермент цитохрома P-450 2B6 (CYP2B6) участвует в метаболизме небольшого числа ЛС (циклофосфамид, тамоксифен, S-метадон, бупропион, эфавиренц), в основном он метаболизирует ксенобиотики. Маркерным субстратом для CYP2B6 является антиконвульсант S-мефенитон, при этом CYP2B6 подвергает S-мефенитон N-деметилированию, определяемым метаболитом которого является N-деметилмефенитон. CYP2B6 принимает участие в метаболизме эндогенных стероидов: он катализировать 16- $\alpha$ -16- $\beta$ -гидроксилирование тестостерона. В работе S. Stettin и соавт. (2005) была предпринята попытка выявить влияние носительства «медленного» аллельного варианта CYP2A6\*6 на эффективность метадона у больных с опиоидной зависимостью. Авторами было показано, что у лиц, несущих аллельный вариант CYP2B6\*6, максимальная концентрация метадона была выше по сравнению с лицами, не несущими данный аллельный вариант. Причём это происходило главным образом за счёт S-метадона, в то время как максимальная концентрация R-метадона, который и обладает опиоидной активностью, не зависела от носительства аллельного варианта CYP2B6\*6. Поэтому закономерно, что авторам не удалось обнаружить различий в эффективности метадона у лиц с различным генотипом по CYP2B6. Ещё одно фармакогенетическое исследование CYP2B6 проведено Z. Desta и соавт. (2005), в котором авторы показали, что в микросомах печени 99 человек у носителей «медленных» аллельных вариантов гена*

Таблица 2-6. Аллельные варианты гена CYP2A6

| Аллель    | Белок    | Изменения в ДНК              | Второе название | Изменение аминокислотной последовательности | Активность цитохрома |                |
|-----------|----------|------------------------------|-----------------|---------------------------------------------|----------------------|----------------|
|           |          |                              |                 |                                             | <i>In vitro</i>      | <i>In vivo</i> |
| CYP2A6*1A | CYP2A6.1 | Нет                          | —               | —                                           | Норма                | Норма          |
| CYP2A6*1B | CYP2A6.1 | Конверсия в 3'-конец региона | —               | Отсутствие белка                            | —                    | —              |
| CYP2A6*2  | CYP2A6.2 | 479T→A                       | v1              | Leu160His                                   | Нет активности       | Нет активности |
| CYP2A6*3  | CYP2A6.3 | CYP2A6/CYP2A7 гидрид         | v2              | —                                           | ?                    | ?              |
| CYP2A6*4A | —        | CYP2A6 делеция гена          | CYP2A6del       | Отсутствие белка                            | Нет активности       | —              |
| CYP2A6*4B | —        | CYP2A6 делеция гена          | D-тип           | Отсутствие белка                            | Нет активности       | —              |
| CYP2A6*4C | —        | CYP2A6 делеция гена          | E-тип           | Отсутствие белка                            | Нет активности       | —              |
| CYP2A6*4D | —        | CYP2A6 делеция гена          | —               | Отсутствие белка                            | Нет активности       | —              |
| CYP2A6*5  | CYP2A6.5 | 1436G→T                      | —               | Gly479Val                                   | Нет активности       | Нет активности |

**Примечание.** Прочерк — нет данных.

СУР2В6 (СУР2В6\*2, СУР2В6\*4, СУР2В6\*5, СУР2В6\*6) скорость метаболизма противовирусного ЛС эфавиренца снижена (на 32–45%), по сравнению с лицами, не несущими таких вариантов. Авторы полагают, что этот феномен может иметь клиническое значение при проведении антиретровирусной терапии у больных с ВИЧ-инфекцией с использованием эфавиренца. Это нашло подтверждение в исследовании DW Наас и соавт. (2004), в котором было показано, что носительство генотипа ТТ по полиморфному маркеру G516T гена СУР2В6 приводит не только к снижению клиренса эфавиренца, но и к повышению риска развития НЛР ЦНС.

### Подсемейство цитохрома Р-450 СУР1С

Из всех изоферментов подсемейства цитохрома СУР1С наиболее важную роль в метаболизме ЛС играют изоферменты цитохрома Р-450 2С8, 2С9, 2С19. Общим свойством цитохромов подсемейства СУР1С является 4-гидроксилазная активность по отношению к противораждо-рожному ЛС мефентину, который является маркерным субстратом изоферментов подсемейства СУР1С. В связи с этим второе название изоферментов подсемейства СУР1С — мефентин-4-гидроксилаза.

- *Изофермент цитохрома Р-450 2С8 (СУР2С8)* принимает участие в метаболизме целого ряда ЛС (НПВС, статины и т.д.), являясь для многих из них «альтернативным» путём биотрансформации. Однако для таких препаратов, как пероральный типогликемический препарат ретеглинид и цитостатик паклитаксел, СУР2С8 является основным ферментом метаболизма. СУР2С8 катализирует реакцию 6- $\alpha$ -гидроксилирования паклитаксела. Маркерным субстратом СУР2С8 является цитостатик паклитаксел, при этом он подвергается 6-гидроксилированию. Клиническое значение имеют аллельные варианты СУР2С8\*2 и СУР2С8\*3 (табл. 2-7). Следует отметить, что данные, полученные в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, о влиянии носительства этих аллельных вариантов на активность СУР2С8 противоречивы. Так, Відстур и соавт. (2003) продемонстрировали, что АУС и максимальная концентрация ретеглинида были достоверно ниже у здоровых добровольцев гомозиготных и гетерозиготных носителей аллельного варианта СУР2С8\*3, однако это не сопровождалось изменением концентрации глюкозы в плазме крови. В тоже время в предыдущих исследованиях *in vitro* Dai и соавт. (2001) и Souaya и соавт. (2001) на «рекомбинантных» микросомах печени показано, что носительство аллельного варианта СУР2С8\*3 приводило к за-

медлению 6-гидроксилирования паклитаксела. M.W. Нуска (2005) не обнаружил различий и в фармакокинетике другого перорального типогликемического ЛС розиглитазона в зависимости от носительства аллельных вариантов СУР2С8\*2 и СУР2С8\*3. Есть данные, что носительство аллельного варианта СУР2С9\*3 сопровождается снижением клиренса НПВС ибупрофена, лишь частично метаболизирующийся СУР2С8 [Gaëa-Martin E. et al., 2004]. Кроме того, японские авторы описали случай радиомиолиза при применении цевастатина (снят с регистрации FDA 2002 г.) у носителя нового «медленного» аллельного варианта СУР2С8\*5 [Shikawa S. et al., 2004]. Таким образом, необходимо проводить больше исследований для уточнения клинического значения аллельных вариантов СУР2С8\*2 и СУР2С8\*3.

- *Изофермент цитохрома Р-450 2С9 (СУР2С9)* обнаруживаются в основном в печени. СУР2С9 отсутствует в фетальной печени. Этот изофермент начинает появляться в печени через 1 месяц после рождения, и его активность не меняется в течение всей жизни [Woolf T.F., 1999]. СУР2С9 метаболизировал ряд ЛС. СУР2С9 является главным ферментом метаболизма многих НПВС, в том числе селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, ингибиторов ангиотензиновых рецепторов (лозартана и ирбесартана), пероральных типогликемических ЛС (производных сульфонилмочевин), фенитоина, непрямым антикоагулянтам (варфарина<sup>1</sup>, аценокумарола<sup>2</sup>), флувастатина<sup>3</sup> и т.д. Следует отметить, что СУР2С9 имеет «стереоселективность» и метаболизировать, что в основном S-варфарин и S-аценокумарол, в то время как R-варфарин и R-аценокумарол метаболизироваться другими изоферментами цитохрома Р-450 (СУР1А2, СУР3А4) [Woolf T.F., 1999]. Индуктором СУР2С9 является рифампицин, барбитураты. Следует отметить, что практически все сульфаниламидные пре-

<sup>1</sup> Варфарин представляет собой рацематическую смесь изомеров: S-варфарина и R-варфарина. Следует отметить, что большей антикоагулянтной активностью обладает S-варфарин.

<sup>2</sup> Аценокумарол также представляет собой рацематическую смесь изомеров: S-аценокумарола и R-аценокумарола. Однако, в отличие от варфарина, эти два изомера обладают одинаковой антикоагулянтной активностью.

<sup>3</sup> Флувастатин — единственное ЛС из группы типогликемических препаратов, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизирующееся не СУР3А4, а СУР2С9. При этом СУР2С9 метаболизировал оба изомера флувастатина: активный (+)-3R,5S энантиомер и неактивный (–)-3S,5R энантиомер.

Таблица 2-7. Аллельные варианты гена CYP2C8

| Аллель   | Белок    | Изменения<br>в ДНК | Изменение<br>аминокислотной<br>последовательности | Активность цитохрома   |                         |
|----------|----------|--------------------|---------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|
|          |          |                    |                                                   | <i>In vitro</i>        | <i>In vivo</i>          |
| CYP2C8*1 | CYP2C8.1 | Нет                | —                                                 | Норма                  | Норма                   |
| CYP2C8*2 | CYP2C8.2 | 805A→T             | Ile269Phe                                         | Снижение<br>активности | Повышение<br>активности |
| CYP2C8*3 | CYP2C8.3 | 792C G<br>1196A G  | Arg139Lys<br>Lys399Arg                            | Снижение<br>активности | Повышение<br>активности |

Примечание. Прочерк — нет данных.

параты ингибируют CYP2C9. Однако специфическим ингибито-  
ром CYP2C9 является сульфafenазол. Есть данные, что экстракт  
эхинацеи пурпурной ингибирует CYP2C9 в исследованиях  
*in vitro* и *in vivo*. Есть сообщение о том, что гидролизованный  
экстракт сои за счёт содержащихся в нём изофлавонов ингибиру-  
ет *in vitro* CYP2C9. Совместное применение ЛС-субстратов  
CYP2C9 с его ингибиторами приводит к угнетению метаболизма  
субстратов, следствием чего может быть возникновение Н/ПР  
субстратов CYP2C9, вплоть до интоксикации. Например, совме-  
стное применение варфарина (субстрат CYP2C9) с сульфанила-  
мидными препаратами (ингибиторы CYP2C9) приводит к усиле-  
нию антикоагулянтного эффекта варфарина [Liphotz, 1975], по-  
этому при сочетании варфарина с сульфаниламидами рекомендо-  
уют строгий контроль МНО (по крайней мере 1–2 раза в неделю).  
CYP2C9 обладает генетическим полиморфизмом. В настоящее  
время наиболее хорошо изученными одонуклеотидными поли-  
морфизмами гена CYP2C9 являются «медленные» аллельные ва-  
рианты CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 (табл. 2-8). У носителей аллель-  
ных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 отмечают снижение ак-  
тивности CYP2C9, что приводит к снижению скорости биотранс-  
формации ЛС, метаболизирующихся данным изоферментом, и к  
повышению их концентрации в плазме крови. Вследствие этого  
гетерозиготы CYP2C9\*1/\*2, CYP2C9\*1/\*3 и гомозиготы  
CYP2C9\*2/\*2, CYP2C9\*3/\*3, CYP2C9\*2/\*3 являются «медлен-  
ными» метаболизаторами по CYP2C9. Так, именно у этой катего-  
рии пациентов носительство перечисленных аллельных вариан-  
тов гена CYP2C9 наиболее часто отмечают Н/ПР при применении  
ЛС, метаболизирующихся CYP2C9, таких как непрямые антико-  
агулянты, НПВС, пероральные гипогликемические ЛС (произ-  
водные сульфонилмочевины). Так, некоторые авторы показали,  
что у здоровых добровольцев с генотипами CYP2C9\*1/  
CYP2C9\*2 и CYP2C9\*1/CYP2C9\*3 замедлен метаболизм таких  
пероральных гипогликемических ЛС, как глибенкламид, тобог-  
тамид, натеглинид, глимеипирид. Это проявляется снижением  
клиренса и увеличением площади под фармакокинетической  
кривой данных ЛС, что приводит к повышению риска развития  
гипогликемии [Lee et al., 2002; Kitchshneier J et al., 2004]. Есть дан-  
ные о влиянии полиморфизма гена CYP2C9 на фармакокинетику  
флувастатина [Kitchshneier et al., 2003]. Vothfelde и соавт. (2004)  
показали, что у носителей аллельных вариантов CYP2C9\*2 и  
CYP2C9\*3 происходит снижение клиренса торсемиды, что сопро-

- воздается более интенсивным калий-, натрий- и хлорурезом. Выявленные ассоциации между носительством аллельных вариантов гена CYP2C9 и изменениями фармакологического ответа на различные ЛС представлены в табл. 2-9. Очевидно, что для повышения безопасности терапии пациентам, являющимся «медленными» метаболизаторами по CYP2C9, необходимо либо выбрать ЛС, в метаболизме которого не принимает участие CYP2C9, либо назначить меньшую дозу ЛС-субстрата CYP2C9.
- *Изофермент цитохрома P-450 2C18 (CYP2C18)* обнаруживают в основном в печени. CYP2C18 отсутствует в фетальной печени. Этот изофермент начинает появляться в печени через 1 месяц после рождения, и его активность не меняется в течение всей жизни. Субстраты и ингибиторы. CYP2C18 вносит определенный вклад в метаболизм таких ЛС, как naproxen, omeprazole, piroxicam, propofol, retinoic acid, warfarin.
  - *Изофермент цитохрома P-450 2C19 (CYP2C19)* является основным ферментом метаболизма ингибиторов протонного насоса. При этом метаболизм отдельных ЛС из группы ингибиторов протонного насоса имеет свои особенности. Так, omeprazole имеет два пути метаболизма.
  - ◆ Под действием CYP2C19 omeprazole превращается в гидрокси-omeprazole, который затем под действием CYP3A4 переходит в omeprazole hydroxysulfone.
  - ◆ Под действием CYP3A4 omeprazole превращается в сульфид и сульфен omeprazole, которые затем под действием CYP2C19 переходят в omeprazole hydroxysulfone.
  - Таким образом, вне зависимости от пути биотрансформации конечным метаболитом omeprazole является omeprazole hydroxysulfone. Однако следует отметить, что эти пути метаболизма характерны прежде всего для R-изомера omeprazole, в то время как S-изомер гораздо в меньшей степени подвергается биотрансформации. Понимание этого феномена позволило создать препарат эзоприазол, представляющий собой S-изомер omeprazole, на фармакокинетику которого в меньшей степени влияют ингибиторы и индукторы CYP2C19, а также генетический полиморфизм этого изофермента. Метаболизм дансоприазола идентичен метаболизму omeprazole. Рабепразол метаболизируется CYP2C19 до диметил-рабепразола и CYP3A4 — до рабепразола сульфена.
  - ◆ CYP2C19 участвует в метаболизме тамоксифена, фенитона, тиклопидина, некоторых психотропных ЛС, таких как трипик-лические антидепрессанты, диазепам, некоторые барбитураты.

Таблица 2-8. Аллельные варианты гена CYP2C9

| Аллель   | Белок    | Изменения в ДНК                                       | Изменение аминокислотной последовательности | Активность цитохрома |                     |
|----------|----------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------|---------------------|
|          |          |                                                       |                                             | <i>In vitro</i>      | <i>In vivo</i>      |
| CYP2C9*1 | CYP2C9.1 | Нет                                                   | —                                           | Норма                | Норма               |
| CYP2C9*2 | CYP2C9.2 | 430C T                                                | Arg144Cys                                   | Снижение активности  | Снижение активности |
| CYP2C9*3 | CYP2C9.3 | 1075A C                                               | Ile359Leu                                   | Снижение активности  | Снижение активности |
| CYP2C9*5 | CYP2C9.5 | 1080C G                                               | Asp360Glu                                   | —                    | Снижение активности |
| CYP2C9*6 | CYP2C9.6 | 818 делеция А, что приводит к сдвигу рамки считывания | Синтез «укороченного» белка                 | —                    | Снижение активности |

Примечание. Прочерк — нет данных.



◆ Для СУР2С19 характерен генетический полиморфизм. «Медленные» метаболизаторы по СУР2С19 являются носителями «медленных» аллельных вариантов, представленных в табл. 2-10. Распространённость генотипа «медленных» метаболизаторов по СУР2С19 среди европейского населения составляет 2–5%, среди азиатского населения — 15–20%. Применение у «медленных» метаболизаторов по СУР2С19 препаратов-субстратов СУР2С19 приводит к более частому возникновению НЛР, в особенности при применении ЛС с узкой терапевтической широтой, таких как трициклические антидепрессанты, диазепам, некоторые барбитураты (мефобарбитал, тексобарбитал). У «медленных» метаболизаторов введение противомаларийного препарата прокванила оказывается неэффективным, поскольку он превращается в активную форму при участии СУР2С19. Ропакс и соавт. (1991) указывают на более высокий риск развития злокачественных новообразований головы и шеи у «медленных» метаболизаторов по СУР2С19. В тоже время van Schaik и соавт. (2005) показали, что при применении тамоксифена у больных раком молочной железы длительность периода ремиссии заболевания была больше у носителей «медленных» аллельных вариантов гена СУР2С19. I. Ieiri и соавт. (2005) продемонстрировали более выраженный антиагрегантный эффект при применении тиклопидина у «медленных» метаболизаторов по СУР2С19, однако различий в фармакокинетики препарата найдено не было.

Таблица 2-9. Ассоциации между носительством аллельных вариантов гена СУР2С9 и изменениями фармакологического ответа

| Аллельные варианты                                 | Изменение активности фермента                                | Лекарственные средства           | Изменение фармакологического ответа |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| «Медленные» аллельные варианты: СУР2С9*2, СУР2С9*3 | Снижение активности изофермента цитохрома Р-450 2С9 (СУР2С9) | Непрямые антикоагулянты          | Кровотечения                        |
|                                                    |                                                              | НПВС                             | Желудочно-кишечные кровотечения     |
|                                                    |                                                              | Пероральные гипогликемические ЛС | Гипогликемия                        |

Продолжение табл. 2-9

|  |            |                                                                                |
|--|------------|--------------------------------------------------------------------------------|
|  | Лозартан   | Ослабление гипотензивного действия                                             |
|  | Ирбесартан | Усиление гипотензивного действия                                               |
|  | Торсемид   | Увеличение экскреции калия, натрия, хлора. Угнетение экскреции мочевой кислоты |

◆ Однако наибольшее количество исследований посвящено влиянию полиморфизма гена СУР2С19 на фармакокинетику и фармакодинамику блокаторов ингибиторов протонного насоса. Фармакокинетические исследования здоровых добровольцев показали, что площадь под фармакокинетической кривой, значения максимальной концентрации омега-3, лансопризола и рабепразола достоверно выше у гетерозигот и особенно гомозигот по «медленным» аллельным вариантам гена СУР2С19. Кроме того, обнаружено, что более выраженное подавление желудочной секреции при применении омега-3, лансопризола, рабепразола наблюдали у больных язвенной болезнью и рефлюкс-эзофагитом, являющихся гетерозиготами и гомозиготами по «медленным» аллельным вариантам СУР2С19. Однако частота НЛР ингибиторов протонного насоса не зависит от генотипа по СУР2С19. Имеющиеся данные позволяют предположить, что для достижения «целевого» подавления желудочной секреции у гетерозигот и гомозигот по «медленным» аллельным вариантам гена СУР2С19 необходимы меньшие дозы ингибиторов протонного насоса.

◆ В 2006 г. был обнаружен аллельный вариант СУР2С19\*17 (С-806Т и С-3402Т), носительство которого выражается ускорением метаболизма ЛС-субстратов СУР2С19, т.е. является «быстрым» аллельным вариантом. Его частота у шведов и эфиопов составляет 18%, а у китайцев — 4% [Sim S.C. et al., 2006].

Таблица 2-10. Аллельные варианты гена CYP2C19

| Аллель     | Белок      | Изменения<br>в ДНК                                | Второе<br>название | Изменение<br>аминокислотной<br>последовательности | Активность цитохрома |                   |
|------------|------------|---------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------|----------------------|-------------------|
|            |            |                                                   |                    |                                                   | <i>In vitro</i>      | <i>In vivo</i>    |
| CYP2C19*1A | CYP2C19.1A | Нет                                               | wt1                | —                                                 | Норма                | Норма             |
| CYP2C19*1B | CYP2C19.1B | 99C→T;<br>991A→G                                  | wt2                | Ile331Val                                         | Норма                | —                 |
| CYP2C19*2A | —          | 99C→T;<br>681G→A;<br>990C→T;<br>991A→G            | m1; m1A            | Отсутствие белка                                  | Нет<br>активности    | —                 |
| CYP2C19*2B | —          | 99C→T;<br>276G→C;<br>681G→A;<br>990C→T;<br>991A→G | m2                 | Отсутствие белка                                  | Нет<br>активности    | —                 |
| CYP2C19*4  | —          | 1A→G;<br>99C→T,<br>991A→G                         | m3                 | Отсутствие белка                                  | Нет<br>активности    | —                 |
| CYP2C19*5A | CYP2C19.5A | 1297C→T                                           | m4                 | Arg433Trp                                         | Нет<br>активности    | Нет<br>активности |
| CYP2C19*5B | CYP2C19.5B | 99C T;<br>991A G;<br>1297C T                      |                    | Ile331Val;<br>Arg433Trp                           | Нет<br>активности    | Нет<br>активности |

Продолжение табл. 2-10

|           |           |                             |    |           |                   |                   |
|-----------|-----------|-----------------------------|----|-----------|-------------------|-------------------|
| CYP2C19*6 | CYP2C19.6 | 99C→T;<br>395G→A;<br>991A→G | m5 | Ile331Val | Нет<br>активности | Нет<br>активности |
| CYP2C19*8 | CYP2C19.8 | 358T→C                      | —  | Trp120Arg | Нет<br>активности | Нет<br>активности |

**Примечание.** Прочерк — нет данных.

### Подсемейство цитохрома Р-450 СУР1PD

Подсемейство цитохрома Р-450 СУР1PD включает один изофермент — 2D6.

- Изофермент цитохрома Р-450 2D6 (СУР2D6) локализован в основном в печени. СУР2D6 метаболизирует около 20% всех известных ЛС, в том числе нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы, β-адреноблокаторы. В частности, общепризнано, что СУР2D6 является главным ферментом биотрансформации и трициклического антидепрессанта амитриптилина. Однако было продемонстрировано, что незначительная часть амитриптилина метаболизируется и другими изоферментами цитохрома Р-450 (СУР2C19, СУР2C9, СУР3A4) до неактивных метаболитов. Одним из основных путей биотрансформации амитриптилина является его окисление до неактивного метаболита 10-гидроксиамитриптилина именно под действием СУР2D6. Кроме того, амитриптилин метаболизируется под действием СУР2D6 до активного метаболита норитриптилина, который в свою очередь превращается в 10-гидроксиноритриптилин главным образом под действием СУР2D6 и в меньшей степени — под действием СУР2C19 и СУР3A4 [Muirbu G.M., 2003]. Общая схема биотрансформации амитриптилина представлена на рис. 2-4.

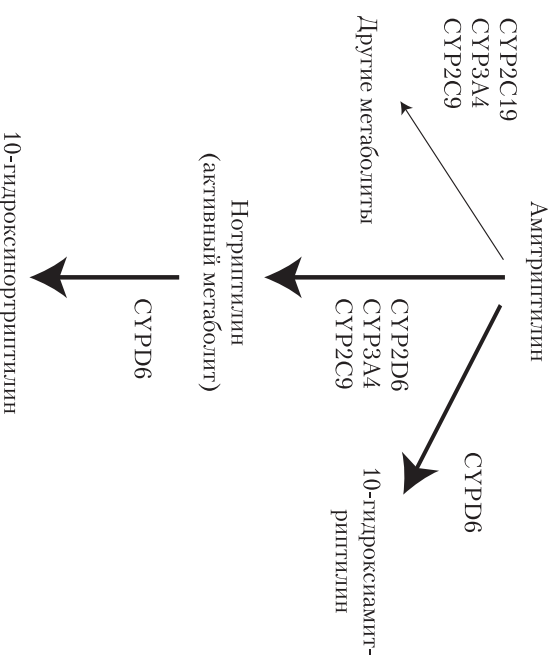


Рис. 2-4. Метаболизм амитриптилина

- ◆ Маркерными субстратами, используемыми для фенотипирования цитохрома 2D6, являются дебризохин, декстрометорфан и спартеин. СУР2D6, в отличие от других изоферментов цитохрома Р-450, не имеет индукторов.

- ◆ Ген СУР2D6 обладает полиморфизмом. Еще в 1977 г. Iddle и Maibach обратили внимание на различие гипотензивного эффекта у больных артериальной гипертензией, применявших дебризохин — препарат из группы α-адреноблокаторов. Тогда же было сформулировано предположение о различии в скорости метаболизма (гидроксилирования) дебризохина у разных индивидумов. У «медленных» метаболизаторов дебризохина гипотензивный эффект этого препарата был наиболее выражен. Позднее было показано, что у «медленных» метаболизаторов дебризохина замедлен метаболизм и некоторых других ЛС, в том числе фенаcetина, норитриптилина, фенормина, спартеина, энкаинаида, пропранолола, гуаноксана, амитриптилина.

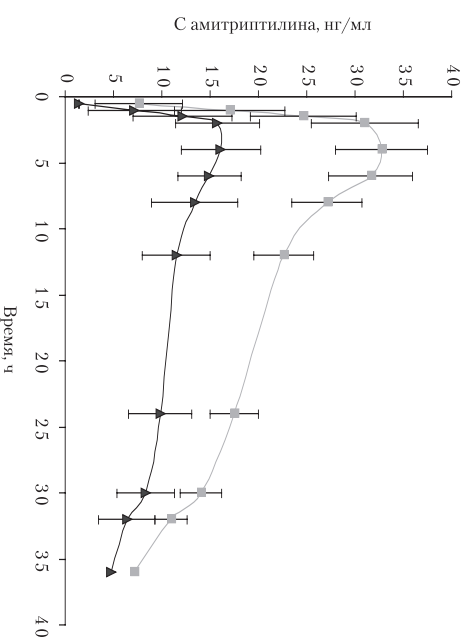
- ◆ Дальнейшие исследования показали, что «медленные» метаболизаторы по СУР2D6 являются носителями (какгомозиготы, так и гетерозиготы) функционально дефектных аллельных вариантов гена СУР2D6. Результатом этих вариантов являются: отсутствие синтеза СУР2D6 (аллельный вариант СУР2D6\*5), синтез неактивного белка (аллельные варианты СУР2D6\*3, СУР2D6\*4, СУР2D6\*6, СУР2D6\*7, СУР2D6\*8, СУР2D6\*11, СУР2D6\*12, СУР2D6\*14, СУР2D6\*15, СУР2D6\*19, СУР2D6\*20) или синтез дефектного белка со сниженной активностью (варианты СУР2D6\*9, СУР2D6\*10, СУР2D6\*17, СУР2D6\*18, СУР2D6\*36). С каждым годом растет количество найденных аллельных вариантов гена СУР2D6, носительство которых приводит к изменению активности СУР2D6. Однако еще Sahepa (1994) указывал на то, что 95% всех «медленных» метаболизаторов по СУР2D6 являются носителями вариантов СУР2D6\*3, СУР2D6\*4, СУР2D6\*5, остальные варианты наблюдают гораздо реже (приложение 2). Так, нами были выявлены различия в фармакокинетике амитриптилина у лиц с тенотипом СУР2D6\*1/\*1 и у носителей аллельного варианта СУР2D6\*4 (генотипы СУР2D6\*1/\*4 и СУР2D6\*4/\*4) выявляют вполне закономерно (рис. 2-5). Нами показано, что у носителей аллельного варианта СУР2D6\*4 (лица с тенотипами СУР2D6\*1/\*4 и СУР2D6\*4/\*4, n=10) по сравнению с лицами, не несущими данный аллельный вариант (лица с тенотипом СУР2D6\*1/\*1, n=37), отмечают более высокие значения AUC,

$C_{\max}$  и  $t_{\max}$  ( $553 \pm 43$  нг\*ч/мл по сравнению с  $364 \pm 130$  нг\*ч/мл,  $p=0,05$ ,  $33,4 \pm 6,0$  нг/мл по сравнению с  $16,8 \pm 6,5$  нг/мл,  $p<0,05$ ,  $6,6 \pm 1,3$  ч по сравнению с  $3,5 \pm 1,8$  ч,  $p<0,05$ )<sup>1</sup>. Причины этих различий, по-видимому, можно объяснить именно генетически детерминированным уменьшением скорости биотрансформации амитриптилина под действием СУР2D6, активность которого снижена у носителей аллельного варианта СУР2D6\*4. Наши данные согласуются с результатами многих исследований, одним из которых является работа А. Kosku и соавт. (2005). В этой работе авторы исследовали влияние полиморфизма гена СУР2D6 на концентрацию амитриптилина в крови безрецептурной артерии лиц, погибших от отравления амитриптилином. Авторы показали, что именно у носителей аллельных вариантов СУР2D6\*3, СУР2D6\*4, СУР2D6\*5 были обнаружены наиболее высокие концентрации амитриптилина. Клиническими последствиями различий в фармакокинетике амитриптилина в зависимости от генотипа по СУР2D6 может стать повышение риска развития НЛР амитриптилина при его длительном применении у носителей аллельного варианта СУР2D6\*4. И действительно, Рац и соавт. (2004) показали, что частота аллельного варианта СУР2D6\*4 среди пациентов, у которых наблюдались НЛР трициклических антидепрессантов (типотензия, седативный эффект, тремор, кардиотоксичность), была почти в три раза выше (20%) по сравнению с пациентами, у которых терапия этими препаратами протекала без осложнений (7%).

- ◆ Аналогичное влияние генетического полиморфизма СУР2D6 было выявлено и на фармакокинетику и фармакодинамику нейролептиков: продемонстрировано наличие ассоциаций между носительством некоторых аллельных вариантов гена СУР2D6 и развитием индуцированных нейролептиками экстрапирамидных нарушений [Ohmori O. et al., 1998].

◆ Однако носительство «медленных» аллельных вариантов гена СУР2D6 может сопровождаться не только увеличением риска НЛР при применении ЛС, метаболизирующихся данным изоферментом. В случае если ЛС является пролекарством, а активный метаболит образуется именно под действием СУР2D6, у носителей «медленных» аллельных вариантов эффективность

препарата будет низкая. Так, у носителей «медленных» аллельных вариантов гена СУР2D6 менее выражен анальгетический эффект кодеина. Этот феномен объясняется снижением О-деметилирования кодеина, при котором образуется морфин. Обезболивающее действие трамادола также обусловлено активным метаболитом О-деметилтрамadolом, образующимся под действием СУР2D6. У носителей «медленных» аллельных вариантов гена СУР2D6 образование О-деметилтрамалола значительно снижено, что может привести к недостаточному анальгезирующему эффекту, по аналогии с кодеином. Так, Stamer и соавт. (2003), изучив анальгезирующий эффект трамалола у 300 пациентов, перенесших операции на брюшной полости, выявили, что гомозиготы по «медленным» аллельным вариантам гена СУР2D6 не «отвечали» на терапию трамadolом в два раза чаще, чем пациенты, не несущие данных аллелей (46,7% против 21,6% соответственно,  $p=0,005$ ).



**Рис. 2-5.** Фармакокинетические кривые амитриптилина в группе добровольцев с генотипом СУР2D6\*1/\*1 (треугольники) и объединённой группе добровольцев с генотипами СУР2D6\*1/\*4 и СУР2D6\*4/\*4 (квадратики)

- ◆ Аналогичное влияние генетического полиморфизма СУР2D6 было выявлено и на фармакокинетику и фармакодинамику нейролептиков: продемонстрировано наличие ассоциаций между носительством некоторых аллельных вариантов гена СУР2D6 и развитием индуцированных нейролептиками экстрапирамидных нарушений [Ohmori O. et al., 1998].

<sup>1</sup> Концентрацию амитриптилина определяли в лаборатории фармакокинетики Института клинической фармакологии НИЦ ЭСМП Росздравнадзора (зав. д.ф.н., проф. Раме-нская Г.В.)



Однако носительство «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6 может сопровождаться не только увеличением риска НЛР при применении ЛС, метаболизирующихся данным изоферментом. В случае если ЛС является пролекарством, а активный метаболит образуется именно под действием CYP2D6, у носителей «медленных» аллельных вариантов эффективность препарата будет низкая. Так, у носителей «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6 менее выражен анальгетический эффект кодеина. Этот феномен объясняется снижением О-деметилирования кодеина, при котором образуется морфин. Обезболивающее действие трамадола также обусловлено активным метаболитом О-деметилтрамаолом, образующимся под действием CYP2D6. У носителей «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6 образование О-деметилтрамадола значительно снижено, что может привести к недостаточному анальгезирующему эффекту, по аналогии с кодеином. Так, Stamen и соавт. (2003), изучив анальгезирующий эффект трамадола у 300 пациентов, перенёсших операции на брюшной полости, выявили, что гомозиготы по «медленным» аллельным вариантам гена CYP2D6 не «отвечали» на терапию трамаолом в два раза чаще, чем пациенты, не несущие данных аллелей (46,7% против 21,6% соответственно,  $p=0,005$ ).

В последнее время большое внимание в литературе уделяют варианту CYP2D6\*10, который практически не наблюдается у европейцев, однако частота встречаемости этого варианта в азиатских популяциях высока. Например, в Малайзии 43% населения являются носителями аллельного варианта CYP2D6\*10. Есть данные, что у носителей CYP2D6\*10 (как гомозигот, так и гетерозигот) замедлен метаболизм метопролола, мекелетина, нейролептиков. При этом носительство варианта CYP2D6\*10 не влияет на метаболизм других субстратов CYP2D6, таких как трамадол, галоперидол, кломипрамин.

В настоящее время проведено большое количество исследований, посвящённых влиянию генетического полиморфизма CYP2D6 на фармакокинетику и фармакодинамику  $\beta$ -адреноблокаторов (см. ниже), результаты которых могут иметь большое клиническое значение для индивидуализации фармакотерапии этой группой ЛС.

Выявленные ассоциации между носительством аллельных вариантов гена CYP2D6 и изменениями фармакологического ответа на различные ЛС представлены в табл. 2-10. Следует отме-

тить, что в настоящее время определение функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 уже используются для выбора доз трициклических антидепрессантов и нейролептиков.

Таблица 2-10. Ассоциации между носительством аллельных вариантов гена CYP2D6 и изменениями фармакологического ответа

| Аллельные варианты                                                                                                         | Изменение активности фермента                                | Лекарственные средства                              | Изменение фармакологического ответа                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| «Медленные» аллельные варианты: CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, CYP2D6*6, CYP2D6*7, CYP2D6*8, CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*41 | Снижение активности изофермента цитохрома P-450 2D6 (CYP2D6) | Метопролол                                          | Бронхоспазм, гипотензия, брадикардия, АВ-блокада, асистолия          |
|                                                                                                                            |                                                              | Тимолол (внутриглазное применение)                  | Системные нежелательные реакции: брадикардия, гипотензия, АВ-блокада |
|                                                                                                                            |                                                              | Дилтиазем                                           | Брадикардия                                                          |
|                                                                                                                            |                                                              | Флекаинид                                           | Желудочковые тахикардии                                              |
|                                                                                                                            |                                                              | Пронафенон                                          | Нейротоксичность, бронхоспазм                                        |
|                                                                                                                            |                                                              | Фенформин                                           | Молочнокислый ацидоз                                                 |
|                                                                                                                            |                                                              | Тиоридазин                                          | Желудочковая тахикардия по типу «пируэт»                             |
|                                                                                                                            |                                                              | Нортритилин и другие трициклические антидепрессанты | Гипотензия, агитация, сонливость                                     |
|                                                                                                                            |                                                              | Флувоксамин                                         | Гастроинтестинальные нежелательные реакции                           |
|                                                                                                                            |                                                              | Галоперидол                                         | Экстрапирамидные расстройства                                        |
|                                                                                                                            |                                                              | Дексфенфлурамин*                                    | Тошнота, рвота, головная боль                                        |
|                                                                                                                            |                                                              | Симвастатин                                         | Повышение активности трансаминаз, миалгии                            |
|                                                                                                                            |                                                              | Перексилина малеат* Метоклопрамид                   | Гепатотоксичность Экстрапирамидные расстройства                      |

Продолжение табл. 2-10

|                                                                          |                                                                             |                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                          | 3,4-метилендиокси-<br>метамфетамин<br>(экстази)                             | Повышение токсичности:<br>нейротоксичность, генертер-<br>мии, гиперпролактинемии<br>и т.д. |
|                                                                          | Блокаторы<br>H <sub>1</sub> -рецепторов                                     | Сонливость                                                                                 |
|                                                                          | Прокарнамид                                                                 | Снижение риска развития<br>волчаночноподобного<br>синдрома                                 |
|                                                                          | Трамадол                                                                    | Недостаточное аналгетичес-<br>кое действие                                                 |
|                                                                          | Коден                                                                       | Недостаточное аналгетичес-<br>кое действие                                                 |
|                                                                          | Аринипразол                                                                 | Высокая эффективность при<br>эпилепсии (снижение эпи-<br>лептической активности<br>по ЭЭГ) |
|                                                                          | Донепизил                                                                   | Высокая эффективность при<br>болезни Альцгеймера                                           |
| Копии функ-<br>циональных<br>аллелей<br>СУР2D6*1,<br>СУР2D6*2<br>(СУР2D6 | Миртазапин                                                                  | Липотензия                                                                                 |
|                                                                          | Трициклические<br>антидепрессанты                                           | Отсутствие антидепрессив-<br>ного действия                                                 |
|                                                                          | Антидепрессанты из<br>группы ингибиторов<br>обратного захвата<br>серотонина | Отсутствие антидепрессив-<br>ного действия                                                 |
|                                                                          | Симвастатин                                                                 | Отсутствие типопипидеми-<br>ческого действия                                               |
|                                                                          | Ондансетрон                                                                 | Отсутствие противорвотного<br>действия                                                     |

Примечание: \* — препарат в России не зарегистрирован.

Подсемейство цитохрома Р-450 СУР1Е

Из изоферментов подсемейства цитохрома 1Е наиболее важную роль в метаболизме ЛС играет изофермент цитохрома Р-450 2Е1. Общим свойством изоферментов подсемейства СУР1Е является их спо-собность к индукции под влиянием этанола, поэтому второе название подсемейства СУР1Е — этанол-индуцибельный цитохром.

• *Изофермент цитохрома Р-450 2Е1 (СУР2Е1)* локализован в пе-чени взрослых. Цитохром 2Е1 составляет около 7% от всех изо-ферментов цитохрома Р-450. Субстратами СУР2Е1 является небольшое число ЛС, а также некоторые другие ксенобиотики: этанол, нитрозаминны, «небольшие» ароматические углеводоро-ды типа бензола и ангиллина, алифатические хлоруглеводороды. СУР2Е1 катализирует превращение дансона в гидроксигамини-дансон, N1- и N7-деметилирование кофеина, дегалогенизацию хлорфторуглеводородов и средств для ингаляционного наркоза (галотан) и некоторые другие реакции. СУР2Е1 вместе с СУР1А2 катализирует важную реакцию превращения парацета-мола в N-ацетилбензохинонимин, обладающий мощным гепато-токсическим действием. Есть данные об участии цитохрома СУР2Е1 в атерогенезе. Так, известно, что СУР2Е1 является на-иболее важным изоферментом цитохрома Р-450, окисляющим холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). В окис-лении ЛПНП также принимают участие цитохромы и другие изоферменты цитохрома Р-450, а также 15-липооксигеназа, НАДФ-Н-оксидазы. При этом продуктами окисления являются 7α-гидроксихолестерол, 7β-гидроксихолестерол, 5β-6β-эпокси-холестерол, 5α-6β-эпоксихолестерол, 7-кетохолестерол, 26-гид-роксихолестерол. Процесс окисления ЛПНП происходит в эн-дотелиоцитах, гладкой мускулатуре кровеносных сосудов, мак-рофагах. Окисленные ЛПНП стимулируют формирование пе-нистых клеток, что способствует образованию атеросклероти-ческих бляшек.

Подсемейство цитохрома Р-450 СУР3А

Подсемейство цитохрома Р-450 СУР3А включает четыре изо-фермента: 3А3, 3А4, 3А5 и 3А7. Цитохромы подсемейства 3А составляют 30% от всех изоферментов цитохрома Р-450 в печени и 70% всех изоферментов стенки ЖКТ. При этом в печени преимущественно ло-кализован изофермент 3А4 (СУР3А4), в стенке желудка и кишечни-ка — изоферменты 3А3 (СУР3А3) и 3А5 (СУР3А5). Изофермент 3А7 (СУР3А7) определяют только в фетальной печени. Из подсемейства 3А наиболее важную роль в метаболизме ЛС играет изофермент СУР3А4.

• *Изофермент цитохрома Р-450 3А4 (СУР3А4)* метаболизирует около 60% всех известных ЛС, в том числе блокаторы медленных кальциевых каналов, макролидные антибиотики, некоторые ан-тиаритмики, статины (ловастатин, симвастатин, аторвастатин),

клопидогрел<sup>1</sup> и т.д. CYP3A4 катализирует реакцию 6-β-гидроксилирования эндогенных стероидов, в том числе тестостерона, прогестерона, кортизола. Маркёрными субстратами для определения активности CYP3A4 являются дапсон, эритромицин, нифедипин, лидокаин, тестостерон, кортизол.

◆ Метаболизм лидокаина протекает в гепатоцитах, где через оксидативное N-деэтилирование CYP3A4 образуется моноэтиллипинксилдид (MEGX) (рис. 1-8).

◆ Определение активности CYP3A4 по метаболиту лидокаина MEGX является наиболее чувствительным и специфичным тестом, который характеризует функциональное состояние печени при острых и хронических процессах в ней, а также при синдроме системного воспалительного ответа (сепсисе). При циррозе печени концентрация MEGX коррелирует с прогнозом заболевания.

◆ В литературе имеются данные о внутрипечерной вариабельности метаболизма ЛС CYP3A4. Однако молекулярные подтверждения генетического полиморфизма CYP3A4 стали появляться только в последнее время. Так, A. Lemoir и соавт. (1996) описали случай интоксикации препаратом такролимус (субстрат CYP3A4) у больного после пересадки печени, в клетках которой не определялась активность CYP3A4. Только после обработки клеток пересаженной печени глюкокортикоидами (индукторы CYP3A4) появляется возможность определить активность CYP3A4. Существует предположение о том, что причиной вариабельности метаболизма CYP3A4 является нарушение экспрессии факторов транскрипции гена CYP3A4. Генетические исследования позволили идентифицировать несколько мутаций в промоторной зоне гена CYP3A4. Rebbeck (1998) показал, что при лечении больных лейкозом, носителей аллельного варианта CYP3A4\*1B (CYP3A4-V), эритрофилотоксическим (ингибитором топонизомеразы II типа) реже отмечался вторичный цитостатик-индуцированный рак. Есть данные о том, что у носителей аллельных вариантов A290G, CYP3A4\*4 замедлен метаболизм некоторых статинов, что сопровождается более выраженным типоллипидемическим действием (см. ниже). По данным Le Meur и соавт. (2006), для больных после пересадки почки, являющихся томоэпитотами по аллельному варианту

CYP3A4\*3, подобранная доза иммуносупрессанта сакролимуса, под контролем его концентрации в плазме крови, была ниже по сравнению с лицами, не являющимися таковыми. Авторы связывают это с тем, что у томоэпитот по аллельному варианту CYP3A4\*3 определяются низкие значения клиренса сакролимуса за счёт угнетения его метаболизма. Выявленные ассоциации между носительством аллельных вариантов гена CYP3A4 и изменениями фармакологического ответа на различные ЛС представлены в табл. 2-11.

Таблица 2-11. Ассоциации между носительством аллельных вариантов гена CYP3A4 и изменениями фармакологического ответа

| Аллельные варианты                              | Изменение активности фермента                       | Лекарственные средства    | Изменение фармакологического ответа                   |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------|
| «Медленные» аллельные варианты: A290G, CYP3A4*4 | Снижение активности изофермента цитохрома P-450 3A4 | Аторвастатин, симвастатин | Усиление типоллипидемического действия                |
| CYP3A4*3                                        | (CYP3A4)                                            | Сакролимус                | Требуется низкая доза у больных с пересаженной почкой |
| CYP3A4*1B                                       |                                                     | Фентанил                  | Интоксикация при применении фентанила                 |
|                                                 |                                                     | Доцетаксел                | Миселотосичность                                      |
| IV S10+G12A                                     | Увеличение экспрессии гена CYP3A4 (?)               | Клопидогрел               | Усиление антиагрегантного действия                    |

◆ У 130 больных и 36 здоровых добровольцев нами изучалась ассоциация двух полиморфных аллелей CYP3A4\*1B и CYP3A4\*2 с изменениями биотрансформации субстрата CYP3A4 нифедипина. Было установлено, что все исследуемые оказались томоэпитотами по «дикой» аллели CYP3A4\*1. Однако при определении концентрации нифедипина и его метаболита в плазме крови после приёма препарата в одинаковых дозах разброс значений оказался значительным. Так, при приёме здоровыми добровольцами препаратов нифедипина различных производителей в оди-

<sup>1</sup> Клопидогрел является пролекарством, под действием CYP3A4 он превращается в активный метаболит, который, обладая антиагрегантным действием.

наковой дозе разброс значений у одного и того же лица составлял до 51%, а внутригрупповой разброс — до 70%. Наши данные согласуются с результатами исследования Гарсиа–Матин и соавт. (2002), которые из 96 здоровых добровольцев выделили группу из 18 человек, относившихся к «медленным» метаболизаторам по фармакокинетике лекстрометорфана (один из маркерных субстратов СУР3А4) и его метаболита. Однако из 18 человек один оказался гетерозиготным носителем полиморфного аллели СУР3А4\*1В и один — гомозиготным носителем данной аллели. Ни одного носителя аллелей СУР3А4\*2, СУР3А4\*4, СУР3А4\*5, СУР3А4\*6, СУР3А4\*8, СУР3А4\*11, СУР3А4\*12, СУР3А4\*13 найдено не было. Таким образом, на сегодняшний день данные о влиянии генетического полиморфизма СУР3А4 на фармакокинетику ЛС противоречивы.

- *Изофермент цитохрома Р-450 3А5* (СУР3А5), согласно появившимся в последнее время данным, может играть существенную роль в метаболизме некоторых ЛС. Следует отметить, что СУР3А5 экспрессируется в печени 10–30% взрослых людей. У этих индивидуумов вклад СУР3А5 в активность всех изоферментов подсемейства П4А составляет от 33% у европейцев до 60% у афроамериканцев. Доказано, что часть ЛС, традиционно рассматривавшихся как субстраты СУР3А4, также метаболизируются СУР3А5. Необходимо отметить, что индукторы и ингибиторы СУР3А4 обладают подобным же действием и в отношении СУР3А5. Активность СУР3А5 у различных индивидуумов колеблется более чем в 30 раз. Впервые различие в активности СУР3А5 описали Raaijssen и соавт. (2000), которые *in vivo* наблюдали существенные различия в скорости метаболизма мидазолама СУР3А5. В последнее время предполагают генетическую основу данного полиморфизма активности. Уже идентифицированы аллельные варианты СУР3А5, ответственные за низкую активность СУР3А5. Это замены одного нуклеотида другим, т.е. однонуклеотидные полиморфизмы. Носители этих аллельных вариантов синтезируют более короткий и менее активный фермент и, таким образом, являются «медленными» метаболизаторами. В последние годы стало известно, что генетический полиморфизм СУР3А5 может иметь клиническое значение, если его экспрессия составляет 50% и более от общего СУР3А печени (табл. 2-12, 2-13). Наибольшее клиническое значение имеет аллельный вариант СУР3А5\*3 (A6986G). Nesselink и соавт. (2003) продемонстрировали связь между носительством аллельного варианта СУР3А5\*3

и подобранной дозой такролимуса у пациентов после трансплантации почки, в то время как носительство данного полиморфизма не влияло на фармакокинетику и режим дозирования циклоспорина у этой категории пациентов. Исследования показали, что носительство аллельного варианта СУР3А5\*3 приводит к снижению клиренса рифа ЛС, таких как альпримид, мидазолам, саквинавир. Выявленные ассоциации между носительством аллельных вариантов гена СУР3А5 и изменениями фармакологического ответа на различные ЛС представлены в табл. 2-13. Предполагают, что хорошо известная внутригеновая вариабельность активности СУР3А4 может быть обусловлена именно генетическим полиморфизмом СУР3А5, поскольку, как указывалось выше, многие субстраты СУР3А4 также метаболизируются СУР3А5. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

### Дигидропиримидин дегидрогеназа

Физиологической функцией фермента дигидропиримидин дегидрогеназы (ДПДГ) является восстановление урацила и тимидина — первая реакция трёхэтапного метаболизма этих соединений до б-аланина. Кроме того, ДПДГ является основным ферментом, который метаболизирует фторурацил, широко применяемый в составе комбинированной химиотерапии рака молочной железы, яичников, пищевода, желудка, толстой и прямой кишки, печени, шейки матки, вульвы, мочевого пузыря, простаты, а также при опухолях головы, шеи, спинного жёлёза, надпочечников, поджелудочной железы. В настоящее время известны аминокислотная последовательность и количество аминокислотных остатков, входящих в состав ДПДГ — 1025. Её молекулярная масса — 111 кДа. Идентифицирован ген ДПДГ, находящийся в хромосоме 1, локус 1р22. ДПДГ локализована в цитоплазме клеток различных тканей и органов, особенно большое содержание ДПДГ отмечают в клетках печени, моноцитах, лимфоцитах, гранулоцитах, тромбоцитах, между тем активность ДПДГ в эритроцитах не обнаружена [Van Kuilenburg et al., 1999]. С середины 1980-х гг. появились сообщения о серьёзных осложнениях, возникающих при применении фторурацила. Так, была описана история болезни 27-летней женщины, у которой отмечались выраженные побочные эффекты фторурацила: стоматит, лейкопения, тромбоцитопения, аллопения, лихорадка, потеря массы тела, диарея, мозжечковая атакия, сонор. У больной, а также у её брата, были обнаружены высокие концентрации в моче урацила и тимидина, а в плазме крови — пиримидина. Авторы предположили, что причиной развития осложнений терапии фторурацилом является наследственная низкая активность ДПДГ.



Таблица 2-12. Аллельные варианты гена CYP3A5

| Аллель    | Белок    | Изменения в ДНК | Второе название | Изменение аминокислотной последовательности | Активность цитохрома |                |
|-----------|----------|-----------------|-----------------|---------------------------------------------|----------------------|----------------|
|           |          |                 |                 |                                             | <i>In vitro</i>      | <i>In vivo</i> |
| CYP3A5*1A | CYP3A5.1 | Нет             | «Дикий» тип     | —                                           | Норма                | Норма          |
| CYP3A5*1B | CYP3A5.1 | -86G→A          | —               | ?                                           | ?                    | ?              |
| CYP3A5*1C | CYP3A5.1 | -74C→T          | —               | ?                                           | ?                    | ?              |
| CYP3A5*2  | CYP3A5.2 | —               | —               | ?                                           | ?                    | ?              |
| CYP3A5*3  | —        | 6986A→G         | —               | Отсутствие белка                            | Нет активности       | Нет активности |
| CYP3A5*4  | CYP3A5.4 | 599A→G          | —               | ?                                           | ?                    | ?              |
| CYP3A5*5  | —        | —               | —               | Отсутствие белка                            | ?                    | ?              |
| CYP3A5*6  | —        | 14685G→A        | —               | Отсутствие белка                            | Нет активности       | ?              |

Примечание. Прочерк — нет данных.

Таблица 2-13. Ассоциации между носительством аллельных вариантов гена CYP3A5 и изменениями фармакологического ответа

| Аллельные варианты                     | Изменение активности фермента                                | Лекарственные средства |                                                                                              | Изменение фармакологического ответа |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
|                                        |                                                              | Фентанил               | Интюксикация при применении фентанила                                                        |                                     |
| «Медленный» аллельный вариант CYP3A5*3 | Снижение активности изофермента цитохрома P-450 3A5 (CYP3A5) | Такролимус             | Требуется низкая доза у больных с пересаженной почкой                                        | Удлинения интервала Q-T на ЭКГ      |
|                                        |                                                              | Кетоконазол            |                                                                                              |                                     |
|                                        |                                                              | Клопидогрел            | Снижение антиагрегантного действия, особенно при совместном применении с ингибиторами CYP3A4 |                                     |

Diáio и соавт. (1988) показали, что низкая активность ДПДГ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Кроме того, они изучали фармакокинетику фторурацила после его однократного применения у больной, ранее перенёвшей серьёзные осложнения длительной терапии этим препаратом. Был отмечен удлинённый период полувыведения препарата 159 мин при нормальном периоде полувыведения 8–22 мин. В плазме, моче и спинномозговой жидкости большой метаболит фторурацила не были обнаружены. По данным Milano и соавт. (1999), из 53 больных, у которых отмечались выраженные побочные эффекты фторурацила, у 19 была выявлена сниженная активность ДПДГ (на 70% и ниже по сравнению с нормальной активностью ДПДГ), причём 15 из них были женщины. Кроме того, авторы обнаружили чёткую закономерность: чем ниже активность ДПДГ, тем тяжелее побочные эффекты фторурацила. Однако не было ни одного больного, у которого бы не определили активность ДПДГ, даже у двух скончавшихся. В этом исследовании преобладающим токсическим эффектом фторурацила была нейротоксичность, и только в одном случае отмечалась кардиотоксичность. Генетические исследования последних лет, проводимые с помощью ППР, позволили выявить ряд мутаций гена ДПДГ, ответственных за сниженную активность этого фермента, а следовательно, и за повышенную чувствительность к фторурацилу. Наиболее распространёнными мутациями являются делеция в 165-м положении, инверсия гуанина на аденин в 14-м положении и сочетание двух этих мутаций. Другие мутации

гена ДПДГ: замена Asp974Ala, Cys29Arg, Arg86His, делеция в 296-м положении, делеция в 1897-м положении — наблюдаются гораздо реже. В Японии Suhl и соавт. (1998), обследовав 21200 японцев, обнаружили только двух человек, являющихся гомозиготами по мутантным аллелям гена ДПДГ. Авторы сделали вывод о том, что распространённость гомозигот по мутантным аллелям гена ДПДГ составляет 1 на 10 000 населения. По данным этих авторов, повышенная чувствительность к фторурацилу отмечается не только у гомозигот, но и у гетерозигот по мутантным аллелям гена ДПДГ. Данные о распространённости сниженной активности ДПДГ в других популяциях. Таким образом, ДПДГ является ферментом, обладающим генетическим полиморфизмом. В будущем, по-видимому, будут внедрять методы фенотипирования и генотипирования ДПДГ в онкологическую практику для обеспечения безопасности химиотерапии фторурацилом.

**Бутирилхолинэстераза (псевдохолинэстераза)**

Физиологической функцией бутирилхолинэстеразы является гидролиз ацетилхолина. Кроме того, бутирилхолинэстераза катализует реакцию гидролиза депонизирующего миорелаксанта суksamетония. Суksamетония йодид широко применяют в анестезиологии. В настоящее время известна аминокислотная последовательность и количество аминокислотных остатков, входящих в состав бутирилхолинэстеразы — 602. Её молекулярная масса — 68 кДальтон. Идентифицирован ген бутирилхолинэстеразы, находящийся в хромосоме 3, локусе 3q26.1–q26.2. Бутирилхолинэстеразу обнаруживают во всех клетках, кроме эритроцитов, особенно большое количество фермента определяют в эмбриональной и плодной ткани головного мозга, опухлях (ганглиобластоме, нейробластоме, менингиоме). С начала 1950-х гг. появились сообщения о повышенной чувствительности к суksamетонию, которая обусловлена сниженной активностью бутирилхолинэстеразы. Бутирилхолинэстеразу со сниженной активностью в литературе часто называют атипичной псевдохолинэстеразой. В 1952 г. Виппел и соавт. впервые описали случаи продолжительной остановки дыхания (апноэ) при применении суksamетония: вместо 2–3 мин у лиц с парадоксальной реакцией апноэ продолжалось 2 ч и более. В начале 70-х гг. начали предполагать аутосомное рецессивное моногенное наследование низкой активности бутирилхолинэстеразы. Это предположение было подтверждено рядом работ. Генетические исследования последних лет, проведённые с помощью ПЦР, позволили выявить несколько мутаций гена бутирилхолинэстеразы. Повышенная чувствительность к суksamетонию наблюдается только у гомозигот. Наиболее распространённой мутацией, приводя-

щей к синтезу бутирилхолинэстеразы со сниженной активностью, является замена в нуклеотидной последовательности в 209-м положении аденина на гуанин. Результатом является синтез фермента, у которого в 70-м положении аспарагинат заменён на глицин, обычно называемый атипичной бутирилхолинэстеразой 1. Гомозиготы по этой мутантной аллели проявляют повышенную чувствительность к суksamетонию. Распространённость гомозигот среди белого североамериканского населения — 1:3000 [McGuire et al., 1989]. Другой мутацией, приводящей к синтезу бутирилхолинэстеразы с резко сниженной активностью, является «вставка» в 117-м кодоне нуклеотидной последовательности. Результатом является синтез белка, представляющего собой лишь 22% от «длинны» нормальной бутирилхолинэстеразы, которую в литературе называют «тихой» бутирилхолинэстеразой. Гомозиготы по этой мутантной аллели также проявляют повышенную чувствительность к суksamетонию. Распространённость гомозигот среди белого североамериканского населения — 1:100 000 [McGuire et al., 1989]. Ещё одна мутация, приводящая к синтезу фермента со сниженной активностью, ведёт к замедлению в 243-м положении треонина на метионин. В результате синтезируется бутирилхолинэстераза, которую в литературе называют фторрезистентной бутирилхолинэстеразой 1. Гомозиготы по этой мутантной аллели также проявляют повышенную чувствительность к суksamетонию, однако период апноэ у них длится меньше — около 30 мин. Распространённость гомозигот среди белого североамериканского населения — 1:150 000 [McGuire et al., 1989]. Идентифицировано ещё несколько точечных мутаций в гене бутирилхолинэстеразы, приводящих к повышенной чувствительности к суksamетонию, однако они весьма редки. Частота гетерозигот и гомозигот по всем мутантным аллелям, которые определяют сниженную активность бутирилхолинэстеразы, представлена в табл. 2-14.

**Таблица 2-14.** Частота гетерозигот и гомозигот по всем мутациям, которые определяют сниженную активность бутирилхолинэстеразы

| Популяция            | Гетерозиготы, % | Гомозиготы |
|----------------------|-----------------|------------|
| Европейцы            | 2–4             | 1:2500     |
| Чехи и словаки       | 7               | 1:400      |
| Жители Ирана и Ирака | 10              | 1:400      |

Фенотипирование бутирилохлинэстеразы для определения её сниженной активности осуществляли с помощью так называемого дибуканового теста, основанного на подавлении активности бутирилохлинэстеразы дибуканом в стандартных условиях. Результат теста представляется в виде «дибуканового числа», которое представляет собой степень подавления фермента, выраженную в процентах. У людей с нормальной активностью бутирилохлинэстеразы дибукановое число равно 80%. У людей гомозигот по мутантным аллелям, которые определяют сниженную активность бутирилохлинэстеразы, дибукановое число равно 20%, у гетерозигот по этим аллелям — 60%. Таким образом, дибукановый тест позволяет не только выявлять лиц с повышенной чувствительностью к суксаметонию, но и гетерозигот, что важно для профилактики осложнений при применении суксаметония потомства. Генотипирование бутирилохлинэстеразы с помощью ПЦР используют пока только в научных исследованиях, однако внедрение этого метода в клинику позволит более точно выявлять лиц с повышенной чувствительностью к суксаметонию и таким образом обеспечить высокую безопасность его применения.

С помощью генетических методов была идентифицирована ещё одна мутация гена бутирилохлинэстеразы, которая, однако, не оказывает повышенную чувствительность к суксаметонию. Мутация, названная К-вариантом, представляет собой замену в нуклеотидной последовательности в 1615-м положении гуанина на аденин, результатом чего является синтез фермента, в котором в 539-м положении аланин заменен на треонин [Battele et al., 1992]. Активность этого «дефектного» фермента снижена незначительно — на 30%. Распространённость гомозигот по К-варианту весьма высокая от 1:100 до 1:76 [Evans et al., 1984]. Клиническое значение К-варианта было определено в 1999 г. Wiebusch и соавт., которые показали, что у гомозигот по К-варианту в 2,1 раза чаще обнаруживают болезнь Альцгеймера.

**Параоксоназа (PON, ароматическая эстераза)**

Параоксоназа — фермент из группы арилэстераз. Своё название фермент приобрёл благодаря способности метаболизировать параоксон, являющийся антихолинэстеразным препаратом, применяемым местно при глаукоме. Кроме параоксона, параоксоназа инактивирует путём эфирного гидролиза такие ксенобиотики, как фосфорорганические соединения, органофосфаты, карбаматы, эфиры уксусной кислоты (табл. 2-15). Эти соединения широко применяются в сельском хозяйстве и промышленности, используются в качестве ДС (антихолинэстеразные средства — параоксон, этилпирфенилтиофосфонат), а некоторые из них явля-

ются боевыми отравляющими веществами (зарин, зоман, табун). Выделено три изофермента параоксоназы: PON1, PON2 и PON3. Наибольшее значение в метаболизме ксенобиотиков имеет PON1. В настоящее время известна аминокислотная последовательность и количество аминокислотных остатков, входящих в состав PON1 — 354. Её молекулярная масса — 39 кДальтон. Идентифицирован ген PON1, находящийся в хромосоме 7, локусе 7q21.3. PON1 локализуется в плазме крови и связан с липопротеидами высокой плотности (ЛПВН).

**Таблица 2-15.** Субстраты параоксоназы [Серединин С.Б., 2004]

| Фосфорорганические антихолинэстеразные соединения                                                                                   | Эфиры уксусной кислоты                                                                 | Органо-фосфаты                           | Карбаматы                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------|
| Параоксон<br>Метифосфакол<br>ДФР<br>Хлорпирифосоксон<br>Дихлорвос<br>Хлотноноксон<br>Пиримфосметилноксон<br>Зарин<br>Зоман<br>Табун | Фенилацетат<br>Тиофенилацетат<br>3-пиридилацетат<br>Изопрепенти-лацетат<br>Венилацетат | EPN-оксон<br>Этилнитро-фенилгил-фосфонат | Севин<br>N-диметил-карбамил-флуорид |

С начала 1970-х гг. появляются сообщения о наличии различий в активности PON1 среди населения. Лишь в 90-е гг. были идентифицированы мутации, приводящие к изменению активности PON1. Таким образом, был доказан генетический полиморфизм PON1. Наиболее распространённой мутацией, обуславливающей изменение активности PON1, является мутация, в результате которой в ферменте в 192-м положении глутамин заменён на артинин — мутация GLN192ARG. Эта мутация наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Davies и соавт. (1996) изучали активность PON1 у гомозигот по мутации GLN192ARG и у лиц, не имеющих этой мутации. Оказалось, что у гомозигот по мутации GLN192ARG активность PON1 в отношении параоксона оказалась выше, чем в группе без мутации, а в отношении других фосфорорганических соединений: хлорпирифоса, диазинона, зарина, зомана — активность PON1 у гомозигот по мутации GLN192ARG оказалась ниже, чем у лиц, лишённых этой мутации. Таким образом, авторы делают вывод о

том, что носители мутации *RON1 GLN192ARG*, особенно гомозиготы, более чувствительны в отношении фосфорорганических соединений. По данным этих же авторов, распространенность гомозигот по этой мутации среди испанского населения составляет 16%, среди североамериканского населения — 9%. Наибольшая распространенность этой мутации зафиксирована в Японии и составляет 41,4% [Уамасакі et al., 1997]. Именно это обстоятельство стало причиной больших жертв после применения зарина при террористическом акте в Токийском метро в марте 1995 г. Следует отметить антиатерогенную роль *RON1*. Находясь в связи с ЛПВП, *RON1* инактивирует окисленные липиды атерогенных липопротеидов. Экспериментальным подтверждением этого факта стала работа Shin и соавт. (1998), в которой авторы показали, что у мышей, лишённых гена *RON1*, на фоне гиперхолестериновой диеты быстрее развивался атеросклероз сосудов, чем у мышей, у которых был сохранён ген *RON1*. В ряде клинических исследований показана ассоциация мутации гена *RON1 GLN192ARG* с выраженными атеросклеротическими поражениями сосудов. Setgato и соавт. (1995) исследовали частоту мутации гена *RON1 GLN192ARG* у 223 больных с ангиографически доказанным стенозом коронарных артерий и у 247 индивидумов из общей популяции, у которых, по данным коронарографии, отсутствовал поражение коронарных артерий. Оказалось, что в группе больных со стенозом коронарных артерий достоверно чаще наблюдали мутацию гена *RON1 GLN192ARG* (69% по сравнению с 56%,  $p=0,0001$ ) и гомозигот по этой мутации (18% по сравнению с 10%,  $p=0,0003$ ) по сравнению с группой контроля. В исследовании Gatin и соавт. (1999) показано, что частота другой мутации *RON1 MET54LEU* достоверно выше у больных сахарным диабетом типа 2 (73% по сравнению с 57%,  $p=0,001$ ), имеющих диабетическую ретинопатию, по сравнению с больными без таковой.

2.2. ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ

2.2.1. ГЛЮКУРОНИРОВАНИЕ

Глюкуронирование является наиболее важной реакцией II фазы метаболизма ЛС. Глюкуронирование представляет собой присоединение (конъюгацию) к субстрату УДФ-глюкуроновой кислоты. Эта реакция катализируется на семейством ферментов, называемых УДФ-глюкуронилтрансферазами, обозначаемых как UGT. Надсемейство УДФ-глюкуронилтрансфераз включает 2 семейства и более 20 изоферментов, ло-

кализированных в эндоплазматической системе клеток (табл. 1-19). Они катализируют глюкуронирование большого числа ксенобиотиков, включая ЛС и их метаболиты, пестициды и канцерогены. К соединениям, подвергшимся глюкуронированию, относят простые и сложные эфиры, соединения, содержащие карбоксильные, карбамидные, тиольные, карбонильные и нитрогруппы. Глюкуронирование приводит к увеличению полярности химических соединений, что облегчает их растворимость в воде и элиминацию. УДФ-глюкуронилтрансферазы обнаруживаются у всех позвоночных животных: от рыб до человека. В организме новорождённых активность УДФ-глюкуронилтрансфераз низкая, однако к 1–3 месяцам жизни активность этих ферментов сравняется с таковой у взрослых. УДФ-глюкуронилтрансферазы находятся в печени, кишечнике, лёгких, головном мозге, обонятельном эпителии, почках, но главным органом, в котором идёт глюкуронирование, является печень. Различные изоферменты УДФ-глюкуронилтрансфераз неодинаково экспрессируются в различных органах. Так, изофермент УДФ-глюкуронилтрансферазы, который катализирует реакцию глюкуронирования биглибурина, UGT1A1 экспрессируется главным образом в печени, но не в почках. Изоферменты УДФ-глюкуронилтрансфераз, которые ответственны за глюкуронирование фенола, UGT1A6 и UGT1A9 экспрессируются в одинаковой степени как в печени, так и в почках. Как указывалось выше, по идентичности аминокислотного состава надсемейство УДФ-глюкуронилтрансфераз подразделяется на два семейства: UGT1 и UGT2. Изоферменты семейства UGT1 сходны по аминокислотному составу на 62–80%, а изоферменты семейства UGT2 — на 57–93%. Изоферменты, входящие в состав семейств УДФ-глюкуронилтрансферазы человека, а также локализация генов и маркерные субстраты изоферментов для фенотипирования представлены в табл. 2-16.

Таблица 2-16. Состав семейств УДФ-глюкуронилтрансферазы человека, локализация генов и маркерные субстраты изоферментов

| Семейство | Локализация гена (локус) | Изофермент                            | Маркерный субстрат                                                           |
|-----------|--------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| UGT1      | 1q21–q23                 | UGT1A2P<br>UGT1A3<br>UGT1A5<br>UGT1A4 | —<br>Гексафлуоро-1-β-диглидроксивитамин D3<br>—<br>Имипрамин, трифлуоперазин |



Продолжение табл. 2-16

|      |      |                                                                                                                 |                                                                                                            |
|------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |      | UGT1A1<br>UGT1A6<br>UGT1A9                                                                                      | Билирубин, эстрадиол<br>3-глюкуронид<br>Парацетамол, серотонин,<br>1-нафтол<br>Пропофол                    |
| UGT2 | 4q13 | UGT2B11<br>UGT2B4<br><br>UGT2B9<br>UGT2B7<br>UGT2B15<br>UGT2B10<br>UGT2B8<br>UGT2A<br>обонятельного<br>эпителия | —<br><br>Хенодезоксикоголевая<br>кислота<br>—<br>Морфин, зидовудин<br>Оксазепам<br>—<br>Андростандиол<br>— |

**Примечание.** Прочерк — нет данных.

Физиологической функцией УДФ-глюкуронилтрансфераз является глюкуронирование эндогенных соединений. Наиболее хорошо изученным эндогенным субстратом УДФ-глюкуронилтрансферазы является продукт катаболизма тема — билирубин. Глюкуронирование билирубина предотвращает накопление токсичного свободного билирубина. При этом билирубин выделяется с жёлчью в виде моно- и диглюкуронидов. Другой физиологической функцией УДФ-глюкуронилтрансферазы является участие в метаболизме гормонов. Так, тироксин и трийодтиронин подвергаются глюкуронированию в печени и выводятся в виде глюкуронидов с жёлчью. УДФ-глюкуронилтрансферазы также участвуют в метаболизме стероидных гормонов, жёлчных кислот, ретиноидов, однако эти реакции в настоящее время изучены недостаточно.

Глюкуронированию подвергаются ЛС разных классов, многие из них имеют узкую терапевтическую широту (морфин, хлорамфеникол) (табл. 2-17).

**Таблица 2-17.** Лекарственные средства, метаболиты и ксенобиотики, подвергающиеся глюкуронированию различными изоферментами УДФ-глюкуронилтрансферазы

| <b>Изофермент</b> | <b>Лекарственные средства/метаболиты/ксенобиотики</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| UGT1A1            | Парацетамол, бропиримин, билирубин, бупренорфин, тем-фиброзил, дезлоратадин, иринотекан, карведилол, налорфин, налтрексон, морфин (3-О-глюкуронирование), ралоксифен, сертралин, троглитазон, эзетимиб, этинилэстрадиол, этонозид                                                                                                                                                |
| UGT1A3            | Амитриптин, бупренорфин, валыпроєвая кислота, диклофенак, ибупрофен, имипрамин, кетопрофен, кетотифен (R- и S-энантиомеры), клонидин, кллофибрат, морфин, напроксен, питавастатин, фенпрофен, флуобипрофен, ципрофibrate, эзетимиб                                                                                                                                               |
| UGT1A4            | Амитриптин, докеспин, имипрамин, ламотриджин, кетотифен (R- и S-энантиомеры), клозапин, оланзапин, позаканозол, промезазин, ретинабин, тамоксифен, трифлуоперазин, хлорпромазин, ципрогептадин, SN-38 (активный метаболит иринотекана)                                                                                                                                           |
| UGT1A6            | 1-нафтол, парацетамол, буметанид, валыпроєвая кислота, диклофенак, ибупрофен, метилдопа, морфин (3-О-глюкуронирование), пропofол, салцициловая кислота, SN-38 (активный метаболит иринотекана)                                                                                                                                                                                   |
| UGT1A7            | Миксофенольная кислота, SN-38 (активный метаболит иринотекана)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| UGT1A8            | Морфин (3-О-глюкуронирование), миксофенольная кислота, налгексон, налтрексон, нифлуминовая кислота, пропofол, ралоксифен (4- и 6-глюкуронирование)                                                                                                                                                                                                                               |
| UGT1A9            | Аминосалициловая кислота, парацетамол, валыпроєвая кислота, темфиброзил, дансон, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, лабеталол, миксофенольная кислота, морфин (3-О-глюкуронирование), напроксен, никотин, нифлуминовая кислота, оксазепам (R-энантиомер), пропofол, пропранолол, ралоксифен (4- и 6-глюкуронирование), толкапон, фенол, флуобипрофен, фуросемид, этинилэстрадиол |
| UGT1A10           | Иринотекан, миксофенольная кислота, морфин (3-О-глюкуронирование), ралоксифен (4-глюкуронирование), троглитазон                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| UGT2B4            | Карведилол                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

Продолжение табл. 2-17

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| UGT2B7  | Буprenорфин, бенокспрофен, валупроева кислота, гемфиброзил, диклофенак, зальтопрофен, зидовудин, зомепирак, ибупрофен, индометацин, карведилол, карбамазепин, кетопрофен, кифофибрат, кодеин, морфин (3-О- и 6-О-глюкуронирование), налтрексон, налорфин, оксазепам (R- и S-энантиомеры), ппивастатин, такролимус, тиюпрофеновая кислота, фенопрофен, циклоспорин А, эзетимиб |
| UGT2B15 | 3-гидроксипрофеноксид, андрастандиол, лоразепам, оксазепам (R- и S-энантиомеры), толкапон, энтакapon, SN-38 (активный метаболит иринотекана)                                                                                                                                                                                                                                  |
| UGT2B17 | Ибупрофен                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| UGT2B28 | Эстрадиол, тестостерон                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Глюкуронированию подвергаются ЛС, являющиеся представителями следующих химических групп.

- Фенолы: пропoфoл, парацетамол, налоксон.
- Спирты: хлорамфеникол, кодеин, оксазепам.
- Алифатические амины: циклопроксоламин, ламотриджин, амитриптилин.

- Карбоновые кислоты: фенилбутазон, сульфинпиразон.
- Карбоксильные кислоты: напроксен, зомепирак, кетопрофен.

Таким образом, глюкуронированию подвергаются соединения, содержащие разные функциональные группы, которые являются акцепторами для УДФ-глюкуроновой кислоты. Как указывалось выше, в результате глюкуронирования образуются полярные неактивные метаболиты, легко выводимые из организма. Однако существует пример, когда в результате глюкуронирования образуется активный метаболит: глюкуронирование морфина приводит к образованию морфин-6-глюкуронида, который обладает значительным анальгетическим эффектом и реже, чем морфин, вызывает тошноту и рвоту. Также глюкуронирование может приводить к биоактивации канцерогенов. К канцерогенным глюкуронидам относят N-глюкуронид 4-аминобифенила, N-глюкуронид N-ацетилензилина, O-глюкуронид 4-((гидроксиметил) нитро-3-амино)-1-(3-пиридил)-1-бутанона.

Давно известно о существовании наследственных нарушений глюкуронирования билирубина. К ним относят синдром Жильбера и синдром Криглера-Найяра. Синдром Жильбера — наследственное заболевание, которое наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Распрост-

раненность синдрома Жильбера среди населения составляет 1–5%. Причиной развития синдрома Жильбера являются точечные мутации (как правило, замены в нуклеотидной последовательности) в гене UGT1. При этом образуется УДФ-глюкуронилтрансфераза, активность которой составляет 25–30% от нормального значения. Изменение глюкуронирования лекарственных препаратов у больных с синдромом Жильбера изучено мало. Имеются данные о снижении клиренса толбутамида, парацетамола и рифампицина у больных с синдромом Жильбера. Изучали частоту побочных эффектов нового цитостатика иринотекана у больных колоректальным раком, имеющих синдром Жильбера и не имеющих его. Иринотекан (СТР-11) — новый высокоэффективный цитостатик, ингибирующий топоизомеразу I и применяемый при колоректальном раке, резистентном к фторурацилу. Иринотекан в печени под действием карбоксиэстераз превращается в активный метаболит 7-этил-10-гидроксикампитокин (SN-38). Главным путем метаболизма SN-38 является глюкуронирование с помощью UGT1A1. Исследование показало, что частота побочных эффектов иринотекана, в частности диарея, была достоверно выше у больных, имеющих синдром Жильбера. В исследовании K. Sai и соавт. (2004) показано, что носительство аллельных вариантов UGT1A1\*1B, UGT1A1\*26, UGT1A1\*60 ассоциируется с более частым развитием гипербилирубинемии при применении иринотекана, что сопровождалось низкими значениями АУС глюкуронида SN-38. В настоящее время FDA одобрено определение аллельных вариантов гена UGT1A1 для выбора режима дозирования иринотекана. Есть данные о влиянии носительства аллельных вариантов генов, кодирующих и другие изоформы UGT, на фармакокинетику и фармакодинамику других ЛС. Так, у носителей аллельного варианта UGT2B15\*2 отмечали снижение клиренса лоразепама, что сопровождалось более выраженным седативным эффектом [Chung et al., 2005]. Носительство генотипа CC по полиморфному маркеру C802T гена UGT2B7 приводило к низкой скорости глюкуронирования морфина, что сопровождалось низкими значениями концентраций морфин-6-глюкуронида и морфин-3-глюкуронида у пациентов с выраженным болевым синдромом. Однако авторы не описывают изменение обезболивающего действия морфина в зависимости от генотипа [Sawyer M. et al., 2003]. В другом исследовании у носителей аллельных вариантов UGT1A1\*6, UGT2B7\*3 (пациентов с хронической сердечной недостаточностью и стенокардией напирежения) отмечали снижение глюкуронирования карведилола [Takekuma Y. et al., 2006]. Описано снижение клиренса флуоремиды у носителей (здоровые добровольцы) генотипа CC по C/T полиморфизму в 3-м интроне гена UGT1A1 и генотипа TT по полиморфному маркеру

ру A-276T гена UGT1A9 [Seht et al., 2005]. Таким образом, фармакогеномика у ДФ-глюкуронилтрансфераз находится в самом начале своего развития, однако очевидно, что подобного рода исследования могут оказаться весьма перспективными в плане индивидуализации применения ЛС.

2.2.2. АЦЕТИЛИРОВАНИЕ

Ацелилирование эволюционно является одним из ранних механизмов адаптации, так как эта реакция необходима для синтеза жирных кислот, стероидов, функционировании цикла Кребса. Важной функцией ацелилирования является метаболизм (биотрансформация) ксенобиотиков: ЛС, бытовых и промышленных ядов. Ацелилирование осуществляется ферментом N-ацетилтрансферазой и коферментом А. Интенсивность ацелилирования в организме человека контролируется 2-адрипорепепторами, метаболическими резервами (пантотеновая кислота, пиридоксин, тиамин, липоевая кислота), генотипом. Кроме того, ацелилирование зависит от функционального состояния печени и других органов, в которых находится N-ацетилтрансфераза. Однако ацелилирование, как и другие реакции II фазы, мало изменяются при заболеваниях печени. Между тем ацелилирование ЛС и других ксенобиотиков происходит преимущественно в печени. Выделено два изофермента N-ацетилтрансферазы: N-ацетилтрансфераза 1 (NAT1) и N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2). NAT1 ацелилирует небольшое количество ариламинов и не обладает генетическим полиморфизмом. Таким образом, основным ферментом ацелилирования является NAT2. Ген NAT2 расположен в хромосоме 8, локусе 8p23.1–p21.3. NAT2 ацелилирует ряд ЛС, в том числе изониазид и сульфаниламиды (табл. 2-18).

Таблица 2-18. Лекарственные средства, подвергющиеся ацелилированию

| Группа лекарственных средств | Лекарственные средства                        |
|------------------------------|-----------------------------------------------|
| Сердечно-сосудистые ЛС       | Прокаинамид, тидразазин, левосимендан         |
| Сульфаниламиды               | Сульфасалазин, сульфаметоксизол, сульфадиазин |
| Ингибиторы стероидогенеза    | Аминотететимид                                |
| Противотуберкулезные ЛС      | Изониазид, ампиносалициловая кислота          |
| Бензодиазепины               | Нитразепам                                    |
| Другие ЛС                    | Кофеин, ПАБК                                  |

Наиболее важным свойством NAT2 является генетический полиморфизм. Впервые полиморфизм ацелилирования был описан в 1960-е годы Evans, при этом им были выделены «медленные» и «быстрые» ацелилиторы изониазида. Тогда было отмечено, что у «медленных» ацелилиторов в связи с накоплением (кумуляцией) изониазида чаще наблюдаются полиневриты. Так, у «медленных» ацелилиторов период поступления изониазида составляет 3 ч, в то время как у «быстрых» ацелилиторов — 1,5 ч. Появление полиневритов связано с тем, что изониазид тормозит переход пиридоксина (витамина В<sub>6</sub>) в активный кофермент пиридоксинафосфат, который, в свою очередь, необходим для синтеза миеллина. Можно предположить, что у «быстрых» ацелилиторов при применении изониазида чаще должны отмечать гепатотоксичность из-за более интенсивного образования ацелилитидразина, однако практического подтверждения это предположение не получило. Индивидуальная скорость ацелилирования существенно не влияет на режимы дозирования препарата при ежедневном приеме, но может уменьшать эффективность терапии при прерывистом применении изониазида. Проведя анализ результатов лечения 744 больных туберкулезом с использованием изониазида, оказалось, что у «медленных» ацелилиторов закрытие полостей в легких шло быстрее. Supanaha в 1963 г. показал, что «медленные» ацелилиторы являются гомозиготами по «медленной» аллели NAT2, а быстрые метаболизаторы — гомозиготами либо гетерозиготами по «быстрой» аллели NAT2. В 1964 г. Evans опубликовал данные о том, что полиморфизм ацелилирования характерен не только для изониазида, но и для тидразазина и сульфаниламидов. В последующем было показано, что в этот список входят несколько десятков лекарственных препаратов (см. табл. 2-18). Применение прокаинамида и тидразазина у «медленных» ацелилиторов гораздо чаще вызывает поражение печени (гепатотоксичность), таким образом и для этих препаратов был доказан полиморфизм ацелилирования. Однако в случае с дапсоном, который также подвергается ацелилированию, не удалось найти различия в частоте возникновения волчаночноподобного синдрома при его применении у «медленных» и «быстрых» ацелилиторов. Имеются данные о том, что фенотип «быстрого» ацелилирования чаще наблюдается у светлоглазых и светловолосых людей. В литературе также описан феномен снижения частоты «медленных» ацелилиторов с севера на юг. Частота рака мочевого пузыря у «медленных» ацелилиторов в два-три раза больше, чем у «быстрых» ацелилиторов. Однако в 1996 г. Roberts-Thompson показал, что среди «быстрых» ацелилиторов в 1,8 раз чаще диагностируют колоректальный рак. Высокая частота злокачественных новообразований у «быстрых» ацелилиторов, скорее всего, связана с бо-

лее интенсивным процессом биоактивации потенциальных канцерогенов — арилинов при их ацетилировании. В России под руководством С.Ш. Сулейманова активно изучают роль фенотипа скорости ацетилирования в патогенезе различных заболеваний, а также различия в частотах фенотипов скорости ацетилирования в разных этнических группах коренных народов Крайнего Севера и Дальнего Востока, у которых частота фенотипа «медленного» ацетилирования составляет до 80%. И действительно, распространённость «медленных» ацетилаторов широко варьирует — от 10–15% среди японцев и китайцев до 50% среди представителей европеоидной расы. Только с конца 1980-х гг. начали идентифицировать аллельные варианты гена NAT2, носительство которых приводит к «медленному» ацетилированию (табл. 2-19). На сегодняшний день известно около 20 мутантных аллелей гена NAT2. Все эти аллельные варианты наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Выявленные ассоциации между носительством аллельных вариантов гена NAT2 и неблагоприятными фармакологическими ответами представлены в табл. 2-20. Заслуживает внимания работа Anttila и соавт. (2004), в которой показано, что у «медленных» ацетилаторов, определяемых по носительству «медленных» аллельных вариантов гена NAT2, снижена концентрация активного метаболита левосимендана<sup>1</sup> — ОР-1896.1. Левосимендан — новое ЛС с положительным инотропным действием из группы сенситизаторов кальция, применяемое при острой сердечной недостаточности.

**Таблица 2-19.** Аллельные варианты гена NAT2, приводящие к «медленному» ацетилированию («медленные» аллельные варианты)

| Аллель NAT2 | Изменения в ДНК            | Изменения в аминокислотной последовательности |
|-------------|----------------------------|-----------------------------------------------|
| NAT2*5A     | 341T→C<br>481C→T           | Пс114Tpr                                      |
| NAT2*5B     | 341T→C<br>481C→T<br>803A→G | Пс114Tpr<br>Lys268Arg                         |
| NAT2*5C     | 341T→C<br>803A→G           | Lys268Arg                                     |

<sup>1</sup> Левосимендан — новое ЛС с положительным инотропным действием из группы сенситизаторов кальция, применяемое при острой сердечной недостаточности.

Продолжение табл. 2-19

|          |                  |           |
|----------|------------------|-----------|
| NAT2*6A  | 282C→T<br>590G→A | Arg197Gln |
| NAT2*6B  | 590G→A           | Arg197Gln |
| NAT2*7A  | 857G→A           | Gly286Glu |
| NAT2*7B  | 282C→T<br>857G→A | Gly286Glu |
| NAT2*14A | 191G→A           | Arg64Glu  |
| NAT2*14B | 191G→A<br>282C→T | Arg64Glu  |

**Таблица 2-20.** Ассоциации между носительством аллельных вариантов гена NAT2 и неблагоприятными фармакологическими ответами

| Аллельные варианты                                                                      | Изменение активности фермента                   | Лекарственные средства |              | Изменение фармакологического ответа |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------|--------------|-------------------------------------|
|                                                                                         |                                                 | Изониазид              | Поллинеуриты |                                     |
| «Медленные» аллельные варианты: NAT2*5, NAT2*6, NAT2*7, NAT2*14 и т.д. (всего более 20) | Снижение активности ацетилтранс-феразы 2 (NAT2) | Сульфасалазин          | Дипепсия     | Волчаночноподобный синдром          |
|                                                                                         |                                                 | Гидралазин             |              |                                     |
|                                                                                         |                                                 | Прокарнамид            |              |                                     |
|                                                                                         |                                                 |                        |              |                                     |

Тип ацетилирования определяют как методами фенотипирования, так и генотипированием NAT2. В качестве маркерных субстратов ацетилирования широко используют дансон, изониазид и сульфадимидин. Отношение концентрации моноацетилдансона к концентрации дансона в плазме крови через 6 ч после введения препарата менее 0,35 характерно для «медленных» ацетилаторов, а более 0,35 — для «быстрых» ацетилаторов. В случае если в качестве маркерного субстрата используют сульфадимидин, наличие этого препарата менее 25% в плазме крови через 6 ч и менее 70% в моче, собранной через 5–6 ч после введения препарата, говорят о фенотипе «медленного» ацетилирования.



2.2.3. S-МЕТИЛИРОВАНИЕ

Тиопурин S-метилтрансфераза (ТРМТ) является ферментом, который катализирует реакцию S-метилирования производных тиопурина — основной путь метаболизма цитостатиков из группы антагонистов пурина: меркаптопурина, тиогуанина, азатиоприна. Меркаптопурин широко используют в составе комбинированной химиотерапии миелобластного и лимфобластного лейкозов, хронического миелолейкоза, лимфосаркомы, саркомы мягких тканей. Тиогуанин применяют в основном при острых лейкозах. В настоящее время известна аминокислотная последовательность и количество аминокислотных остатков, входящих в состав ТРМТ, — 245. Молекулярная масса ТРМТ — 28 кДальтон. Идентифицирован ген ТРМТ, находящийся в хромосоме 6, локусе 6q22.3. ТРМТ локализована в цитоплазме клеток кроветворения.

В 1980 г. Weinsiborsh исследовал активность ТРМТ у 298 здоровых добровольцев. Он обнаружил, что активность ТРМТ у людей имеет значительные различия: 88,6% обследуемых имели высокую активность ТРМТ, 11,1% — промежуточную, а у 0,3% обследуемых активность ТРМТ была весьма низкая или вовсе отсутствовала. Так был впервые описан генетический полиморфизм ТРМТ. Позднее было показано, что у людей с низкой активностью ТРМТ выявляется повышенная чувствительность к меркаптопурину, тиогуанину и азатиоприну, который выражается опасными для жизни гематотоксическим (лейкопения, тромбоцитопения, анемия) и гепатотоксическими эффектами. В условиях низкой активности ТРМТ метаболизм меркаптопурина идет по альтернативному пути — до высокотоксичного соединения 6-тиогуанина нуклеотида (6-TGN). Lennard и соавт. (1990) изучали концентрацию 6-TGN в плазме крови и активность ТРМТ в эритроцитах у 95 детей, получавших меркаптопурин по поводу острого лимфобластного лейкоза. Авторы показали, что чем меньше активность ТРМТ, тем больше концентрации 6-TGN в плазме крови и тем более выражены побочные эффекты меркаптопурина. Сейчас уже известно, что низкая активность ТРМТ наследуется по аутосомно-рецессивному типу, причёмгомозиготы проявляют низкую активность ТРМТ, а гетерозиготы — промежуточную. Генетические исследования последних лет, осуществлённые с помощью ПЦР, позволили выявить мутации гена ТРМТ, определяющие её низкую активность, наиболее распространённые из которых приведены в табл. 2-21.

Таблица 2-21. Наиболее распространённые аллельные варианты гена ТРМТ, определяющие низкую активность ТРМТ

| Аллель  | Изменения в ДНК  | Изменения в аминокислотной последовательности |
|---------|------------------|-----------------------------------------------|
| ТРМТ*2  | 238G→C           | Ala80Pro                                      |
| ТРМТ*3A | 460G→A<br>714A→G | Ala154Thr<br>Tyr240Cys                        |
| ТРМТ*3C | 714A→G           | Tyr240Cys                                     |
| ТРМТ*8  | 644G→A           | Arg215His                                     |

Распространённостьгомозигот по мутантным аллелям, определяющим низкую активность ТРМТ, представлена в табл. 2-22. Следует отметить, что наиболее распространённой мутацией гена ТРМТ среди европейского населения является ТРМТ\*3C, а среди афроамериканцев — ТРМТ\*3A. Есть данные о том, что среди жителей Африки и Азии наблюдают только мутацию ТРМТ\*3C. Сведений о распространённости гетерозигот обнаружить не удалось.

Таблица 2-22. Распространённостьгомозигот по аллельным вариантам гена ТРМТ, определяющим низкую активность ТРМТ

| Аллельные варианты | Распространённость, % |                       |
|--------------------|-----------------------|-----------------------|
|                    | Афроамериканцы        | Европейское население |
| ТРМТ*2             | 0,4                   | 0,17                  |
| ТРМТ*3A            | 0,8                   | 3,2                   |
| ТРМТ*3C            | 2,4                   | 0,17                  |
| ТРМТ*8             | 0,2                   | —                     |
| Другие мутации     | 0,8                   | 0,17                  |
| Все мутации        | 4,6                   | 3,7                   |
| Нормальная аллель  | 95,4                  | 96,3                  |

Примечание. Прочерк — нет данных.

Повышенную чувствительность к тиопуринам отмечают не только угомозигот, но и у гетерозигот по мутантным аллелям гена ТРМТ. Alves и соавт. (1999) исследовали генотипы 24 детей, получавших меркаптопурин по поводу острого лимфобластного лейкоза. Четверо детей оказа-

лись гетерозиготами по мутантным аллелям гена TPMT, при этом гематотоксические побочные эффекты меркаптопурина отмечали именно у этих детей. Таким образом, для обеспечения безопасности проводимой химиотерапии перед назначением тиопуринов необходимо определить активность TPMT в эритроцитах пациента (фенотипирование TPMT) или определить генотип пациента с помощью ППР (генотипирование TPMT). Фенотипирование и генотипирование TPMT уже используются в клиниках Европы и США. Разработана коррекция доз меркаптопурина в зависимости от активности TPMT или генотипа этого фермента. Безопасные дозы для пациентов с низкой активностью TPMT, которые являются гомозиготами по мутантным аллелям TPMT, должны быть в 10–15 раз ниже среднетерапевтических.

Безопасные дозы меркаптопурина: для высокой активности TPMT и нормальном генотипе — 500 мг/(м<sup>2</sup>×сут), для промежуточной активности и гетерозигот — 400 мг/(м<sup>2</sup>×сут), для медленной активности TPMT и гомозигот — 50 мг/(м<sup>2</sup>×сут).

## 2.2.4. СУЛЬФАТИРОВАНИЕ

*Сульфатирование* — реакция присоединения (конъюгации) к субстрату остатка серной кислоты, при этом образуются сложные эфиры серной кислоты или сульфоматы. Сульфатированию в организме человека подвергаются экзогенные соединения, в основном фенолы, и эндогенные соединения: гормоны пищевидной железы, катехоламины, некоторые стероидные гормоны. В качестве кофермента реакции сульфатирования выступает 3'-фосфаденилсульфат, при этом он превращается в аденозин 3', 5'-бифосфонат. Реакция сульфатирования катализируется на семейством ферментов, называемых сульфотрансферазами (SULT), которые локализованы в цитозоле. В организме человека выделено три семейства. В настоящее время идентифицировано около 40 изоферментов сульфотрансферазы. Изоферменты сульфотрансферазы в организме человека кодируются по крайней мере 10 генами. Наибольшую роль в сульфатировании лекарственных препаратов и их метаболитов играют изоферменты сульфотрансферазы семейства 1 (SULT1), наиболее важными из которых являются SULT1A1 и SULT1A3. Изоферменты SULT1 локализованы главным образом в печени, а также в толстом и тонком кишечнике, легких, головном мозге, селезенке, плаценте, лейкоцитах. Изоферменты SULT1 имеют молекулярную массу около 34 кДальтон и состоят из 295 аминокислотных остатков. Ген изоферментов SULT1 локализован в хромосоме 16, локусе 16p11.2. SULT1A1 (термостабильная сульфотрансфераза) катализируют

ет сульфатирование «простых фенолов», в том числе лекарственных препаратов фенольной структуры (миноксидил, парастетамол, морфин, салциламида, изопреналин и т.д.). Следует отметить, что сульфатирование миноксидила приводит к образованию его активного метаболита — миноксидила сульфата. SULT1A1 сульфатирует метаболиты лидокаина (4-тидрокси-2,6-ксилидин(4-тидроксил)) и роипакаина (3-тидроксироипакаина, 4-тидроксироипакаина, 2-тидроксиметироипакаина). Кроме того, SULT1A1 сульфатирует 17-β-эстрадиол. Маркерным субстратом SULT1A1 является 4-нитрофенол. SULT1A3 (термостабильная сульфотрансфераза) катализирует реакции сульфатирования фенольных мономеров: допamina, норэпинефрина, серотонина. Маркерным субстратом SULT1A3 является допaмин. Изоферменты сульфотрансферазы семейства 2 (SULT2) обеспечивают сульфатирование дигидроэпандростерона, эпинандростерона, андростерона. Изоферменты SULT2 участвуют в биоактивации канцерогенов: ПАУ (5-тидроксиметилхризен, 7,12-дигидроксибенз(а)антрацен), N-тидрокси-2-ацетиламинофлуорена. Изоферменты сульфотрансферазы семейства 3 (SULT3) катализируют N-сульфатирование алкильных ариламинов.

## 2.2.5. ВОДНАЯ КОНЬЮГАЦИЯ

Водная конъюгация играет важную роль в детоксикации и биоактивации большого количества ксенобиотиков, таких как арены, алифатические эпоксиды, ПАУ, афлотоксин В<sub>1</sub>. Реакции водной конъюгации катализирует фермент эпоксидгидролаза (EPHX), наибольшее количество которого обнаружено в печени. Выделено две изоформы EPHX: EPHX1 и EPHX2. EPHX2 состоит из 534 аминокислотных остатков, имеет молекулярную массу 62 кДальтон. Ген EPHX2 находится в хромосоме 8, локусе 8p21–p12. EPHX2 локализуется в цитоплазме и пероксисомах, эта изоформа EPHX играет небольшую роль в метаболизме ксенобиотиков. Большую часть реакций водной конъюгации катализирует EPHX1. EPHX1 состоит из 455 аминокислотных остатков, имеет молекулярную массу 52 кДальтон. Ген EPHX1 находится в хромосоме 1, локусе 1q42.1. Велико значение EPHX1 в водной конъюгации токсических метаболитов лекарственных препаратов. Противосудорожное средство фенитон окисляется цитохромом P-450 до нескольких метаболитов: паратидроксилаата и дигидродиола. Эти метаболиты являются активными электрофильными соединениями, которые способны ковалентно связываться с макромолекулами клеток. Это может приводить к гибели клетки, мутациям, озлокачествлению, дефектам митоза. Кроме того, паратидроксилаат и дигидродиол, действуя как гаптенy,

могут вызывать и иммунологические реакции. Токсические эффекты фениптоина у животных проявляются гипергликемией дёсен, тератогенным эффектом. Доказано, что эти эффекты связаны с метаболитами фениптоина: паралипроксилатедом и дигипродиолом. Виесет и соавт. (1990) показали, что низкая активность EPNX1 (меньше 30% нормы) в амниоцитах является серьёзным фактором риска развития врождённых аномалий плода у женщин, принимающих во время беременности фениптоин. Было показано, что причиной снижения активности EPNX1 является точечная мутация в 3-м экзоне гена EPNX1. Результатом этого является синтез фермента, в котором в 113-м положении тирозин заменён на гистидин. Мутация наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Снижение активности EPNX1 наблюдают только у гомозигот по этой мутантной аллели. Данные о распространённости гомозигот и гетерозигот по этой мутации нет.

Конъюгации с глутатионом подвергаются ксенобиотики с различной химической структурой, такие как эпоксиды, ареноксиды, гидроксидламины, некоторые из которых обладают канцерогенным действием. Среди лекарственных препаратов конъюгации с глутатионом подвергаются этакриновая кислота и гепатотоксичный метаболит парацетамола N-ацетилбензохинонимин, превращающийся при этом в нетоксичное соединение. В результате реакции конъюгации с глутатионом образуются цистеиновые конъюгаты, называемые тиоэстерами. Конъюгацию с глутатионом катализируют ферменты глутатин S-SH-трансферазы (GST). Эта группа ферментов локализована в цитозоле, хотя описана и митохондриальная GST, однако роль последней в метаболизме ксенобиотиков изучена мало. Активность GST в эритроцитах человека отличается у различных индивидуумов в шесть раз, однако её активность не зависит от пола [Scott et al., 1980]. Тем не менее активность GST у детей и их родителей сильно коррелировала между собой. По идентичности аминокислотного состава у млекопитающих выделяют шесть классов GST:  $\alpha$  — (альфа-),  $\mu$  — (мю-),  $\kappa$  — (каппа-),  $\Theta$  — (тега-),  $\pi$  — (пи-) и  $\sigma$  — (сигма-) GST. В организме человека в основном экспрессируются GST классов  $\mu$  (GSTM),  $\Theta$  (GSTT) и  $\pi$  (GSTP). Среди них наибольшее знание в метаболизме ксенобиотиков имеют GST класса  $\mu$ , обозначаемые как GSTM. На данный момент выделено пять изоферментов GSTM: GSTM1, GSTM2, GSTM3, GSTM4 и GSTM5. Ген GSTM локализован в хромосоме 1, locus 1p13.3. GSTM1 экспрессируется в печени, почках, надпочечниках, железах; слабая экспрессия этого изофермента найдена в скелетных мышцах, миокарде; данный изофермент не экспрессируется в фетальной печени, фибробластах, эритроцитах, лимфоцитах и тромбоцитах. GSTM2 («мышечная» GSTM) экспрессируется во всех

выше перечисленных тканях (особенно в мышечной), кроме фибробластов, эритроцитов, лимфоцитов, тромбоцитов и фетальной печени. Экспрессия GSTM3 («мозговая» GSTM) осуществляется во всех тканях организма, особенно в ЦНС. Важная роль в инактивации канцерогенов принадлежит GSTM1. Косвенным подтверждением этого является достоверное увеличение частоты злокачественных новообразований среди носителей нулевых аллелей гена GSTM1, у которых отсутствует экспрессия GSTM1. Нагада и соавт. (1987), изучив образцы печени от 168 трупов, обнаружили, что нулевую аллель гена GSTM1 достоверно чаще наблюдают у больных с гепатокарциномой. Воанд и соавт. (1987) впервые выдвинули гипотезу о том, что в организме носителей нулевых аллелей GSTM1 инактивация некоторых электрофильных канцерогенов не происходит. По данным Воанд и соавт. (1990), распространённость нулевой аллели GSTM1 среди европейского населения составляет 40–45%, в то время как у представителей негроидной расы — 60%. Есть данные о более высокой частоте рака лёгких у носителей нулевой аллели GSTM1. Zhong и соавт. (1993) показали, что 70% больных раком ободочной кишки являются носителями нулевой аллели GSTM1. Другой изофермент GST из класса  $\mu$  GSTP1 (локализуется главным образом в печени и структурах ремуатоэнцефалического барьера) участвует в инактивации пестицидов и тербицидов, широко используемых в сельском хозяйстве. Ген GSTP1 локализован в хромосоме 11, locus 11q13. Известно, что для GSTP1 характерен генетический полиморфизм — у носителей мутаций гена (GSTP1\*B, GSTP1\*C) активность GSTP1 повышена (табл. 2-23). Выявленные ассоциации между аллельными вариантами генов GSTT1 и GSTM1 и изменениями фармакологического ответа представлены в табл. 2-24.

Таблица 2-23. Аллельные варианты гена GSTP1

| Аллельные | Изменение в ДНК  | Изменение в аминокислотной последовательности |
|-----------|------------------|-----------------------------------------------|
| GSTP1*A   | Нет              | Нет                                           |
| GSTP1*B   | 313A→G           | Pe104Val                                      |
| GSTP1*C   | 313A→G<br>341C→T | Pe104Val<br>Ala113Val                         |



**Таблица 2-24.** Ассоциации между аллельными вариантами генов GSTT1 и GSTM1 и изменениями фармакологического ответа

| Ген   | Аллельные варианты | Изменение активности фермента                   | Лекарственные средства | Изменение фармакологического ответа |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|
| GSTT1 | Нулевые аллели     | Снижение активности глутатион-трансферазы GSTT1 | Тролгитазон            | Гепатотоксичность                   |
| GSTM1 | Нулевые аллели     | Снижение активности глутатион-трансферазы GSTM1 | Тролгитазон            | Гепатотоксичность                   |
|       |                    |                                                 | Пеницилламин           |                                     |
| GSTP1 | GSTP1*A/*B         | Снижение активности глутатион-трансферазы GSTP1 | Доцетаксел             | Миелотоксичность                    |

Golbe и соавт. (1998) показали, что у носителей аллелей GSTP1\*В и GSTP1\*С под действием пестицидов и гербицидов в 3–4 раза чаще возникает болезнь Паркинсона. Авторы предполагают, что механизм этого явления заключается в более интенсивном метаболизме пестицидов и гербицидов с участием GSTP1 в структурах гематоэнцефалического барьера с образованием нейротоксических соединений типа МРТР (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидроксипиридин), являющихся ингибиторами митохондриальных ферментов дыхательной цепи, что и приводит к угнетению дофаминергических процессов в подкорковых ядрах. Следует отметить, что именно GSTP1 участвует в детоксикации гепатотоксичного метаболита парацетамола N-ацетилбензохинонимина. Однако экспериментальные исследования показали, что применение парацетамола в больших дозах у этой линии мышей не только не вызывает более выраженного гепатотоксического эффекта, но и по сравнению с контрольной группой мышей выраженность поражения печени оказалась несколько меньшей. Объяснений этих результатов пока нет. Однако это даёт основания для дальнейшего более детального изучения роли GSTP1 в метаболизме парацетамола.

**2.3. ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ  
ТРАНСПОРТЁРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Как указывалось выше, транспортёры играют существенную роль в фармакокинетических процессах таких, как всасывание, распределение и выведение. Итак, функциями транспортёров в фармакокинетике ЛС являются следующие (рис. 2-6).

- Локализуются в энтероцитах.
  - ◆ осуществляют «выброс» ЛС в просвет кишечника: гликопротеин Р (Р-gp, MDR1), протени резистентности рака молочной железы (BCRP), протени 2, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью (MRP2);
  - ◆ осуществляют всасывание ЛС: транспортёр 1 олигопептидов (PEPT1), полипептид В, транспортирующий органические анионы (OATP-B или OATP2B1).
- Локализуются в гепатоцитах.
  - ◆ осуществляют захват ЛС из крови: полипептиды А, В и С, транспортирующие органические анионы (OATP-A или OATP1B3, OATP-B или OATP2B1, OATP-C или OATP1B1), протенины 1, 3 и 4, ассоциированные с множественной лекарственной устойчивостью (MRP1, MRP3, MRP4).
  - ◆ осуществляют активную секрецию ЛС в жёлчь: гликопротеин Р (MDR1), протени 2, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью (MRP2), протени резистентности рака молочной железы (BCRP).
- Локализуются в эпителиоцитах проксимальных почечных канальцев.
  - ◆ осуществляют захват ЛС из крови: транспортёры органических анионов 1, 2, и 3 (OAT1, OAT2 и OAT3);
  - ◆ осуществляют активную секрецию в мочу: гликопротеин Р (MDR1), транспортёр органических анионов 4 (OAT4), протенины 2 и 4, ассоциированные с множественной лекарственной устойчивостью (MRP2, MRP4);
  - ◆ осуществляют реабсорбцию ЛС: транспортёры 1 и 2 олигопептидов (PEPT1, PEPT2), протени 1, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью (MRP1).
- Локализуются в эндотелиоцитах гематоэнцефалического барьера, ◆ осуществляют «выброс» ЛС в просвет сосуда, не допуская их проникновение в ЦНС: гликопротеин Р (MDR1).



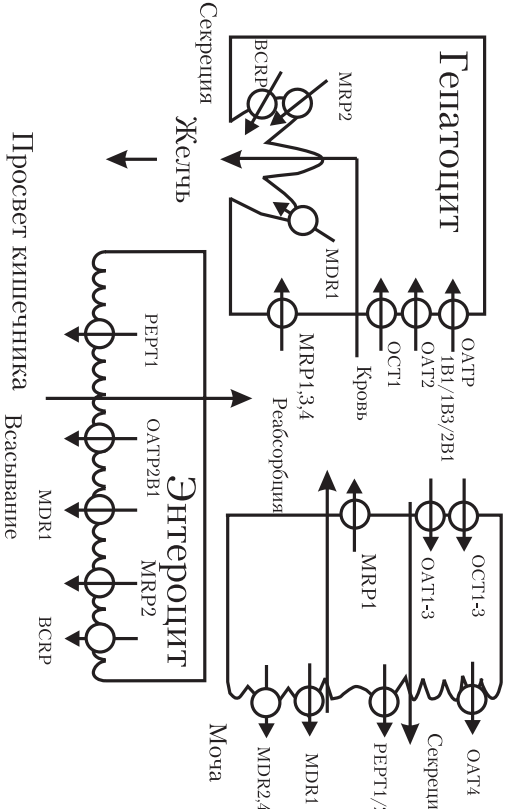


Рис. 2-6. Локализация и функции некоторых транспортеров лекарственных средств. Объяснения в тексте

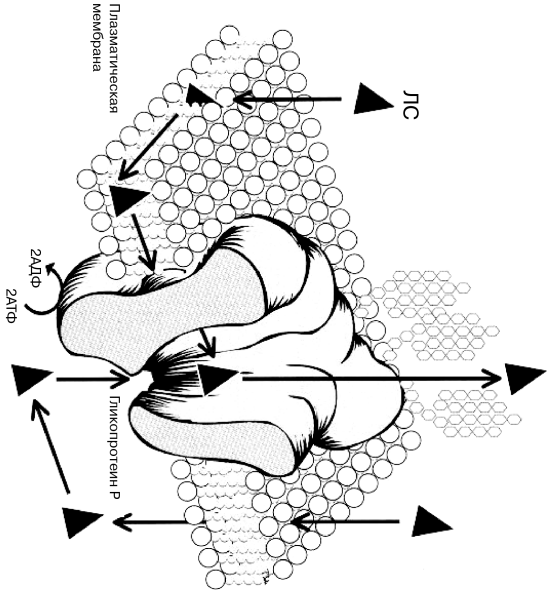


Рис. 2-7. Механизм функционирования гликопротеина Р (MDR1) [Matzoliñi et al., 2004]. Примечание: ЛС — лекарственное средство, АТФ — аденозинтрифосфат, АДФ — аденозиндифосфат

В фармакокинетике ЛС участвуют и другие транспортеры. Характеристика основных транспортеров ЛС представлена в приложении 4.

С этих позиций становится очевидным, что полиморфизм генов, кодирующих транспортеры, может существенно влиять на фармакокинетику ЛС, изменяя фармакодинамику, и в конечном итоге эффективность и безопасность ЛС.

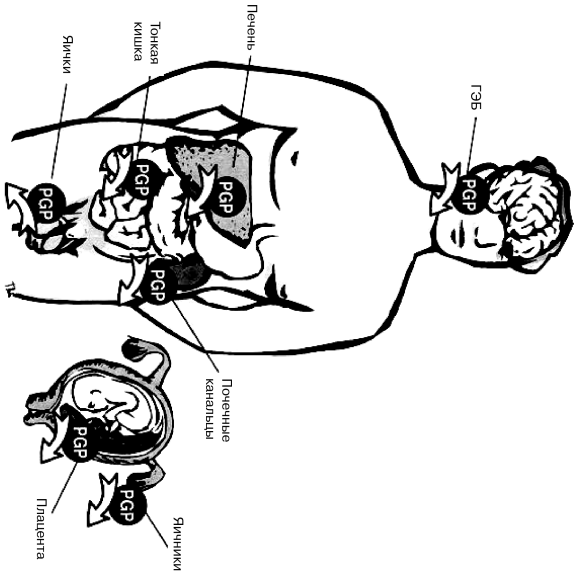
Гликопротеин Р, являющийся продуктом гена MDR1, представляет собой АТФ-зависимый насос, локализованный на цитоплазматических мембранах различных клеток и осуществляющий выбор во внеклеточное пространство различные ксенобиотики, в том числе и ЛС (рис. 2-7) [Matzoliñi, 2004].

В кишечнике гликопротеин Р выполняет роль своеобразного насоса, «выкачивающего» ЛС из клетки в просвет кишечника. Распологась в гепатоцитах, гликопротеин Р способствует выведению ксенобиотиков в желчь. Гликопротеин Р эпителия почечных канальцев участвует в активной секреции ксенобиотиков в мочу. Гликопротеин Р эндотелиоцитов гистогематических барьеров препятствует проникновению ксенобиотиков в ЦНС, яичники, яички, через плаценту. Таким образом, гликопротеин Р является адаптационным механизмом, возникшим в процессе эволюции для защиты организма человека от ксенобиотиков: основной функцией гликопротеина Р является препятствие всасыванию ксенобиотиков, а при их попадании в организм — скорейшее выведение (табл. 2-25) [Schuetz E.G., 1995; Kim R.V., 2002].

Таблица 2-25. Локализация и функции гликопротеина Р в организме человека

| Локализация                                                                                                                      | Функция                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| «Внешняя» мембрана энтероцитов                                                                                                   | «Выкачивание» из энтероцитов в просвет кишечника липофильных ксенобиотиков                                                                          |
| Базолатеральная мембрана гепатоцитов                                                                                             | Активная секреция липофильных ксенобиотиков в желчь                                                                                                 |
| Базолатеральная мембрана клеток проксимальных почечных канальцев                                                                 | Активная секреция липофильных ксенобиотиков в мочу                                                                                                  |
| «Внешняя» мембрана эндотелиоцитов гематоэнцефалического, гематоовариального, гематотестикулярного и гематоплацентарного барьеров | «Выкачивание» из эндотелиоцитов в просвет сосуда липофильных ксенобиотиков — предотвращение их проникновения в ЦНС, яичники, яички и через плаценту |

Гликопротеин Р изначально изучался в опухолевых клетках как механизм резистентности опухолей к цитостатикам. Однако экспрессия гена гликопротеина Р обнаружена и в здоровых тканях организма человека. Гликопротеин Р обнаружен в энтероцитах, гепатоцитах, клетках проксимальных почечных канальцев и эндотелиоцитах гистоматических барьеров (гематоэнцефалического, гематоовариального, гематотестикулярного и гематоплацентарного) (рис. 2-8).



**Рис. 2-8.** Локализация гликопротеина Р (РGP) в организме человека [Marzolini et al., 2004 с дополнениями]

Следует отметить, что содержание гликопротеина Р значительно различается у мужчин и женщин. Так, Shnezt и соавт. (1995) показали, что экспрессия гена, кодирующего гликопротеин Р (MDR1), у мужчин в 2,4 раза выше, чем у женщин. По мнению Cummins (2002), именно этот феномен лежит в основе половых различий в фармакокинетике ряда ЛС у мужчин и женщин.

Субстратами гликопротеина Р являются широко применяемые ЛС: сердечные гликозиды (дигоксин, дигитоксин), блокаторы медленных кальциевых каналов, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), блокаторы Н1-рецепторов, макролиды, некоторые цитостатики, противовирусные препараты и т.д. Полный список субстратов гликопротеина Р представлен в приложении 3. Следует отметить, что многие ЛС-

субстраты гликопротеина Р одновременно являются субстратами CYP3A4.

Роль гликопротеина Р в фармакокинетике ЛС хорошо изучена на моделях животных, в качестве которых использовали «нокаутных» мышей линии CF-1 с потерей гликопротеина Р (mdr1). Фармакокинетика ЛС-субстратов гликопротеина Р (дигоксина, диклоспирина, винбластина) значительно изменена у «нокаутных» мышей в виде более полного всасывания, угнетения выведения в желчь и мочу, повышения проницаемости ЛС через гистоматические барьеры. В настоящее время в клинических исследованиях активность гликопротеина Р оценивают по фармакокинетике его специфического (маркерного) субстрата фексофенадина.

Активность гликопротеина Р зависит от множества факторов, основным из которых является полиморфизм гена MDR1, кодирующего гликопротеин Р. В настоящее время активно изучается клиническое значение четырех полиморфных маркеров, представляющих собой замену в нуклеотидной последовательности ДНК одного нуклеотида на другой, так называемые однонуклеотидные полиморфизмы. Два из них (G2677T и G2677A в 21-м экзоне) являются структурными полиморфизмами, т.е. приводят к изменением в аминокислотной последовательности (табл. 2-26). Полиморфные маркеры C1236T (в 12-м экзоне) и C3435T (в 26-м экзоне) локализованы в промоторной зоне гена MDR1 и приводят к изменению его экспрессии.

**Таблица 2-26.** Полиморфные маркеры гена MDR1, кодирующего гликопротеин Р

| Полиморфный маркер | Экзон | Изменения в нуклеотидной последовательности ДНК | Результат полиморфизма |
|--------------------|-------|-------------------------------------------------|------------------------|
| G2677T             | 21    | 2677G T                                         | Ala893Ser              |
| G2677A             | 21    | 2677G A                                         | Ala893Thr              |
| C1236T             | 12    | 1236C T                                         | Снижение экспрессии    |
| C3435T             | 26    | 3435C T                                         | Снижение экспрессии    |

Как показали исследования последних лет, наибольшее клиническое значение имеет полиморфный маркёр C3435T, представляющий собой замену в нуклеотидной последовательности в 3435-м положении цитозинового нуклеотида на тимидиновый. Частота аллелей и генотипов по полиморфному маркёру C3435T значительно варьирует в различных этнических группах (табл. 2-27). Так, например, по нашим данным, в Чукотском АО генотип TT по полиморфному маркёру C3435T гена MDR1 достоверно чаще наблюдали у чукчей по сравнению с русскими (37,8% по сравнению с 24,4%,  $p=0,014$ ). Частоты генотипа TT не различались у русских и эвенов (24,25% по сравнению с 30,9%,  $p=0,295$ ) и у эвенов и чукчей (30,9% по сравнению с 37,8%,  $p=0,362$ ) [Сычёв Д.А., 2005]. В исследованиях *in vitro* было показано, что у индивидумов с генотипом TT отмечается снижение экспрессии гена MDR1 в двенадцатиперстной кишке [Hoffmeier et al., 2000], в CD56+ лейкоцитах [Hitzl et al., 2001; Drescher et al., 2002], в почках [Siegmund et al., 2002]. Очевидно, что снижение экспрессии гена MDR1 в кишечнике и почках должно приводить к снижению количества гликопротеина Р в этих органах и, следовательно, к более полному всасыванию и замедленному выведению ЛС-субстратов гликопротеина Р. В результате у индивидумов с TT генотипом должны обнаруживать высокие концентрации ЛС-субстратов гликопротеина Р в плазме крови. Так, в исследовании Hoffmeier и соавт. снижение экспрессии гена MDR1 у пациентов с генотипом TT сопровождалось высоким содержанием дигоксина в плазме крови. Однако существуют работы, в которых авторы не обнаружили различий в экспрессии гена MDR1 у лиц с TT и CC генотипом в тонкой кишке [Sygsmund et al., 2002; Goto et al., 2002], костном мозге [van der Heiden et al., 2003], плаценте [Tanabe et al., 2001], CD56+ и CD34+ лейкоцитах [Oselin et al., 2003]. В то же время Nakashita и соавт. (2002), изучив экспрессию гена MDR1 у 13 здоровых японцев, обнаружили, что экспрессия гена MDR1 была не ниже, а выше у лиц с генотипом TT. Авторы предполагают, что различия во влиянии полиморфизма C3435T на экспрессию гена MDR1 у лиц из различных этнических групп можно объяснить дополнительным влиянием на экспрессию продуктов других генов. Противоречивые результаты исследований влияния полиморфизма C3435T на экспрессию гена MDR1 в различных органах и тканях заставляют активно продолжать работу в этом направлении.

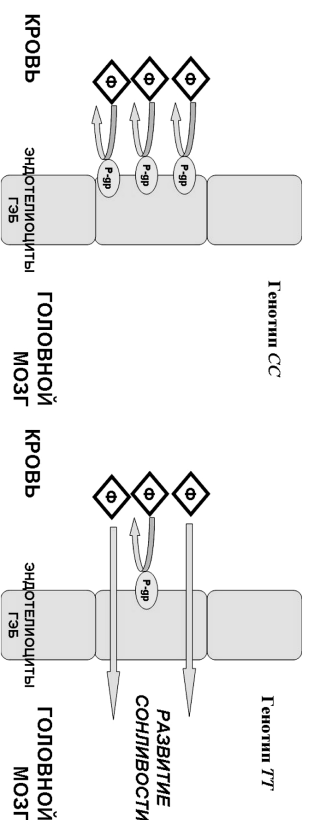
**Таблица 2-27.** Распространённость генотипов аллельного варианта C3435T гена гликопротеина Р (MDR1) в различных этнических группах

| Этническая группа | Распространённость, % |            |            |
|-------------------|-----------------------|------------|------------|
|                   | Генотип CC            | Генотип CT | Генотип TT |
| Англичане         | 24                    | 48         | 28         |
| Немцы             | 28                    | 48         | 24         |
| Кенийцы           | 70                    | 26         | 4          |
| Афроамериканцы    | 68                    | 31         | 1          |
| Суданцы           | 52                    | 43         | 6          |
| Португальцы       | 22                    | 42         | 36         |
| Китайцы           | 32                    | 42         | 26         |
| Филиппинцы        | 38                    | 42         | 20         |
| Японцы            | 35                    | 53         | 12         |

Фексофенадин практически не подвергается биотрансформации. Его выведение осуществляется гликопротеином Р путём активной секреции в жёлчь (80%) и в мочу (20%), поэтому фексофенадин рассматривают как маркёрный субстрат гликопротеина Р, по фармакокинетике которого можно оценивать активность гликопротеина Р. Первым исследованием влияния носительства генотипов по полиморфному маркёру C3435T на фармакокинетику фексофенадина была работа Kim и соавт. (2001), в которой было задействовано 60 здоровых афроамериканцев. Авторы показали, что AUC фексофенадина у лиц с генотипами TT, CT, CC статистически достоверно не различались. Drescher и соавт. (2002) хотя и обнаружили, что у добровольцев (европеоидов) с TT генотипом была снижена экспрессия гена MDR1 в лейкоцитах CD56+, однако различий в AUC фексофенадина у добровольцев с генотипами TT, CT, CC найдено не было. Однако Yi и соавт. (2004), изучив фармакокинетику фексофенадина 33 здоровых добровольцев (корейцев), показали, что AUC0-4 фексофенадина была достоверно выше у лиц с генотипом TT по сравнению с лицами с генотипом CC ( $5934 \pm 2064$  нг/(мл · ч) против  $3998 \pm 1241$  нг/(мл · ч),  $p=0,024$ ). Максимальная концентрация фексофенадина была также достоверно выше у лиц с TT генотипом по сравнению с лицами с CC генотипом ( $958 \pm 408$  нг/мл против  $673 \pm 242$  нг/мл,  $p=0,04$ ). Нами было показано, что у носителей генотипа TT ( $n=6$ ) по полиморфному маркёру C3435T гена MDR1, по сравнению с лицами с генотипами CT ( $n=6$ ) и CC ( $n=8$ ), отмечаются более высокие значения

$C_{\max}$  ( $994 \pm 94$  по сравнению с  $819 \pm 108$ ,  $p = 0,05$  и  $994 \pm 94$  по сравнению с  $573 \pm 122$ ,  $p < 0,05$ ), АУС фексофенадина ( $5983 \pm 574$  по сравнению с  $4960 \pm 695$ ,  $p < 0,05$  и  $5983 \pm 574$  по сравнению с  $3408 \pm 727$ ,  $p < 0,05$  соответственно), что свидетельствует о низкой активности гликопротеина Р. Однако, по мнению многих авторов, у лиц с генотипом ТТ имеется не столько низкая активность самого гликопротеина Р, сколько снижение экспрессии гена MDR1, кодирующего данный транспортёр, в кишечнике [Hoffmeyer et al., 2000], в почках [Siegmund et al., 2002] и, возможно, в печени. Следствием этого, по-видимому, является снижение количества гликопротеина Р у лиц с генотипом ТТ и, как результат, — более полное всасывание и замедленное выведение ЛС-субстратов гликопротеина Р и в частности, фексофенадина, что нами и было продемонстрировано. Кроме того, нами было обнаружено, что у лиц с генотипом ТТ по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 по сравнению с лицами, не несущими данный генотип (лица с генотипами СТ и СС), при однократном приёме фексофенадина в дозе 180 мг чаще наблюдали развитие сонливости (67% по сравнению с 14%,  $p = 0,037$ ). При этом выявление генотипа ТТ по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 с чувствительностью 67% и специфичностью 86% прогнозирует развитие сонливости при приёме фексофенадина в дозе 180 мг: прогностическая ценность положительного (PPV) результата составила 67%, прогностическая ценность отрицательного (NPV) — 86%, OR (95% CI<sub>OR</sub>) = 12,0 (1,3–115,4). Конечно, этот феномен можно было бы объяснить более высокими концентрациями фексофенадина в плазме крови у лиц с генотипом ТТ и в частности,  $C_{\max}$ . Однако фексофенадин не является ЛС с узкой терапевтической широтой, и, скорее всего, даже такое повышение концентрации (С<sub>max</sub> у лиц с генотипом ТТ на 74% выше С<sub>max</sub> у лиц с генотипом СС) не может быть причиной развития сонливости. Нам представляется, что описанный феномен связан с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера вследствие снижения экспрессии гена MDR1, приводящей к уменьшению количества гликопротеина Р в эндотелиоцитах гематоэнцефалического барьера у лиц с генотипом ТТ, чего не наблюдается у лиц с генотипом СТ и СС (рис. 2-9). На основании результатов нашего исследования можно сделать предположение о том, что у пациентов с генотипом ТТ по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 либо не следует применять ЛС, являющиеся субстратами гликопротеина Р, Н/П которых связаны с их проникновением через гематоэнцефалический барьер (например, фексофенадин), либо применять их в минимальных дозах. С другой стороны, если ЛС, являющиеся субстратом гликопротеина Р, имеет узкую терапевтическую широту, то низкая активность и/или экспрессия гликопротеина Р у но-

сителей генотипа ТТ гена MDR1 должна увеличивать риск развития Н/П у пациентов, принимающих данное ЛС.



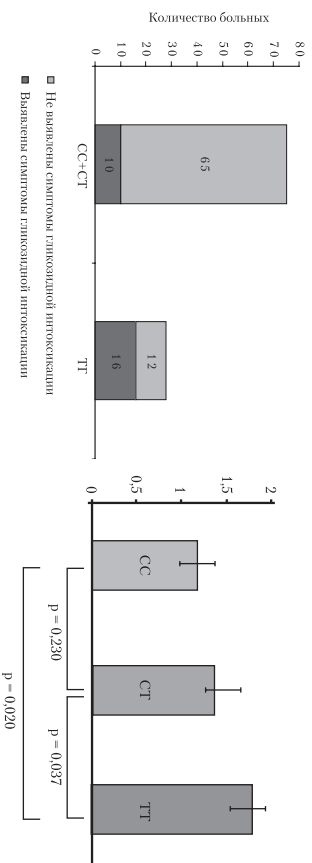
**Рис. 2-9.** Схема функционирования гликопротеина Р в структурах гематоэнцефалического барьера у лиц с генотипами СС и ТТ по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1. Примечание: Ф — фексофенадин; Р-gp — гликопротеин Р.

К такому ЛС относят наиболее часто применяемый препарат из группы сердечных гликозидов дигоксин, основными показаниями для применения которого являются хроническая сердечная недостаточность и постоянная форма фибрилляции предсердий. Представляя собой ЛС с узкой терапевтической широтой, дигоксин вызывает Н/П в виде гликозидной интоксикации в 10–30% случаев, поэтому безопасность применения дигоксина остаётся актуальной проблемой. Известно, что риск развития гликозидной интоксикации увеличивается у пациентов пожилого и старческого возраста с гипоталиемией, находящихся в тяжёлом состоянии. Существуют также и генетически детерминированные факторы риска развития гликозидной интоксикации. Именно таким фактором является полиморфизм гена MDR1, кодирующего гликопротеин Р. Гликопротеин Р обеспечивает главный транспортный механизм выведения дигоксина: он осуществляет активную секрецию дигоксина в жёлчь и мочу. По нашим данным, у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий, являющихся томозоипотами по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 (пациенты с генотипом ТТ,  $n = 28$ ), по сравнению с пациентами, не несущими данный генотип (лица с генотипами СТ,  $n = 55$  и СС,  $n = 20$ ), чаще наблюдаются симптомы гликозидной интоксикации (57% по сравнению с 13%,  $p = 0,0001$ ) (рис. 2-10) при его длительном приёме в дозе 0,25 мг/сут<sup>1</sup>. Причиной этого фено-

<sup>1</sup> В проведении исследования участвовал д.м.н. Андреев Д.А.



мена было то, что именно у пациентов с генотипом ТТ ретипировали более высокие значения минимальной равновесной концентрации диглоксина в плазме крови по сравнению с пациентами с генотипами СТ и СС (1,77 0,17 по сравнению с 1,37 0,30,  $p=0,037$  и 1,77 0,17 по сравнению с 1,17 0,21,  $p=0,02$ ) (рис. 2-11). При этом выявление генотипа ТТ с чувствительностью 62% и специфичностью 84% прогнозирует развитие симптомов гликозидной интоксикации у пациентов, принимающих диглоксин в дозе 0,25 мг/сут. Связь между концентрацией диглоксина в плазме крови и возникновением симптомов гликозидной интоксикации очевидна и доказана в мультицентровом исследовании DIG, поэтому полученные нами результаты можно объяснить низкой активностью гликопротеина Р или низким уровнем экспрессии гена MDR1 у пациентов с генотипом ТТ в кишечнике, печени и почках.



**Рис. 2-10.** Симптомы гликозидной ин- **Рис. 2-11.** Концентрация диглоксина в токсикации у пациентов из объединённой группы (генотипы СС и СТ) и у пациентов с генотипом ТТ по полиморфному маркёру С3435Т гена MDR1

Результаты нашего исследования согласуются с данными Нойффеуэ и соавт. (2000), Кугата и соавт. (2002), Veislauf и соавт. (2003), которые, анализируя фармакокинетику диглоксина после его однократного приёма в исследованиях у здоровых добровольцев, показали, что максимальная концентрация диглоксина в плазме крови, а также АУС достоверно больше у лиц с ТТ генотипом по сравнению с индивидуумами, имеющим СС генотип. John и соавт. (2002) выявили более высокие значения минимальных равновесных концентраций ( $C_{mn,ss}$ ) диглоксина у здоровых добровольцев с ТТ генотипом при его длительном применении. В отличие от перечисленных исследований, в нашей работе участвовали не здоровые добровольцы, а пациенты, длительно применяющие диглоксин, которым показан приём данного ЛС. Следует отметить, что

наше исследование имело ряд ограничений, к числу которых можно отнести следующие: было включено небольшое число пациентов с выявленными симптомами гликозидной интоксикации; не определяли другие полиморфные маркёры гена MDR1, такие как G2677T, G2677A, C1236T; концентрацию диглоксина в плазме крови определяли не всем пациентам. Однако несмотря на это, наши данные позволяют выделять ТТ генотип в более низкой дозе (0,125 мг/сут), а корректировать её желательнее под контролем данных терапевтического лекарственного мониторинга. Однако для подтверждения этого предположения необходимо проведение клинических исследований, в которых сравнивались бы эффективность и безопасность диглоксина при его назначении в средней терапевтической дозе (0,25 мг/сут) и с учётом генотипа С3435Т.

Активно проводятся исследования, посвящённые влиянию носительства генотипов по полиморфному маркёру С3435Т гена MDR1 на фармакокинетику и фармакодинамику иммуносупрессоров циклоспорина и такролимуса. Циклоспорин и такролимус, обладая иммунодепрессивным действием, широко применяются в трансплантологии для профилактики отторжения трансплантата и болезни «трансплантат против хозяина» после пересадки почки, печени, костного мозга, сердца. Известно, что особенностями фармакокинетики циклоспорина и такролимуса являются значительная межиндивидуальная вариабельность биодоступности и узкий терапевтический индекс. Гликопротеин Р принимает участие в процессах всасывания и выведения циклоспорина и такролимуса, поэтому в настоящее время интенсивно проводятся исследования клинического значения полиморфного маркёра С3435Т гена MDR1 для терапии циклоспорином и такролимусом. Chowdhury и соавт. (2003), Valtam и соавт. (2003) обнаружили, что после пересадки сердца у пациентов с ТТ генотипом АУС циклоспорина была достоверно выше, чем у пациентов с СТ и ТТ генотипами. В исследовании Vonhompe-Faivre и соавт. (2004) показано, что после пересадки печени для пациентов с ТТ генотипом доза циклоспорина, необходимая для поддержания его оптимального содержания в плазме крови (1000 мкг/л), должна быть в два раза меньше по сравнению с пациентами, имеющим СС генотип ( $p=0,033$ ). Однако подобные результаты были получены не всеми авторами. Von Ahse и соавт. (2001) не обнаружили достоверных различий в фармакокинетических параметрах циклоспорина у здоровых добровольцев в зависимости от генотипа MDR1. Naftoid и соавт. (2004), Anglicheau и соавт. (2004), изучив режим дозирования циклоспорина у пациентов после трансплантации почки, не подтвердили наличие различий в подобранной дозе препарата у паци-

ентов с разными генотипами. Масрхее и соавт. (2002), обследовав 180 пациентов после пересадки почки, обнаружили более высокие концентрации такролимуса у лиц с ТТ генотипом. Аналогичные результаты были получены Zheng и соавт. (2003) у 69 детей после пересадки сердца. Однако Уатачи и соавт. (2002) не нашли различий в частоте развития такролимус-индуцированной нейротоксичности у пациентов после пересадки печени с ТТ, СТ и СС генотипами. Таким образом, клиническое значение полиморфизма С3435Т для терапии циклоспорином и такролимусом требует дальнейшего уточнения. Возможно, в будущем будут разработаны индивидуальные режимы дозирования циклоспорина и такролимуса в зависимости от генотипа MDR1, что повысит безопасность терапии этими ЛС.

К субстратам гликопротеина Р относят и лоперамид, основным показанием для применения которого является симптоматическая терапия острой и хронической диареи. Механизм действия лоперамида связан с возбуждением опиатных рецепторов гладкой мускулатуры кишечника. Фармакокинетика лоперамида характеризуется низкой биодоступностью за счёт плохого всасывания (гликопротеин Р энтероцитов способствует «выбрасыванию» лоперамида в просвет кишечника) и эффекта первого прохождения через печень (активная секреция гликопротеином Р в желчь и биотрансформация). Проникновение лоперамида через гематоэнцефалический барьер затруднено функционированием гликопротеина Р эндотелиоцитов, «выкачивающим» препарат из клеток в просвет сосуда. Однако НЛР лоперамида (сонливости, головокружение, миоз и т.д.) связаны именно с его проникновением через гематоэнцефалический барьер в ЦНС. В настоящее время выполнено два исследования, посвящённых изучению влияния полиморфизма гена гликопротеина Р (MDR1) на фармакокинетику и фармакодинамику лоперамида у здоровых добровольцев. Скарке и соавт. (2003) показали, что у лиц с ТТ генотипом, по сравнению с индивидуумами с СТ и СС генотипами, максимальная концентрация лоперамида достоверно выше. Кроме того, авторами было обнаружено, что именно у добровольцев с ТТ генотипом был зарегистрирован более выраженный миоз при применении лоперамида («морфиноподобный» эффект). В исследовании Pauli-Magnus и соавт. (2003) никаких различий в фармакокинетике лоперамида у добровольцев с генотипами ТТ, СТ и СС найдено не было. Однако в исследовании Pauli-Magnus и соавт. участвовало меньше добровольцев (16 человек), чем в исследовании Скарке и соавт. (24 человека). Однако усиление проникновения ЛС через гематоэнцефалический барьер у носителей определённых генотипов по полиморфным маркерам гена MDR1 может приводить не только к повышению риска разви-

тия НЛР ЦНС, но и в случае, если мишени ЛС находятся в головном мозге, — к повышению эффективности терапии. Так, например, Yasui-Futukori и соавт. (2006) продемонстрировали, что эффективность терапии шизофрении при применении нейролептика бромперидола выше у пациентов, имеющих генотип ТТ по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1, что, по-видимому, связано с более хорошим проникновением препарата через гематоэнцефалический барьер. Этот же феномен, а не только изменениями фармакокинетики, объясняется бо́льшая эффективность противосудорожных и противорвотных ЛС у носителей ТТ генотипа (табл. 2-28) [Vabnick et al., 2005].

В последние годы большое внимание уделяют влиянию полиморфизма гена MDR1, кодирующего гликопротеин Р, на эффективность противовирусных ЛС, применяемых при ВИЧ-инфекции, из группы ингибиторов ВИЧ-протеиназы. Однако результаты этих исследований противоречивы. Так, D.W. Haas и соавт. (2005) обнаружили, что носительство генотипа ТТ по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 ассоциируется с более выраженным снижением количества вируса при применении негфинавира по сравнению с носителями генотипов СТ и СС. В то же время, C. Vercutt и соавт. (2005) не обнаружили различий в фармакокинетике и клинической эффективности при применении другого ингибитора ВИЧ-протеиназы индинавира между группами пациентов в зависимости от носительства генотипов по полиморфным маркерам гена MDR1.

О влиянии полиморфизма гена MDR1, кодирующего гликопротеин Р, на эффективность терапии дитоксином и статинами подробно будет сказано ниже. Выявленные к настоящему времени ассоциации между носительством генотипов по полиморфным маркерам гена MDR1, кодирующим гликопротеин Р, и изменением фармакологического ответа представлены в табл. 2-28.

Результаты, полученные в исследованиях по изучению влияния полиморфизма гена гликопротеина Р (MDR1) на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС, противоречивы. Выяснение значения полиморфизма гена гликопротеина Р (MDR1) для индивидуализации фармакотерапии возможно, только если будут продолжены клинические исследования по изучению влияния полиморфизма гена гликопротеина Р (MDR1) на фармакокинетику, фармакодинамику, а также эффективность и безопасность ЛС-субстратов гликопротеина Р. Кроме того, необходимы клинические исследования по изучению оптимальных режимов дозирования ЛС-субстратов гликопротеина Р для пациентов в зависимости от генотипа гликопротеина Р. На основании результатов уже проведённых исследований можно предположить, что при выявлении аллельных вариантов гена гликопротеина Р (MDR1):

- следует снижать дозу ЛС-субстратов гликопротеина Р с узкой терапевтической широтой (дитоксин, циклоспорин);
- не следует применять ЛС-субстраты гликопротеина Р, НПР которых связаны с их проникновением через гистомематические барьеры (фексофенадин, лоперамид);
- назначать препараты с низкой биодоступностью, так как у этой категории они могут оказаться наиболее эффективными (ингибиторы ВИЧ-протеиназы, статины);
- назначать препараты, проникновение которых затруднено через гематоэнцефалический барьер, а их мишени расположены в ЦНС, так как у этой категории они могут оказаться наиболее эффективными (противоугорочные ЛС, бромперидол).

**Таблица 2-28.** Ассоциации между носительством генотипов по полиморфным маркерам гена MDR1, кодирующим гликопротеин Р, и изменением фармакологического ответа

| Полиморфные маркеры            | Изменение активности транспортера                        | Лекарственные средства                 | Изменение фармакологического ответа       |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|
| C3435T, G2677T, G2677A, C1236T | Снижение активности гликопротеина Р/экспрессии гена MDR1 | Дитоксин                               | Гипкозидная интоксикация                  |
|                                |                                                          | Лоперамид                              | Миоз (сужение зрачка)                     |
|                                |                                                          | Нортриптилин                           | Гипотензия                                |
|                                |                                                          | Циклоспорин                            | Нефротоксичность, нейротоксичность        |
|                                |                                                          | Такролимус                             | Нейротоксичность                          |
|                                |                                                          | Фексофенадин                           | Сонливость                                |
|                                |                                                          | Блокаторы медленных кальциевых каналов | Гиперплазия дёсен                         |
|                                |                                                          | Доцетаксел                             | Миелотоксичность                          |
|                                |                                                          | Ингибиторы протонного насоса           | Усиление антисекреторного действия        |
|                                |                                                          | Антиконвульсанты                       | Повышение эффективности терапии эпилепсии |

**Продолжение табл. 2-28**

|          | Бромперидол                                                            |                                                          |
|----------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|          | Антагонисты 5-TH3 рецепторов (трописетрон, ондансетрон, пранипезетрон) | Усиление противорвотного действия                        |
|          | Аторвастатин                                                           | Усиление гиполипидемического действия                    |
|          | Нефинавир                                                              | Усиление антиретровирусного действия                     |
| MDR1-h4  | Флувастатин                                                            | Более интенсивное снижение концентрации холестерина ЛПНП |
| MDR1-h10 |                                                                        | Менее интенсивное снижение концентрации триглицеридов    |

Таким образом, изучение генетического полиморфизма гликопротеина Р может оказаться перспективным методом индивидуализации фармакотерапии, что повысит её эффективность и безопасность.

Транспортеры органических анионов и катионов — трансмембранные белки, ответственные за перенос через мембрану эндотенных веществ и ксенобиотиков различной химической структуры, в том числе ЛС и их метаболитов, общим свойством которых является гидрофильность. Транспортеры органических анионов формируют суперсемейство натрий-независимых транспортных систем, осуществляющих транспорт через мембрану ряда ЛС и их метаболитов. Они подразделяются на два семейства: OAT (organic anion-transporters) и OATP (organic anion-transporting polypeptides). Суперсемейство транспортеров органических катионов представлено одним семейством — OCT. OAT, OATP, OCT обнаруживают в печени, почках, головном мозге и кишечнике, что позволяет им играть важную роль во всасывании, распределении и, самое главное, выведении ЛС. OAT и OCT играют наибольшую роль в активной секреции гидрофильных ЛС в проксимальных почечных канальцах почках в мочу, а OATP — в гепатоцитах в желчь. К субстратам транспортеров органических анионов и катионов относятся широко применяемые ЛС, включая -лактамыные антибиотики, диурети-

ки, НПВС, противовирусные и противоопухолевые средства, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) (приложение 4).

В настоящее время наиболее хорошо изучено влияние генетического полиморфизма OATP-C на фармакокинетику и фармакодинамику статинов (см. ниже). Доказано, что носительство определённых алельных вариантов гена OATP-C (табл. 2-29), кодирующего полипептид С, транспортирующего органические анионы (OATP-C или SLCO1B1), приводит к его сниженной активности, что проявляется увеличением периода полувыведения, АУС и снижением клиренса ряда статинов (пирвастатина, розувастатина, перорального гипогликемического ЛС репаглинида, а также нового гиполипидемического ЛС эзетимиба и его глюкуронида (активный метаболит). Выявленные в настоящее время ассоциации между носительством алельных вариантов гена OATP-C и неблагоприятным фармакологическим ответом представлены в табл. 2-29.

**Таблица 2-29.** Ассоциации между носительством генотипов по полиморфным маркерам гена OATP-C и изменением фармакологического ответа

| Полиморфные маркеры                   | Изменение активности транспортера | Лекарственные средства                 | Изменение фармакологического ответа     |
|---------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|
| OATP-C*1b, OATP-C*15, T521C, G-11127A | Снижение активности OATP-C        | Пирвастатин, аторвастатин, симвастатин | Ослабление гиполипидемического действия |
| T1628G                                | Снижение активности OATP-C        | Пирвастатин, аторвастатин              | Повышение риска развития миопатий       |
| G-11187A                              | Снижение активности OATP-C        | Репаглинид                             | Гипогликемия                            |

Помимо транспортеров органических анионов и катионов, во всасывании, распределении и выведении ЛС могут принимать участие и другие транспортеры, которые в настоящее время активно изучаются (транспортеры системы олигопептидов, нуклеозидов, транспортеры множественной лекарственной устойчивости) (приложение 4). Единственной работой, посвящённой фармакогенетике протена резистент-

ности рака молочной железы (BCRP), является исследование W. Zhang и соавт. (2006), в котором было показано, что носительство алели А по полиморфному маркеру С421А гена BCRP приводит к удлинению периода полувыведения, увеличению АУС, максимальной концентрации, снижению клиренса розувастатина.



## Глава 3

### Клиническое значение «фармакодинамических» полиморфизмов генов

Причиной изменения фармакодинамики ЛС могут быть мутации генов белков, являющихся фармакологическими мишенями для ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы и т.д.), а также белков, каким-то образом связанных с фармакодинамикой ЛС, которые мы объединили в группу так называемых «фармакодинамических» полиморфизмов. О полиморфизме генов молекул-мишеней отдельных групп ЛС, рассматриваемых в данной монографии, будет изложено в соответствующих главах. В этой главе мы коротко разберём другие активно изучаемые генетические полиморфизмы: полиморфизмы генов, кодирующих  $\beta_2$ -адренорецептор,  $\beta_2$ -брадикининовый рецептор, ионные каналы и ангиотензин-превращающий фермент (АПФ). К этой же группе фармакогенетических феноменов относят развитие гемолиза при применении некоторых ЛС у лиц с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и так называемую, злокачественную гипертермию при применении средств для наркоза и миорелаксантов, о которых также пойдёт речь ниже.

#### 3.1. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ $\beta_2$ -АДРЕНОРЕЦЕПТОРА

Хорошо изучена мутация гена  $\beta_2$ -адренорецептора. Результатом которой является замена в аминокислотной последовательности рецептора в 16-м положении аргинина на глицин (мутация ARG16GLY). У гомозигот по этой мутации в пять раз чаще, а у гетерозигот — в два раза, отсутствует бронхолитический эффект при применении короткодействующих агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов (сальбутамол) для устранения бронхоспазма по сравнению с лицами, не имеющими данной мутации. Данное явление объясняют наличием у носителей данной мутации предрасположенности к снижению плотности  $\beta_2$ -адренорецепторов в бронхах на фоне применения короткодействующих агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов («down»-регуляции). Распространённость гомозигот по этой мутации высока и достигает в европейской популяции 40%, поэто-

му терапии бронхообструктивного синдрома у таких пациентов является серьёзной проблемой. Показано, что препаратами выбора у таких больных служат длительно действующие (пролонгированные) агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов (сальметерол, формотерол), на бронхолитический эффект которых носительство мутации гена  $\beta_2$ -адренорецептора ARG16GLY не влияет.

#### 3.2. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Полиморфизм гена АПФ связан с наличием (вставка, insertion, I) или отсутствием (выпадение, deletion, D) 287-й пары нуклеотидных оснований, в связи с чем получил название I/D полиморфизма. Наибольшую активность АПФ в плазме крови отмечают у лиц с DD-генотипом, наименьшую — у лиц с II-генотипом; лица с ID-генотипом занимают промежуточное положение. Данные о влиянии I/D полиморфизма на антигипертензивное действие ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов противоречивы. Кроме того, противоречивы и данные о влиянии I/D полиморфизма на эффективность ингибиторов АПФ у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Однако есть данные о том, что ингибиторы АПФ не оказывают положительного влияния на функции почек (нефропротективный эффект) при недиабетических заболеваниях у больных с DD-генотипом, но эффективны у больных с II-генотипом и ID-генотипом. Существуют также данные о влиянии I/D полиморфизма на эффективность ЛС из других групп. Так, обнаружено, что у больных ХСН на фоне длительной терапии с включением спиронолактона достоверное увеличение фракции выброса левого желудочка, а также снижение конечного систолического и диастолического объёмов наблюдалось только у пациентов с ХСН с генотипом II и ID, но не DD. В другом исследовании было показано, что в группе больных ХСН, не принимавших  $\beta$ -адреноблокаторы, смертность была выше у лиц с генотипом DD. В группе больных ХСН, принимавших  $\beta$ -адреноблокаторы, смертность была ниже по сравнению с группой пациентов, не принимавших эти препараты, и не различалась в зависимости от генотипа АПФ. У больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с генотипами II и ID флувастатин достоверно лучше вызывал регрессию коронарографических изменений по сравнению с пациентами с генотипом DD. У больных с эректильной дисфункцией с генотипом DD эффективность силденафила достоверно ниже, чем у больных с генотипами ID и II. Однако окончательное значение I/D полиморфизма для фармакотерапии требует уточнения.

3.3. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ  
V<sub>2</sub>-БРАДИКИНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Сухой кашель является специфической H<sub>1</sub>PR ингибиторов АПФ, возникающей у 10% пациентов. Сухой кашель, как полагают, связан с накоплением брадикинина в слизистой оболочке трахеи и крупных бронхов, который в свою очередь способствует активации провоспалительных пептидов (субстанции Р, фосфолипазы С или А<sub>2</sub>, простагландинов, нейронпептида Y), а также местному высвобождению гистамина. Данную H<sub>1</sub>PR наблюдают чаще у женщин, чем у мужчин, и она проходит после отмены ЛС через несколько дней (максимум через 4 нед). Через V<sub>2</sub>-брадикининовые рецепторы реализуется большинство «воспалительных» эффектов брадикинина, в том числе сухой кашель, индуцированный ингибиторами АПФ. V<sub>2</sub>-брадикининовые рецепторы относятся к рецепторам, сопряженным с G-белками, и состоят из семи трансмембранных доменов. В настоящее время имеются данные о четырёх полиморфизмах гена V<sub>2</sub>-брадикининовых рецептора: трёх — структурных и одном — в промоторной области. Генетический полиморфизм в промоторной области 58T/C может влиять на развитие сухого кашля при применении ингибиторов АПФ. Было показано, что частота СС генотипа и С аллели выше у пациентов с артериальной гипертензией. В то же время генотип ТТ и Т аллель наблюдали достоверно чаще у пациентов, у которых возник сухой кашель при применении ингибиторов АПФ: частота Т аллели у пациентов с кашлем составляет 67%, а у пациентов без кашля — только 38%. Причём эта тенденция была более выражена у женщин. I/D полиморфизм АПФ, полиморфизм химазы, а также структурные полиморфизмы V<sub>2</sub>-брадикининовых рецепторов не влияют на частоту возникновения сухого кашля при применении ингибиторов АПФ.

3.4. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ  
ИОННЫХ КАНАЛОВ

Идиопатический синдром удлинённого интервала Q-T (LQTS) — моногенное наследственное заболевание, в основе которого лежит генетический полиморфизм ионных каналов. Этот синдром характеризуется наличием удлинённого интервала Q-T на ЭКГ и случаями внезапной смерти вследствие развития полиморфной желудочковой тахикардии («пируэт»), которая часто может быть спровоцирована приёмом неко-

торых ЛС. В зависимости от наличия или отсутствия глухоты и типа наследования в настоящее время различают две наследственные формы синдрома удлинённого интервала Q-T: синдром Романо–Уорда и Джеруэлла–Ланге–Нилсена (JLNS). Синдром Романо–Уорда не сопровождается нарушением слуха и характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования. Для синдрома Джеруэлла–Ланге–Нилсена характерны наличие двусторонней нейросенсорной глухоты и аутосомно-рецессивный тип наследования. Распространённость синдрома Романо–Уорда составляет 1:10 000-1:15 000. Синдром Джеруэлла–Ланге–Нилсена наблюдают крайне редко, и точных данных по его распространённости в литературе нет. Причиной синдрома удлинённого интервала Q-T является носительство алельных вариантов генов, кодирующих калиевые каналы, или других белков, регулирующих трансмембранные токи ионов калия и натрия (табл. 3-1).

Таблица 3-1. Генетика синдрома удлинённого интервала Q-T

| Варианты синдрома удлинённого интервала Q-T | Ген    | Локализация гена | Белок          | Изменения в аминокислотной последовательности                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------|--------|------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| LQT1                                        | KVLQT1 | 1p15.5           | Калиевый канал | Ala83Pro<br>Gly189Arg<br>Arg95Gln<br>Val159Met<br>Leu178Phe<br>Gly211Arg<br>Thr217Phe<br>Ala341Gln<br>Ala341Val<br>Gly250Gln<br>Gly219Ser<br>Arg555Cys<br>Trp305Ser<br>Ala300Thr<br>Arg518Ter<br>Ala529Thr |
| LQT2                                        | HERG   | 7q35–q36         | Калиевый канал | Ala561Val<br>Asn470Asp<br>Phe593Arg<br>Val822Met                                                                                                                                                           |

Продолжение табл. 3-1

|      |        |         |                                                                                     |
|------|--------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|      |        |         | Gly628Ser<br>Arg582Cys<br>Gly572Arg<br>Ala490Thr                                    |
| LQT3 | SCN1   | 3p21    | Натриевый канал<br>Arg164His<br>Asp1325Ser<br>Arg1623Gln<br>Gln1784Lys<br>Ser941Asp |
| LQT4 |        | 4q25-27 | Нет данных                                                                          |
| LQT5 | MinK   | 21q22   | Модификатор калиевого канала<br>Нет данных                                          |
| JLN1 | KvLQT1 | 11p15.5 | Калиевый канал<br>Thr587Met<br>Cly589Asp                                            |
| JLN2 | MinK   | 21q22   | Модификатор калиевого канала<br>Leu60Pro<br>Thr71Le<br>Asp76Asp<br>Ser74Leu         |

ЛС, перечисленные в табл. 3-2, способны удлинить интервал Q-T и, таким образом, могут повысить риск возникновения опасных для жизни аритмий у больных с синдромом удлинённого интервала Q-T, поэтому абсолютно противопоказаны этой категории пациентов. Однако, по-видимому, применение отдельных ЛС особенно опасно только при определённых вариантах синдрома удлинённого интервала Q-T. Так, показано, что применение у больных с синдромом LQT2 хинидина, цизап-рида, терфенадина достоверно повышает риск возникновения полиморфной желудочковой тахикардии («пируэт»). К факторам риска развития полиморфной желудочковой тахикардии при применении ЛС у этой категории пациентов относят:

- женский пол;
- пожилой возраст;
- гипокалиемию;
- брадикардию;
- анорексию, голодание;
- ХСН;
- удлинённый интервал Q-T до назначения ЛС;

- гипоматгнемия;
- фибрилляцию предсердий.

Таблица 3-2. Лекарственные средства, способные вызвать удлинение интервала Q-T и провоцировать развитие полиморфной желудочковой тахикардии

| Группа лекарственных препаратов                            | Название лекарственных препаратов                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Антиаритмические ЛС                                        | IA класс — хинидин, дизопирамид, прокаинамид<br>IB класс — лидокаин, мексилетин<br>IC класс — флекаинид, пропафенон<br>III класс — соталол, амиодарон, бретилиум, дофетилид, семафитилд |
| Блокаторы H <sub>1</sub> -рецепторов                       | Астемизол, терфенадин                                                                                                                                                                   |
| Антиагрегаторные ЛС                                        | Гатифлоксацин, спарфлоксацин, кларитромицин, эритромицин                                                                                                                                |
| Антималарийные ЛС                                          | Нагфатрин                                                                                                                                                                               |
| Трициклические и тетрациклические антидепрессанты          | Амитриптилин, нортриптилин, имипрамин, доксепин, мапротилин                                                                                                                             |
| Нейролептики                                               | Галоперидол, дроперидол                                                                                                                                                                 |
| Противорвотные препараты из группы антагонистов серотонина | Кетансерин                                                                                                                                                                              |
| Прокинетики                                                | Цизаприд, домперидон                                                                                                                                                                    |
| Гипоглипемические ЛС                                       | Пробукол                                                                                                                                                                                |

3.5. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ДЕФИЦИТ) ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ

Причиной изменения фармакодинамики ЛС могут быть и мутации генов ферментов, ответственных за защиту от окисления сульфгид-рильных групп белков клеточных мембран под действием некоторых ЛС, в частности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД). При этом у носителей подобных мутаций из-за дефицита Г-6-ФД возникает гемо-лиз эритроцитов при применении некоторых ЛС (табл. 3-3). Для пони-

мания этого явления необходимо представлять физиологическую роль этого фермента. Г-6-ФД катализирует переход глюкозо-6-фосфата в фосфоглюконат, при этом ко-ферментом этой реакции является НАДФ, превращающийся в восстановленный НАДФН. НАДФН является важным донором электронов в реакции превращения окисленного глутатиона в восстановленный под действием глутатионредуктазы. Образующийся восстановленный глутатион является активным антиоксидантом и защищает белки клеточных мембран от окисления. В условиях недостаточности Г-6-ФД уменьшается образование НАДФН, и, следовательно, возникает дефицит восстановленного глутатиона. В связи с этим при применении ЛС, обладающих окислительными свойствами (табл. 3-3), вследствие отсутствия защиты от окисления сульфидрильных групп белков клеточных мембран эритроцитов происходит их гемолиз. У лиц с недостаточностью Г-6-ФД гемолиз эритроцитов возникает не только при применении ЛС, но и при употреблении некоторых продуктов питания, в частности конских бобов (*Vicia faba*), в связи с этим это заболевание часто называют фавизмом. Наследование мутаций гена Г-6-ФД, обуславливающих её недостаточность, сцеплено с полом. Подобных мутаций выявлено более 50, однако в целом можно выделить две формы недостаточности Г-6-ФД: «невроидную» и «средиземноморскую». «Невроидная» форма характеризуется ускоренным разрушением Г-6-ФД, поэтому гемолизу подвергнутся только «старые» эритроциты (старше 55 дней). При этом острый гемолиз возникает только при первом применении ЛС и длится несколько дней. При продолжении применения ЛС имеет место лишь хронический слабо выраженный гемолиз эритроцитов. «Средиземноморская» форма характеризуется наличием дефектной Г-6-ФД со сниженной активностью, поэтому гемолизу подвергнутся как «молодые», так и «старые» эритроциты. При этой форме наблюдаются выраженный гемолиз эритроцитов, возникающий при первом применении ЛС и продолжающийся в течение всего периода назначения ЛС. Распространённость недостаточности Г-6-ФД варьирует в различных популяциях от 1 до 15%, а в некоторых регионах достигает 30–40% (Азербайджан). В европейской популяции недостаточность Г-6-ФД наблюдается крайне редко.

**Таблица 3-3.** Лекарственные средства, провоцирующие гемолиз эритроцитов при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

| <b>ЛС, вызывающие клинически выраженный гемолиз эритроцитов</b>     |                           |                                   |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Дапсон                                                              | Сульфаниламид             | Хинидин                           |
| Фуразолидон                                                         | Сульфипридин              | Надидисовая кислота               |
| Нитрофуран                                                          | Сагаосульфациримидин      | Стрептоцид                        |
| Нитрофурантоин                                                      | Сульфасалазин             |                                   |
| Сульфаметоксазол                                                    |                           |                                   |
| <b>ЛС, вызывающие гемолиз эритроцитов при определённых условиях</b> |                           |                                   |
| Антипирин                                                           | Ацетилсалициловая кислота | Димеркаптопропан-сульфонат натрия |
| Сульфадиазин                                                        | Аскорбиновая кислота      | Пробенцид                         |
| Витамин К                                                           | Хлорохин                  | Нитраты                           |
| Хлорамфеникол                                                       | Метакрин                  | Хинидин                           |

### 3.6. ФАРМАКОГЕНЕТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРТЕРМИИ

Злокачественная гипертермия — заболевание, возникающее при применении местных анестетиков, средств для интубационного наркоза, сукцинилхолина. Для злокачественной гипертермии характерен аутосомно-доминантный тип наследования. Симптоматика складывается из лихорадочного синдрома, сопровождающегося нарушениями ритма сердца, острой почечной недостаточностью, а также некротическими изменениями в поперечно-полосатой мускулатуре. В основе патогенеза злокачественной гипертермии лежит увеличение концентрации внутриклеточного кальция, которое индуцировано выше перечисленными ЛС. В последнее время выяснилось, что причиной возникновения злокачественной гипертермии является носительство ряда аллельных вариантов гена, кодирующего рианодиновые рецепторы 1-го типа (RYR1) и расположенного в локусе 19q13.1. На сегодняшний день выявлено более 40 аллельных вариантов гена RYR1, ответственных за развитие злокачественной гипертермии. Обсуждается вопрос о целесообразности идентификации этих мутаций у всех пациентов, у которых предполагают применение местных анестетиков, средств для интубационного наркоза или сукцинилхолина.



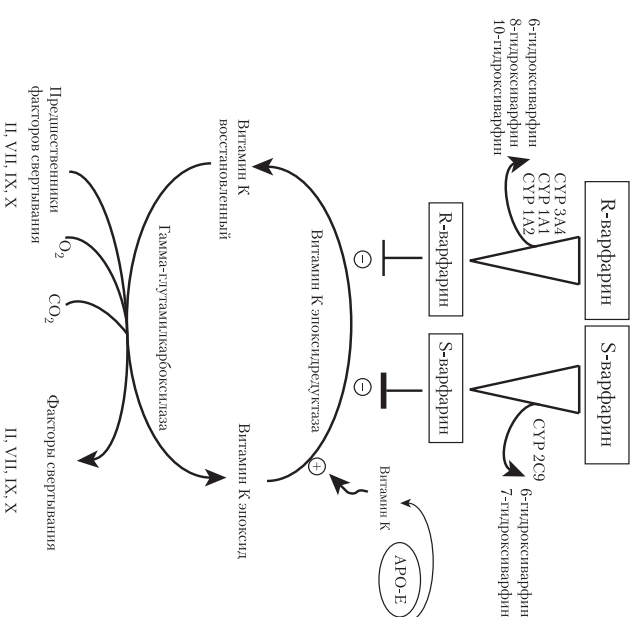
## Клиническая фармакогенетика непрямых антикоагулянтов

Непрямые антикоагулянты являются высокоэффективными препаратами для профилактики тромбозомболических осложнений у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. Метаанализ шести рандомизированных исследований показал, что назначение непрямых антикоагулянтов снижает риск всех инсультов на 61%, при этом снижение риска одинаково как для первичной, так и для вторичной профилактики. Несмотря на внедрение в повседневную практику технологии подбора дозы непрямых антикоагулянтов под контролем величин международного нормализованного отношения (МНО), геморрагические осложнения остаются основной опасностью при применении непрямых антикоагулянтов. При этом частота кровотечений при применении варфарина составляет до 26,5%, из них больших(требующих переливания крови, хирургического вмешательства или повлёкших за собой смерть) — до 4,2% в год. С этих позиций актуальным представляется разработка новых подходов для повышения безопасности терапии непрямыми антикоагулянтами. Подобным подходом может быть индивидуализированный выбор начальной дозы непрямых антикоагулянтов по результатам фармакогенетических исследований.

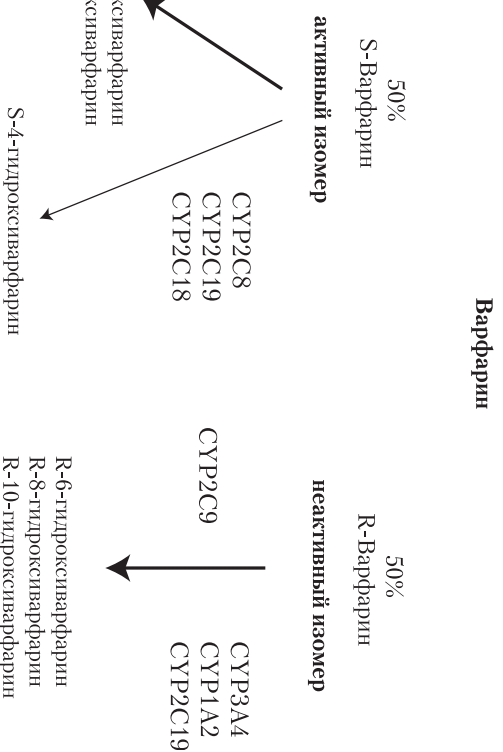
### 4.1. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ СУР2С9 И НЕПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Все применяемые в настоящее время непрямые антикоагулянты (варфарин, аценокумарол, фенпрокумон) представляют собой рацематические смеси S- и R-энантиомеров. S- и R-энантиомеры непрямых антикоагулянтов отличаются по своей антикоагулянтной активности. Кроме того, их пути биотрансформации в печени могут значительно различаться. Однако главным ферментом биотрансформации непрямых антикоагулянтов является изофермент цитохрома P-450 2C9 (СУР2С9). Антикоагулянтная активность S-варфарина в пять раз выше активности R-варфарина (рис. 4-1). Следует отметить, что существуют значительные различия и в путях биотрансформации энантиомеров варфарина: S-варфарин окисляется под действием СУР2С9, в то время

как R-энантиомер — с участием СУР1А2, СУР2С19, СУР3А4 (рис. 4-2). В результате метаболизма варфарина образуются неактивные метаболиты, главным из которых является S-7-гидроксиварфарин. В отличие от варфарина S- и R-энантиомеры аценокумарола обладают одинаковой антикоагулянтной активностью. S-аценокумарол метаболизируется под действием СУР2С9, R-аценокумарол — под действием СУР1А2, СУР2С19, СУР3А4. Все метаболиты аценокумарола неактивны. S-энантиомер фенпрокумона по своей антикоагулянтной активности больше чем в два раза превышает активность R-энантиомера. S- и R-энантиомеры фенпрокумона подвергаются биотрансформации в печени под действием СУР2С9 до неактивных 4-, 6-, 7- и 8-гидроксиметаболитов. При этом главными путями биотрансформации как S-, так и R-фенпрокумона являются 4- и 7-гидроксипирование. Однако, несмотря на различия в биотрансформации S- и R-энантиомеров, общепризнано, что именно активность СУР2С9 определяет скорость биотрансформации непрямых антикоагулянтов. А изменение активности СУР2С9 под действием различных факторов, прежде всего генетических, как правило, приводит к клинически значимым изменениям концентрации препаратов.



**Рис. 4-1.** Фармакокинетика и фармакодинамика варфарина



**Рис. 4-2.** Схема биотрансформации варфарина

За последние годы выполнен ряд исследований, посвященных изучению влияния носительства аллельных вариантов *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* на фармакокинетику, фармакодинамику, клиническую эффективность и безопасность варфарина, аценокумарола и фенпрокумона. В фармакокинетических исследованиях, выполненных на здоровых добровольцах, показано, что носительство «медленных» аллельных вариантов *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* ассоциируется с более высокими концентрациями S-варфарина, S-аценокумарола и S-фенпрокумона, а также более низкими значениями их клиренса из-за замедления метаболизма этих препаратов [Scordo M.G., 2002; Motin S., 2004; Nettap D., 2005]. При этом в настоящее время в большинстве клинических исследований продемонстрировано, что при применении варфарина, аценокумарола и фенпрокумона у больных, являющихся носителями «медленных» аллельных вариантов *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3*, риск кровотечений возрастает в два-три раза, а чрезмерной гипокоагуляции (МНО более 4) — в три-четыре раза [Tassies D., 2002; Visser L.E., 2004; Schalekamp T., 2004; Nummers-Pradler E., 2003; Higashi M.K., 2002; Tabrizi A.R., 2002]. По данным различных авторов, у больных, являющихся носителями «медлен-

ных» аллельных вариантов *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3*, подобранная доза непрямым антикоагулянтов была меньше, а терапевтические значения МНО удавалось достичь быстрее по сравнению с пациентами, не несущими данных аллельных вариантов. Так, Scordo и соавт. (2002) показали, что 72% пациентов, которым была подобрана низкая доза варфарина (менее 26,25 мг/нед), были носителями аллелей *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* [Scordo M.G., 2002]. Nettpa и соавт. (2002) показали, что доза аценокумарола для поддержания МНО в диапазоне 2–3 для пациентов с генотипом *CYP2C9\*1/\*1* (169 пациентов) составляла 17,1 мг/нед, *CYP2C9\*1/\*2* (97 пациентов) — 14,6 мг/нед, *CYP2C9\*1/\*3* (59 пациентов) — 11,2 мг/нед [Nettpa J., 2002]. Аналогичные данные были получены О.В. Сироткиной и соавт. (2004): носители аллельных вариантов *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* быстрее достигают терапевтического уровня гипокоагуляции и требуют достоверно меньшей недельной дозы варфарина [Сироткина О.В., 2004]. Реуванди и соавт. (2004) обнаружили, что у 65–66% больных, являющихся гомозиготами и гетерозиготами по аллелям *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3*, через четыре дня после начала применения варфарина значение МНО приближается к 3. В то же время лишь 33% гомозигот *CYP2C9\*1/\*1* через четыре дня терапии варфарином достигают уровня МНО равное 3 [Reuvandi F., 2004].

Приведем клинический пример развития кровотечения и чрезмерной гипокоагуляции при применении варфарина у больной, являющейся гомозиготой по аллельному варианту *CYP2C9\*3* (генотип *CYP2C9\*3/\*3*). Больная Р. 65 лет поступила в терапевтическое отделение с диагнозом «ИБС. Стенокардия напряжения III функционального класса. Артериальная гипертензия III степени, очень высокого риска. Фибрилляция предсердий, пароксизмальная тахисистолическая форма, пароксизм неизвестной давности. НК I (I функциональный класс по NYHA)». Больная предъявляла жалобы на сердцебиение, перебои в работе сердца. Аллергологический анамнез не отягощен. В анамнезе кровотечений не было. АД 160/100 мм рт.ст., ЧСС 92 в минуту, тоны аритмичные. ЭКГ: мерцательная аритмия, тахисистолическая форма. По данным клинического анализа мочи, общего и биохимического анализа крови все показатели в пределах нормы. Коагулограмма: АЧТВ 29 мс, МНО 1,1. Большой назначен аценодол по 12,5 мг 2 раза в сутки, изосорбида динитрат по 20 мг 2 раза в сутки, эналаприл по 5 мг 2 раза в сутки. Для подготовки больной к плановой кардиоверсии назначен варфарин 5 мг 1 раз в сутки. Через 2 дня после начала терапии состояние улучшилось: ангинозные боли не рецидивировали, нормализовалось АД (АД 130/80 мм рт.ст.), устранилось ощущение сердцебиения (ЧСС 80 в минуту), перебои в работе сохранились (на ЭКГ мерцательная аритмия,

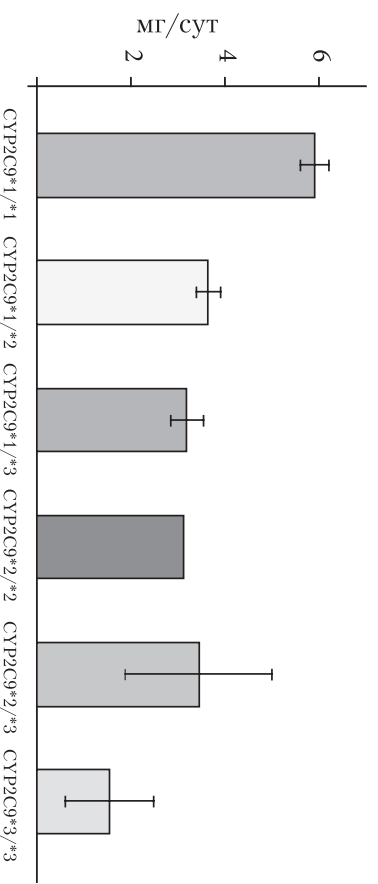
нормосистолическая форма). Коагулограмма: АЧТВ 32 мс, МНО 1,5. Терапию продолжили. Через пять дней больная предъявила жалобы на выраженное носовое кровотечение, окрашивание мочи в цвет «мясных помоев», кровохарканье, крововизилиния в кожу (рис. 4.3, см. вклейку). Гемодинамика оставалась стабильной. По данным общего и биохимического анализа крови, все показатели в пределах нормы. Клинический анализ мочи: эритроциты покрывают слюную ползу зрения (макронема-турия). Коагулограмма: АЧТВ 42 мс, МНО 8. Поставлен диагноз «передозировка непрямым антикоагулянтам варфарином». Варфарин отменили, назначили менадиона натрия бисульфит, оставшую терапию оставили без изменений. Через два дня после возникновения геморрагических осложнений носовое кровотечение, кровохарканье, макронема-турия прекратились. При проведении генотипирования по CYP2C9 оказалось, что больная являлась гомозиготой CYP2C9\*3/\*3. После нормализации МНО больной повторно назначили варфарин в дозе 0,625 мг/сут, на фоне которой значение МНО сохранялось в пределах 2–3. Через 3 нед после достижения терапевтического значения МНО больной была проведена плановая электрическая кардиоверсия, в результате которой был восстановлен синусовый ритм. После повторного назначения варфарина в уменьшенной дозе кровотечения не рецидивировали. Таким образом, у больной наблюдали генетически детерминированное снижение скорости биотрансформации варфарина, в связи с чем, скорее всего, произошло повышение его концентрации в плазме, вызвавшее увеличение МНО и развитие геморрагического синдрома. Вследствие этого для достижения терапевтических значений МНО больной потребовалась низкая доза варфарина.

Нами было проведено изучение влияния носительства аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 на безопасность и особенности режима дозирования непрямого антикоагулянта варфарина у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий, которая является показанием для применения данного ЛС<sup>1</sup>. Кроме того, всем больным определяли общий клиренс (Сl) варфарина<sup>2</sup>, рассчитанный исходя из его

<sup>1</sup> В исследовании принимали участие сотрудники Института клинической кардиологии РКНПк проф. Панченко Е.П., к.м.н. Кропанева Е.С., Михеева Ю.А., врач-терапевт ПКБ № 23 им. «Медсантруд» г. Москвы Булыгова Ю.М. Концентрацию варфарина в плазме крови определяли в лаборатории фармакокинетики Института клинической фармакологии НЦ ЭСМП Росздравнадзора (зав. д.ф.н., проф. Раменская Г.В.)

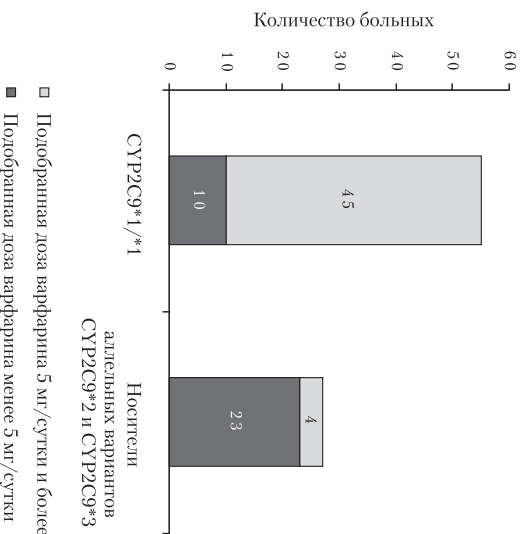
<sup>2</sup> В связи с тем что в плазме крови определяли минимальную равновесную концентрацию суммарно S- и R-энантиомера, то и рассчитанный клиренс относится также суммарно к двум энантиомерам.

минимальной равновесной концентрации в плазме крови и дозы препарата по общепринятой формуле. Оказалось, что у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий с генотипом CYP2C9\*1/\*2 (n=12) и с генотипом CYP2C9\*1/\*3 (n=10) Сl варфарина был ниже по сравнению с пациентами с генотипом CYP2C9\*1/\*1 (n=55): 2,4±0,3 мл/мин по сравнению с 3,5±0,25 мл/мин, r=0,05 и 1,9±0,3 мл/мин по сравнению с 3,5±0,5 мл/мин, r=0,02 соответственно. Исходя из этого закономерно, что у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий с генотипом CYP2C9\*1/\*2 (n=12) и с генотипом CYP2C9\*1/\*3 (n=10) подобранная доза варфарина была ниже по сравнению с подобранной дозой этого препарата у пациентов с генотипом CYP2C9\*1/\*1 (n=55): 3,64±0,26 мг/сут по сравнению с 5,91±0,29 мг/сут, r=0,004 и 3,19±0,35 мг/сут по сравнению с 5,91±0,29 мг/сут, r=0,039 соответственно (рис. 4-4). При этом у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий, являющихся носителями аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 (пациенты с генотипами CYP2C9\*1/\*2, CYP2C9\*1/\*3, CYP2C9\*2/\*2, CYP2C9\*2/\*3, CYP2C9\*3/\*3, n=27) по сравнению с пациентами, не несущими данные аллельные варианты (пациенты с генотипом CYP2C9\*1/\*1, n=55), статистически достоверно чаще подобранная доза варфарина была менее 5 мг/сут (85% по сравнению с 18%, r=0,0001) (рис. 4-5).



**Рис. 4-4.** Подобранные дозы варфарина у пациентов с генотипами CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*2, CYP2C9\*2/\*2, CYP2C9\*2/\*3 и CYP2C9\*3/\*3





**Рис. 4-5.** Распределение пациентов, несущих аллельные варианты CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 и не несущих данные аллельные варианты, в зависимости от подобранной дозы варфарина

Тот факт, что носителям аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 необходима меньшая доза варфарина для достижения терапевтического уровня типокотгуляции (МНО 2–3), был продемонстрирован ещё Scordo и соавт. (2002), а у представителей этнической группы русских (Санкт-Петербург) — О.В. Сироткиной и соавт. (2004). Однако в нашем исследовании продемонстрировано, что выявление носительства аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 с чувствительностью 70% и специфичностью 92% прогнозирует «выход» на малые дозы варфарина (менее 5 мг/сут). Прогностическая ценность положительного (PPV) результата составила 85%, прогностическая ценность отрицательного (NPV) — 82%, OR (95% ПОР) = 25,9 (7,3–91,6). При этом можно предположить, что врачи подбирали более низкие дозы варфарина пациентам, несущим аллельные варианты CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3, в связи с развитием эпизодов чрезмерной типокотгуляции (повышение МНО более 3). Для подтверждения этого предположения мы изучили ассоциацию между носительством аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 и развитием эпизодов чрезмерной типокотгуляции при применении варфарина. И действительно, у пациентов, несущих аллельные варианты CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 (пациенты с геноти-

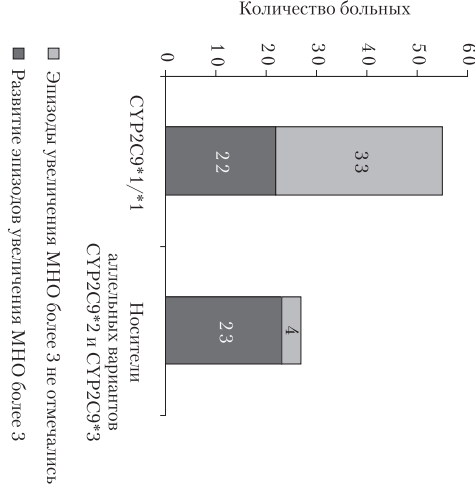
пами CYP2C9\*1/\*2, CYP2C9\*1/\*3, CYP2C9\*2/\*2, CYP2C9\*2/\*3, CYP2C9\*3/\*3,  $n=27$ ), по сравнению с пациентами, не несущими аллельные варианты CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 (генотип CYP2C9\*1/\*1,  $n=55$ ), статистически значимо чаще возникали эпизоды увеличения МНО более 3 (85% по сравнению с 40%,  $p=0,0001$ ) (рис. 4-6). При этом выявление носительства аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 с чувствительностью 42% и специфичностью 89% прогнозирует развитие чрезмерной типокотгуляции (увеличение МНО более 3) при применении варфарина в начальной дозе 5 мг/сут. Прогностическая ценность положительного (PPV) результата составила 85%, прогностическая ценность отрицательного (NPV) — 60%, OR (95% ПОР) = 8,6 (2,6–28,4).

Из представленных данных видно, что носительство аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 ассоциируется с развитием эпизодов чрезмерной типокотгуляции при применении варфарина, чем и обусловлен подбор более низких доз варфарина по сравнению с подобранными дозами этого препарата у пациентов, не несущих данные аллельные варианты (генотип CYP2C9\*1/\*1). Однако известно, что риск кровотечений при применении варфарина значительно повышается при чрезмерной типокотгуляции, т.е. увеличении МНО более 3, поэтому, исходя из полученных нами данных, можно было бы ожидать наличие ассоциации между носительством данных аллельных вариантов и развитием кровотечений. Однако мы показали, что на развитие кровотечений влияет носительство аллельного варианта CYP2C9\*3, но не аллельного варианта CYP2C9\*2. Так, у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий, являющихся носителями аллельного варианта CYP2C9\*3 (пациенты с генотипами CYP2C9\*1/\*3, CYP2C9\*2/\*3, CYP2C9\*3/\*3,  $n=14$ ), по сравнению с пациентами, не несущими данный аллельный вариант (пациенты с генотипами CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*2, CYP2C9\*2/\*2,  $n=68$ ), статистически значимо чаще возникали кровотечения при применении варфарина в начальной дозе 5 мг/сут (50% по сравнению с 13%,  $p=0,04$ ) (рис. 4-7).

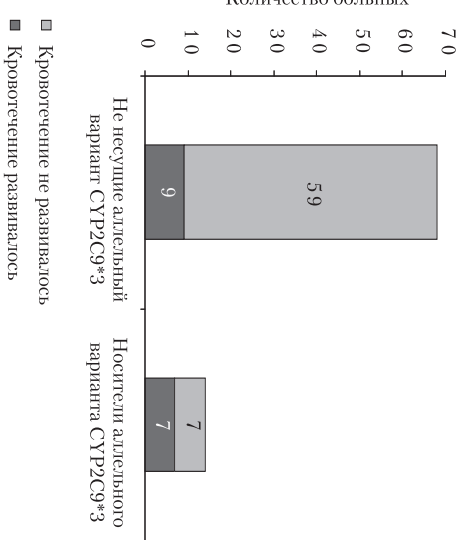
Это можно объяснить тем, что хотя у носителей как аллельного варианта CYP2C9\*2, так и аллельного варианта CYP2C9\*3 отмечаются снижение активности CYP2C9, однако у носителей аллельного варианта CYP2C9\*3 активность фермента снижена в большей степени, чем у носителей аллельного варианта CYP2C9\*2. Так, активность CYP2C9 у носителей аллельного варианта CYP2C9\*2 составляет 18% от нормальной, а у носителей аллельного варианта CYP2C9\*3 — только 5% [Retia A. et al., 2005]. Нами было показано, что выявление носительства аллельного варианта CYP2C9\*3 с чувствительностью 44% и специфичностью 89% прогнозирует развитие кровотечений при применении вар-



фарина в начальной дозе 5 мг/сут. Прогностическая ценность положительного (RPV) результата составила 50%, прогностическая ценность отрицательного (NPV) – 87%, OR (95% IDOR)=6,6 (1,9-23,2).



**Рис. 4-6.** Распределение пациентов, несущих аллельные варианты СУР2С9\*2 и СУР2С9\*3 и не несущих данные аллельные варианты, в зависимости от развития эпизодов чрезмерной гипокоагуляции (увеличения МНО более 3) при применении варфарина

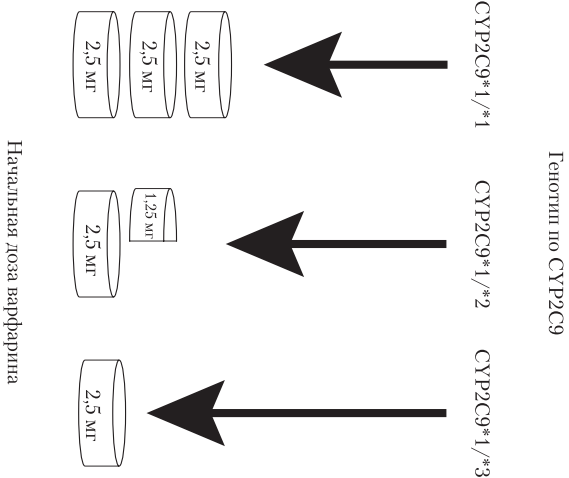


**Рис. 4-7.** Распределение пациентов, несущих аллельный вариант СУР2С9\*3 и не несущих данный аллельный вариант, в зависимости от развития кровотечения при применении варфарина

Полученные нами результаты дают основание для индивидуализированного подхода к выбору начальной дозы варфарина в зависимости от генотипа по СУР2С9. Исходя из доказанного нами наличия ассоциации между носительством аллельных вариантов СУР2С9\*2 и СУР2С9\*3 и развитием эпизодов чрезмерной гипокоагуляции (увеличением МНО более 3) и кровотечений при применении варфарина в стандартной начальной дозе 5 мг/сут, а также средних подобранных доз варфарина у больных с различными генотипами по СУР2С9, нами разработан алгоритм выбора начальной дозы этого препарата в зависимости от генотипа по СУР2С9 (рис. 4-8):

- при выявлении у пациента генотипа СУР2С9\*1/\*1 – 5 мг/сут;
- при выявлении у пациента генотипа СУР2С9\*1/\*2 – 3,75 мг/сут;
- при выявлении у пациента генотипа СУР2С9\*1/\*3 – 2,5 мг/сут.

Из-за малого числа пациентов с генотипами СУР2С9\*2/\*2 (1 человек), СУР2С9\*2/\*3 (2 человека) и СУР2С9\*3/\*3 (2 человека) невозможно дать конкретную рекомендацию по выбору начальной дозы варфарина, однако предположительно, она должна быть менее 2,5 мг/сут.



**Рис. 4-8.** Алгоритм выбора начальной дозы варфарина в зависимости от генотипа по СУР2С9

## 4.2. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА ФАРМАКОДИНАМИКУ НЕПРЯМЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

В настоящее время кумаринорезистентность связывают с полиморфизмом генов, кодирующих компоненты витамин-К-эпокси-редуктазного комплекса (VKOR). Изначально были найдены различные алельные варианты гена VKOR у крыс, которые обуславливали резистентность этих животных к различным ядам, являющимся производными кумарина (так называемым крысиным ядам: бромодиглоуну, дифацинону и хлорофацинону) [Reiz H.J., 2005]. Предполагают, что к возникновению кумаринорезистентности у человека привела мутация гена, кодирующего субъединицу 1 этого комплекса (VKORC1). VKORC1 — наиболее крупный трансмембранный белок, локализованный в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов, являющийся мишенью для непрямого антикоагулянтов [Rieder M.J., 2005]. Hattingson и соавт. (2005) наблюдали 820 пациентов, принимающих варфарин, из них у четырёх подобранных суточная доза этого препарата составляла 25 мг и более. У трёх пациентов равновесная концентрация варфарина в плазме крови была в пределах терапевтического диапазона (0,7–2,3 мг/л). Один пациент оказался гетерозиготным носителем замены G196 A. Кроме того, у него была определена высокая равновесная концентрация варфарина (5,7 мг/л). Эта замена была также выявлена у двух членов его семьи, которым не назначали данный препарат (авторы не уточняют степень родства). У других пациентов, принимавших варфарин, данная замена не была найдена. Полиморфный маркер G196A представлен заменой в нуклеотидной последовательности гена, кодирующего VKORC1, гуанина на аденин в 196-м положении, в результате чего происходит замена в аминокислотной последовательности VKORC1 валина на метионин в 66-м положении (Val66Met). Авторы предполагают, что у носителей варианта 196A должна наблюдаться высокая активность витамин-К-эпокси-редуктазного комплекса, приводящая к кумаринорезистентности (Hattingson D.J., 2005). Очевидно, что выявление одного пациента с кумаринорезистентностью, несущего замену G196→A в гене VKORC1, ещё не доказывает наличие ассоциации. В связи с этим необходимо провести клинические исследования с участием большего числа больных с кумаринорезистентностью с изучением фармакокинетики варфарина у этих пациентов.

Однако изменения в гене VKORC1 могут приводить не только к повышению, но и к понижению подобранных доз варфарина. D'Andrea и

соавт. (2005) изучали влияние более распространённого полиморфного маркера C1173T гена VKORC1 на режим дозирования варфарина у 147 пациентов. Полиморфный маркер C1173T представлен заменой в нуклеотидной последовательности гена VKORC1 цитозина на тимин в 1173-м положении (в интроне 1), что приводит к снижению экспрессии. Оказалось, что у пациентов с генотипом CC подобранная доза варфарина составляла 6,2 мг/сут, у пациентов с СТ генотипом — 4,8 мг/сут, у пациентов с ТТ генотипом — 3,5 мг/сут, при этом различия оказались статистически достоверными [D'Andrea G., 2005]. Аналогичные данные были получены H.P. Reitsma и соавт. (2006) у пациентов, применяющих другие непрямые антикоагулянты: аценокумарол и фенпрокумон [Reitsma H.P., 2006].

Rieder и соавт. (2005) из 10 замен в промоторной зоне гена VKORC1 выделили пять главных гаплотипов, которые определяли подобранную дозу варфарина. Авторы разделили эти гаплотипы на две группы: низких доз варфарина (группа A, включающая гаплотипы N1 и N2) и высоких доз варфарина (группа B, включающая гаплотипы N7, N8 и N9). Так, у пациентов с генотипом AA подобранная доза варфарина составляла  $2,7 \pm 0,2$  мг/сут, у пациентов с генотипом AB —  $4,9 \pm 0,2$  мг/сут, у пациентов с генотипом BB —  $6,2 \pm 0,3$  мг/сут ( $p < 0,001$ ). Авторы показали, что у пациентов с генотипом AA происходит снижение экспрессии гена VKORC1. При этом наблюдали снижение содержания VKORC1 в гепатоцитах, что может объяснить применение более низких доз варфарина, необходимых для данной категории пациентов. У пациентов с генотипом BB наблюдали обратную ситуацию: повышение экспрессии гена VKORC1 приводило к более высокому содержанию VKORC1 в гепатоцитах, и, следовательно, этим пациентам требовалась более высокая доза варфарина. [Rieder M.J., 2005].

H.Y. Упан и соавт. (2005) изучали влияние носительства генотипов по полиморфному маркеру G-1639A (в промоторной зоне) гена VKORC1 на фармакодинамику варфарина у 104 больных, принимающих данный препарат для профилактики тромбозомболических осложнений. Оказалось, что генотип AA ассоциировался с высокой чувствительностью к варфарину, в то время как генотип GG — с низкой чувствительностью к данному препарату, т.е. с кумаринорезистентностью. У китайцев этот генотип распространён с частотой 0–2,7%, в то время как у европейцев — с частотой 39% [Упан H.Y., 2006]. L. Vodin и соавт. (2005) также показали, что у здоровых добровольцев с генотипом AA по полиморфному маркеру G-1639A после однократного приёма другого непрямого антикоагулянта аценокумарола активность УП фактора свёртывания снизилась более чем на 37%, а МНО увеличилось бо-

лее чем на 30%, чего не происходило у лиц с генотипами AG и GG [Bodin L., 2005]. Недавно С.Л. Aquilante и соавт. (2006) провели изучение влияния носительства генотипов по новому полиморфному маркеру G3673A гена VKORC1 на недельные дозы варфарина у 350 пациентов. Оказалось, что недельная доза варфарина у пациентов с генотипом AA была достоверно ниже по сравнению с лицами с генотипами AG и GG ( $23,1 \pm 7$  по сравнению с  $32,9 \pm 11$ ,  $p < 0,0001$  и  $23,1 \pm 7$  по сравнению с  $45,6 \pm 17$ ,  $p < 0,0001$  соответственно) [Aquilante С.Л., 2006].

Следует отметить, что полиморфизм гена VKORC1 является не единственной генетической основой кумаринорезистентности. Полиморфизм гена APOE также может определять дозу варфарина для достижения терапевтического уровня гипоксигуляции. APOE — ген, кодирующий аполипопротеин E (APO-E), локализованный на мембране гепатоцитов и осуществляющий «захват» ими витамина К. Так, Kohnke и соавт. (2005) показали, что у носителей аллеля APOE\*E4 наблюдается более интенсивный захват гепатоцитами витамина К, поэтому не удивительно, что таким пациентам требовалась большая доза варфарина для достижения терапевтического уровня гипоксигуляции [Kohnke H., 2005].

Таким образом, изучение полиморфных маркеров генов, изменения в которых могут приводить к кумаринорезистентности (VKORC1 и APOE), а также генов, изменения в которых обуславливают повышенную чувствительность к непрямым антикоагулянтам (CYP2C9, VKORC1), является перспективным подходом, позволяющим индивидуализировать терапию непрямыми антикоагулянтами. В будущем ожидается появления генетического чипа, с помощью которого можно будет прогнозировать чувствительность пациентов к непрямым антикоагулянтам, что позволит выбрать оптимальный режим дозирования препаратов. По-видимому, подобный подход будет способствовать повышению эффективности и безопасности фармакотерапии непрямыми антикоагулянтами.

## Глава 5

### Клиническая фармакогенетика β-адреноблокаторов<sup>1</sup>

β-Адреноблокаторы были внедрены в практику в начале 1960-х гг. для лечения аритмий в неотложных ситуациях. Постепенно показания к их применению расширились и сейчас включают все наиболее значимые заболевания сердечно-сосудистой системы: ИБС, артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, тахикардию. Будучи одной из самых древних групп препаратов, применяемых в кардиологии, β-адреноблокаторы не только сохранили свою актуальность, но и укрепили свои позиции благодаря данным многочисленных рандомизированных контролируемых испытаний, доказавших положительное влияние этих средств на конечные точки: смертность, частоту осложнений, качество жизни. В настоящее время активно изучают влияние генетических факторов на эффективность и безопасность β-адреноблокаторов. Так, известно, что на фармакокинетику β-адреноблокаторов могут влиять полиморфизмы генов, кодирующих ферменты биотрансформации и транспортеры данных ЛС. В то время как непосредственно на фармакодинамику β-адреноблокаторов могут влиять изменения в генах, отвечающих за синтез молекул-мишеней для этой группы ЛС — β<sub>1</sub>-адренорецепторов.

#### 5.1. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА ФАРМАКОКИНЕТИКУ β-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

Особенности фармакокинетики различных β-адреноблокаторов в значительной мере определяются степенью их растворимости в липидах и воде. По этому признаку различают три группы β-адреноблокаторов: липофильные, гидрофильные и липофильно-гидрофильные.

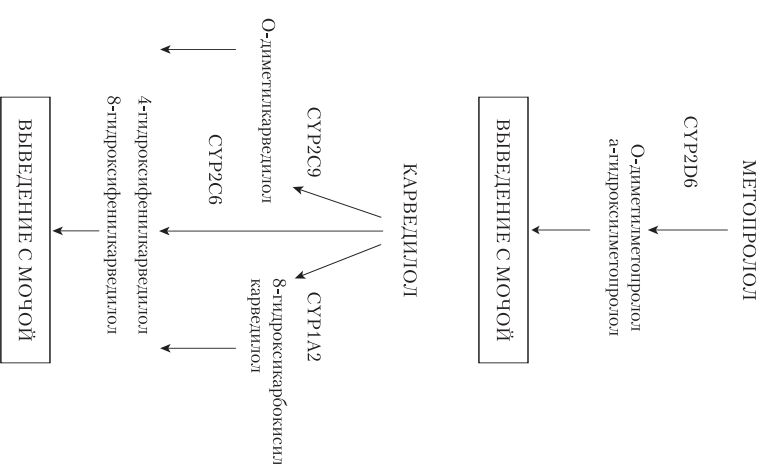
- Липофильные β-адреноблокаторы (бетаксолол, карведилол, метопролол, небиволол, пропранолол, тимолол, талинолол) быстро и полностью (около 90%) всасываются. Некоторые липофильные β-адреноблокаторы (карведилол, талинолол) являются субстратами для гликопротеина Р. Все липофильные β-адреноблокаторы подвергнутся биотрансформации путём окисления с участием изофермента цитохрома P450 2D6 (CYP2D6), причём пресистем-

ный метаболизм  $\beta$ -адреноблокаторов при первом прохождении через печень составляет до 80% (рис. 2-15). Следует отметить, что биотрансформации липофильных  $\beta$ -адреноблокаторов под действием CYP2D6 имеет стереоселективный характер: CYP2D6 в большей степени метаболизирует R-энантиомеры  $\beta$ -адреноблокаторов, чем S-энантиомеры. В биотрансформации карведилола, кроме CYP2D6, принимают участие изоферменты цитохрома P-450 1A2 (CYP1A2) и 2C9 (CYP2C9) (рис. 5-1). В биотрансформации пропранолола, кроме CYP2D6, участвуют изоферменты цитохрома P-450 2C18 (CYP2C18), 2C19 (CYP2C19), 3A4 (CYP3A4), а также CYP1A2. Большинство метаболитов липофильных  $\beta$ -адреноблокаторов сохраняют свою активность, однако она значительно уступает исходным ЛС.

- Гидрофильные  $\beta$ -адреноблокаторы (атенолол, надолол, соталол) не полностью всасываются в ЖКТ (на 30–70%) и практически не подвергаются биотрансформации в печени. Они выводятся почками в неизменённом виде.
- Липофильно-гидрофильные  $\beta$ -адреноблокаторы, растворимые как в липидах, так и в воде (биспролол, пинидолол, целипролол) частично подвергаются биотрансформации в печени (40–60%) под действием CYP2D6, остальная часть выводится почками в неизменённом виде.

В настоящее время наиболее активно изучают влияние полиморфизма гена CYP2D6 на фармакокинетику и фармакодинамику липофильных и липофильно-гидрофильных  $\beta$ -адреноблокаторов. Влияние замен в других генах, кодирующих ферменты биотрансформации (CYP2C9, CYP2C19), а также в генах транспортеров (гликопротеина Р) изучено мало.

За последние годы выполнено множество исследований, посвящённых изучению влияния носительства функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 на фармакокинетику  $\beta$ -адреноблокатора метопролола. Одним из первых подобных исследований была работа J. Naang и соавт. (1999), в которой сравнивали фармакокинетику метопролола и мочевого экскрецию его метаболита (альфа-гидроксиметопролол) у здоровых китайских добровольцев в зависимости от носительства функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6. Показано, что у лиц с генотипом CYP2D6\*1/\*10 максимальная концентрация S-метопролола была достоверно выше, а мочевая экскреция S-альфа-гидроксиметопролола — ниже по сравнению с лицами, имеющими генотип CYP2D6\*1/\*1.



**Рис. 5-1.** Биотрансформация метопролола и карведилола (упрощённые схемы).

В исследовании J. Kirschheinet и соавт. (2004), выполненном на здоровых немецких добровольцах, показано, что носительство функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 ассоциируется с более высокими значениями максимальной концентрации метопролола в плазме крови, AUC, а также более низкими значениями его клиренса из-за замедления биотрансформации препарата. При применении метопролола в дозе 100 мг/сут у участников исследования в течение 6 месяцев наблюдался более выраженное снижение ЧСС и АД именно у носителей функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6. Подобные изменения фармакокинетики и фармакодинамики метопролола у носителей функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 были продемонстрированы не только для короткодействующих форм метопролола, но и для пролонгированных. Результаты испытаний на здоровых добровольцах подтвердились в исследованиях у пациентов сердечно-сосудистыми заболеваниями. T. Rau и со-



авт. (2002) изучали равновесную концентрацию метопролола у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих данный препарат в течение 12 мес. Оказалось, что у носителей функционально дефектных аллельных вариантов гена *CYP2D6* равновесная концентрация метопролола была в 3–6 раз выше по сравнению с пациентами, не несущими данных аллельных вариантов. В исследовании Т. Ногава и соавт. (2005), в котором участвовали пациенты, длительно принимающие метопролол, было показано, что у носителей функционально дефектных аллельных вариантов *CYP2D6\*4*, *CYP2D6\*10*, *CYP2D6\*14* наблюдали более высокие значения максимальной равновесной концентрации метопролола. Кроме того, у пациентов-носителей функционально дефектных аллельных вариантов гена *CYP2D6*, длительно принимающих метопролол, обнаружено менее выраженное повышение ЧСС в ответ на введение изопроterenола по сравнению с пациентами, не несущими таковых (38% по сравнению с 58%,  $p=0,001$ ). Авторы приходят к выводу, что у носителей функционально дефектных аллельных вариантов гена *CYP2D6* высокая равновесная концентрация метопролола в плазме крови приводит к более «сильной»  $\beta$ -адреноблокаде.

Очевидно, что подобные изменения фармакокинетики метопролола у носителей функционально дефектных аллельных вариантов гена *CYP2D6* должны приводить к нежелательным реакциям при применении данного препарата. И действительно, Wooske и соавт. (2002), опросив 1200 немецких врачей, изучили генотип *CYP2D6* у 26 пациентов с серьёзными нежелательными реакциями метопролола (коллапс, асистолия, выраженная брадикардия, АВ-блокады III степени) и показали, что 38% из них были гомозиготами по функционально дефектным аллельным вариантам гена *CYP2D6*. Эта частота была в 5 раз выше по сравнению с пациентами, у которых не наблюдались серьёзные нежелательные реакции при применении метопролола. С другой стороны, в исследовании I. Zineh и соавт. (2004), в котором принимали участие 50 пациентов с артериальной гипертензией, было показано отсутствие различий в частоте нежелательных реакций метопролола у пациентов в зависимости от генотипа *CYP2D6*. Кроме того, не было найдено корреляции между возникновением нежелательной реакции и АУС метопролола. Однако необходимо отметить, что среди проанализированных нежелательных реакций метопролола не было отмечено серьёзных реакций. В исследовании R. Fux (2005) был включён 121 пациент с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, длительно принимающие метопролол. По результатам генотипирования все пациенты были разделены на четыре группы: быстрые метаболизаторы (UM), несущие более двух функционально активных аллелей (5 пациентов); распространён-

ные метаболизаторы (EM), несущие две функционально активные аллели (89 пациентов); промежуточные метаболизаторы (IM), несущие одну из функционально дефектных аллелей *CYP2D6\*3*, *CYP2D6\*4*, *CYP2D6\*6*, *CYP2D6\*8* или две из функционально дефектных аллелей *CYP2D6\*9*, *CYP2D6\*10*, *CYP2D6\*41* (21 пациент); медленные метаболизаторы, несущие две функционально дефектные аллели *CYP2D6\*3*, *CYP2D6\*4*, *CYP2D6\*6*, *CYP2D6\*8* (5 пациентов). НПР метопролола (головная боль, головокружение, нарушения сна, бронхоспазм, похолодание конечностей, сексуальная дисфункция) развивались у 16% пациентов, являющихся медленными и промежуточными метаболизаторами, и только у 4% распространённых и быстрых метаболизаторов достоверность различий приближалась к статистически значимым значениям ( $p=0,056$ ).

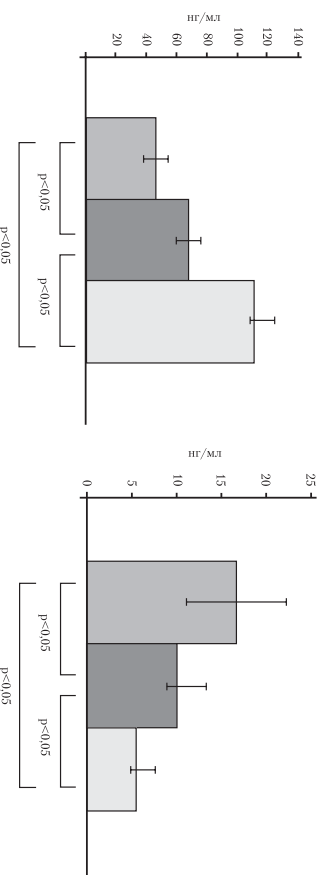
Таким образом, данные об ассоциации носительства функционально дефектных аллельных вариантов гена *CYP2D6* и нежелательных реакций метопролола противоречивы. Однако больше данных за то, что у носителей функционально дефектных аллелей гена *CYP2D6* чаще развиваются НПР при применении метопролола.

Ещё одной неразрешённой проблемой является влияние генетического полиморфизма *CYP2D6* на режим титрования дозы метопролола у пациентов с ХСН. Мы проводили изучение активности *CYP2D6* в зависимости от носительства аллельного варианта *CYP2D6\*4* у пациентов с ХСН, принимавших в течение не менее 6 мес «оттитрованную» дозу метопролола<sup>1</sup>. По нашим данным, при проведении ОЛТ с метопрололом в дозе 50 мг оказалось, что у носителей аллельного варианта *CYP2D6\*4* (лица с генотипами *CYP2D6\*1/\*4*,  $n=8$  и *CYP2D6\*4/\*4*,  $n=8$ ) по сравнению с липадами, не несущими данный аллельный вариант (лица с генотипом *CYP2D6\*1/\*1*,  $n=44$ ), отмечается более высокое значение  $C_{max}$  метопролола и более низкое значение  $C_{max}$  его метаболита О-деметилметопролола (рис. 5-2).

Кроме того, мы проанализировали метаболическое отношение (отношение  $C_{max}$  метопролола к  $C_{max}$  О-деметилметопролола). Оказалось, что метаболическое отношение было статистически значимо выше у больных с генотипом *CYP2D6\*4/\*4* по сравнению с больными с генотипами *CYP2D6\*1/\*1* ( $20,8 \pm 3,5$  по сравнению с  $2,7 \pm 1,3$ ,  $p < 0,05$ ) и *CYP2D6\*1/\*4* ( $20,8 \pm 3,5$  по сравнению с  $6,6 \pm 1,8$ ,  $p < 0,05$ ) и свидетельствует о низкой активности *CYP2D6*. Подобные изменения фармакокинетики метопроло-

<sup>1</sup> В исследовании принимал участие д.м.н. Андреев Д.А. Концентрацию метопролола и его метаболита определяли в лаборатории фармакокинетики Института клинической фармакологии НИЦ ЭСМП Росздравнадзора (зав., д.ф.н., проф. Раменская Г.В.).

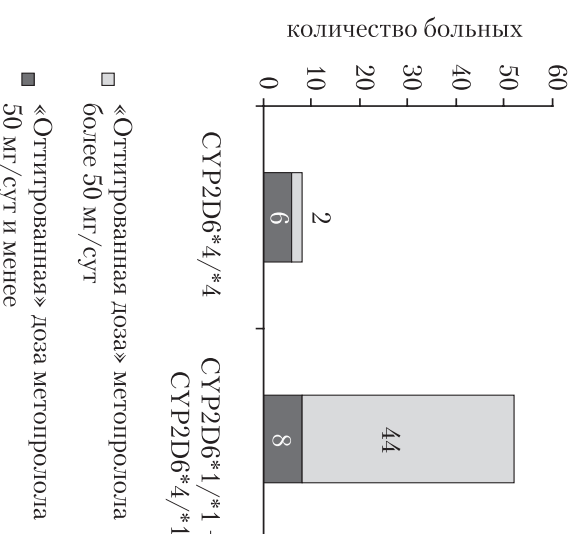
да и его метаболита О-деметилметопролола у пациентов с генотипом CYP2D6\*4/\*4 сопровождалось и изменениями фармакодинамики при проведении ОЛТ. Оказалось, что наиболее выраженное снижение ЧСС отмечалось в группе больных с генотипом CYP2D6\*4/\*4 по сравнению с больными с генотипами CYP2D6\*1/\*1 ( $15,8 \pm 3,5\%$  по сравнению с  $8,1 \pm 2,2\%$ ,  $p < 0,05$ ) и CYP2D6\*1/\*4 ( $15,8 \pm 3,5\%$  по сравнению с  $12,3 \pm 2,0\%$ ,  $p < 0,05$ ). Более высокие значения  $C_{\max}$  метопролола у носителей функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 и, в частности, аллельного варианта CYP2D6\*4, объясняется генетически детерминированным снижением скорости биотрансформации метопролола из-за низкой активности CYP2D6.



**Рис. 5-2.** Максимальные концентрации метопролола и О-деметилметопролола у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от носительства генотипов по аллельному варианту CYP2D6\*4

Карведилол, доказавший своё положительное влияние на прогноз при ХСН в исследовании CORERNICUS, также является липофильным ЛС, однако он представляет собой  $\alpha_1$ - $\beta$ -адреноблокатор. Как указывалось выше, в отличие от метопролола, в биотрансформации карведилола, кроме CYP2D6, принимают участие изоферменты цитохрома P-450 1A2 (CYP1A2) и 2C9 (CYP2C9) (см. рис. 5-1). В связи с этим можно предположить, что носительство аллельного варианта CYP2D6\*4 не будет влиять на фармакокинетику карведилола, так как в условиях генетически детерминированного снижения активности CYP2D6 «альтернативные» изоферменты должны «взять на себя» биотрансформацию карведилола. Для проверки этой гипотезы этим же

пациентам с ХСН был проведён ОЛТ с карведилолом в дозе 25 мг. При этом изложенная гипотеза не нашла подтверждения. Нами было показано, что, как и в случае с метопрололом, максимальная концентрация карведилола была достоверно выше у больных с генотипом CYP2D6\*4/\*4 по сравнению с больными с генотипами CYP2D6\*1/\*1 ( $172,1 \pm 41,4$  нг/мл по сравнению с  $113,9 \pm 35,1$  нг/мл,  $p < 0,05$ ) и CYP2D6\*1/\*4 ( $172,1 \pm 41,4$  нг/мл по сравнению с  $138,3 \pm 23,7$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). Эти изменения фармакокинетики карведилола у пациентов с генотипом CYP2D6\*4/\*4 сопровождалось и изменениями фармакодинамики при проведении ОЛТ. Оказалось, что наиболее выраженное снижение ЧСС отмечалось в группе больных с генотипом CYP2D6\*4/\*4 по сравнению с больными с генотипами CYP2D6\*1/\*1 ( $21,6 \pm 5,1\%$  по сравнению с  $11,7 \pm 3,9\%$ ,  $p < 0,05$ ) и CYP2D6\*1/\*4 ( $21,6 \pm 5,1\%$  по сравнению с  $15,5 \pm 3,4\%$ ,  $p = 0,05$ ). В группе пациентов с генотипом CYP2D6\*4/\*4 также произошло наиболее выраженное снижение систолического АД по сравнению с больными с генотипами CYP2D6\*1/\*1 ( $15,3 \pm 3,9\%$  по сравнению с  $8,1 \pm 2,5\%$ ,  $p < 0,05$ ) и CYP2D6\*1/\*4 ( $15,3 \pm 3,9\%$  по сравнению с  $9,5 \pm 2,3\%$ ,  $p < 0,05$ ). Уровень диастолического АД во время проведения ОЛТ во всех группах больных не менялся.

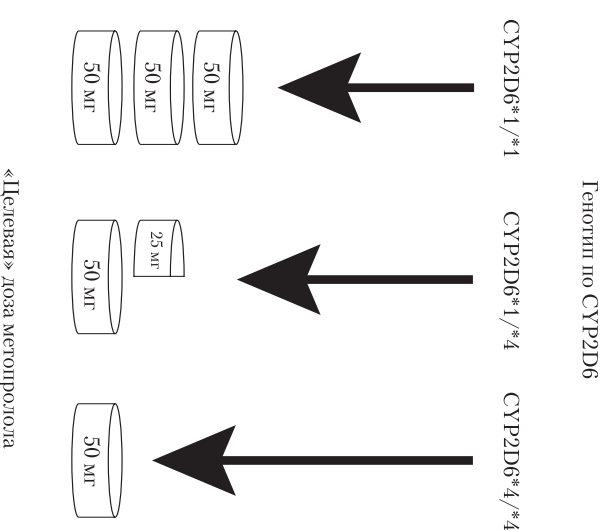


**Рис. 5-3.** Распределение больных по генотипам по CYP2D6 в зависимости от «оттитрованной» дозы метопролола

С учётом того, что  $\beta$ -адреноблокаторы при ХСН назначают путём медленного титрования дозы (по ЧСС, АД, состоянию пациентов), мы предположили, что клиническими последствиями изменения фармакокинетики метопролола в зависимости от носительства функционально дефектных аллелей гена *СУР2D6* у пациентов с ХСН могут быть различия в величине «оттитрованной» дозы этого препарата. Нами было показано, что «оттитрованная» доза метопролола у больных ХСН была статистически значимо ниже у носителей аллельного варианта *СУР2D6\*4* (больные с генотипом *СУР2D6\*4/\*4* и *СУР2D6\*1/\*4*) по сравнению с больными, не несущими данный аллельный вариант (больные с генотипами *СУР2D6\*1/\*1*) ( $46 \pm 7$  мг/сут по сравнению с  $104 \pm 12$  мг/сут,  $p < 0,05$  и  $74 \pm 11$  мг/сут по сравнению с  $104 \pm 12$  мг/сут,  $p = 0,05$  соответственно). Пациенты с генотипом *СУР2D6\*4/\*4* по сравнению с лицами с генотипом *СУР2D6\*1/\*1* и *СУР2D6\*1/\*4* чаще «выходили» на низкую дозу метопролола (менее 50 мг/сут) (75% по сравнению с 15%,  $p = 0,0002$ ) (рис. 5-3). При этом выявление генотипа *СУР2D6\*4/\*4* с чувствительностью 43% и специфичностью 96% прогнозирует «выход» пациентов с ХСН на низкие дозы метопролола (менее 50 мг/сут). Прогностическая ценность положительного результата (PRV) составила 75%, прогностическая отрицательного (NPV) — 15%, ОР (95% СЮР)=7,0 (1,9-25,4).

Проведённый нами анализ эффективности метопролола, применяемого в течение 6 мес у больных с ХСН с генотипами *СУР2D6\*1/1*, *СУР2D6\*1/4* и *СУР2D6\*4/4*, показал, что несмотря на различия в «оттитрованных» дозах этого ЛС, во всех трёх группах отмечали достоверное улучшение клинических параметров (снижение функционального класса ХСН, увеличение пройденного расстояния по данным шестиминутного теста с ходьбой), показателей внутрисердечной гемодинамики (повышение ФВ ЛЖ, УОн, снижение КСОн). Кроме того, в этих трёх группах на фоне терапии метопрололом произошло достоверное снижение уровня МНП и увеличение параметра М/С по результатам эхокардиографии миокарда с МИВГ. Последнее свидетельствует о снижении активности так называемой «миокардиальной» САС. Это может говорить о том, что даже низкие «оттитрованные» дозы метопролола (ниже «целевых» рекомендованных — 100–150 мг/сут), которые, как показано в нашем исследовании, определяются генотипом по *СУР2D6\*4*, оказываются эффективными. С этих позиций представляется целесообразным предложить алгоритм выбора «целевой» дозы метопролола в зависимости от генотипа по *СУР2D6\*4*. Следует отметить, что результаты представленного выше ОДТ с карведилолом позволяют сделать аналогичный вывод и относительно применения карведилола у больных ХСН.

На седьмой день  $\beta$ -адреноблокаторы (метопролол, карведилол, бисопролол) показаны всем больным ХСН в стадии компенсации при отсутствии противопоказаний к ним. При этом для достижения максимальной эффективности рекомендуются титрование доз  $\beta$ -адреноблокаторов (для метопролола — 100–150 мг/сут). Однако на практике врачи редко применяют эти высокоэффективные ЛС у больных ХСН, что объясняется сложностями при подборе дозы  $\beta$ -адреноблокатора: частое возникновение брадикардии, гипотензии и даже усиление симптомов ХСН. Очевидно, что применение фармакогенетического подхода к выбору «целевой» дозы данных ЛС в реальной клинической практике позволит повысить безопасность применения  $\beta$ -адреноблокаторов у больных ХСН, а также приверженность больных к лечению (рис. 5-4). Однако существует мнение, что генетический полиморфизм *СУР2D6* может и не иметь клинического значения для больных ХСН. Так, SG Тетта и соавт. (2005), изучив генотипы *СУР2D6* у пациентов с ХСН, длительно принимающих метопролол, не обнаружили различий в частоте декомпенсаций ХСН у пациентов, несущих функционально дефектные аллельные варианты гена *СУР2D6*, и у пациентов, не несущих данные аллельные варианты.



**Рис. 5-4.** Алгоритм выбора начальной дозы метопролола в зависимости от генотипа по *СУР2D6*



Влияние полиморфизма гена CYP2D6 на фармакокинетику других липофильных и липофильно-гидрофильных  $\beta$ -адреноблокаторов изучено не достаточно. Т. Siestman и соавт. (2004) показали, что у здоровых добровольцев, являющихся носителями функционально дефектных аллельных вариантов CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, CYP2D6\*5, CYP2D6\*6, при однократном приеме карведилола в дозе 25 мг внутрь АУС R-карведилола и, в меньшей степени, S-карведилола была достоверно выше по сравнению с лицами, не несущими данных аллельных вариантов ( $230 \pm 72,6$  нг/ч/мл по сравнению с  $93,9 \pm 64,6$  нг/ч/мл и  $62,9 \pm 21,1$  нг/ч/мл по сравнению с  $32,7 \pm 14,5$  нг/ч/мл,  $p < 0,05$ ). М. Honda и соавт. (2005) обнаружили, что у добровольцев-носителей ещё одного функционально дефектного аллельного варианта CYP2D6\*10, наиболее распространённого в азиатских этнических группах, также отмечается снижение клиренса как R-, так и S-карведилола (21).

А.А. Shaw и соавт. (2005) продемонстрировали, что при однократном приеме другого липофильного кардиоселективного  $\beta$ -адреноблокатора небиволола АУС, максимальная концентрация и период полувыведения достоверно выше у здоровых добровольцев, являющихся носителями функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6, по сравнению с лицами, не несущими данных аллельных вариантов. Однако при изучении фармакокинетики пропранолола при его однократном приеме в различных дозах (10, 20 и 40 мг) у здоровых китайских добровольцев с генотипом CYP2D6\*1/\*1 и с генотипом CYP2D6\*1/\*10 не было найдено различий в значениях АУС, максимальной концентрации и периода полувыведения. М. Taguchi и соавт. (2005) также не обнаружили влияния полиморфизма гена CYP2D6 на фармакокинетику липофильно-гидрофильного кардиоселективного -адреноблокатора бисопролола у японцев пожилого возраста. Эти данные были подтверждены в уже упоминавшемся исследовании Т. Nozawa и соавт. (2005), в котором сопоставляли не фармакокинетику бисопролола в зависимости от носительства функционально дефектных аллельных вариантов (CYP2D6\*4, CYP2D6\*10, CYP2D6\*14), а реакцию ЧСС на введение изопротеренола на фоне применения бисопролола, что отражает «степень»  $\beta$ -адреноблокады. Оказалось, что повышение ЧСС в ответ на введение изопротеренола не зависело от носительства функционально дефектных аллелей гена CYP2D6.

Что касается влияния полиморфизма генов других изоферментов цитохрома P-450 на фармакокинетику  $\beta$ -адреноблокаторов, то существует только одно подобное исследование. Это уже упоминавшаяся работа М. Taguchi и соавт. (2005), в которой было показано, что замены в гене CYP2C19 не влияют на фармакокинетику бисопролола.

Как указывалось выше, во всасывании и выведении карведилола принимает участие гликопротеин Р. Известно, что существует несколько аллельных вариантов гена, кодирующего гликопротеин Р (MDR1), приводящих к снижению экспрессии. Очевидно, что носительство данных вариантов может значительно изменять фармакокинетику карведилола. Однако в настоящее время проведено только одно исследование, в котором было изучено влияние полиморфизма гена MDR1 на экспрессию гликопротеина Р в кишечнике и на фармакокинетику карведилола у здоровых добровольцев. Показано, что у носителей изменённых аллельных вариантов гена MDR1 экспрессия гликопротеина Р в кишечнике повышена, что сопровождается увеличением биодоступности карведилола. Авторы не упоминают, наблюдались ли различия в фармакодинамике карведилола (АД, ЧСС) у носителей изменённых аллельных вариантов гена MDR1 и у лиц без таковых. Можно предположить, что полиморфизм гена MDR1 может иметь клиническое значение при применении карведилола.

## 5.2. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА ФАРМАКОДИНАМИКУ $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

Полиморфизм гена, кодирующего  $\beta_1$ -адренорецептор (ADRB1), способен влиять непосредственно на фармакодинамику  $\beta$ -адреноблокаторов. В настоящее время подобного рода исследования выполнены у пациентов с артериальной гипертензией и ХСН. Существуют две несомненные замены в кодирующем регионе гена ADRB1:

- замена в нуклеотидной последовательности гена ADRB1 аденина на гуанин в 145-м положении, приводящая к замене в аминокислотной последовательности  $\beta_1$ -адренорецептора глицина на серин в 49-м положении (полиморфный маркер Glu49Ser);
- замена в нуклеотидной последовательности гена ADRB1 гуанина на цитозин в 1165-м положении, приводящая к замене в аминокислотной последовательности  $\beta_1$ -адренорецептора глицина на аргинин в 389-м положении (полиморфный маркер Glu389Arg).

Полиморфный маркер Glu49Ser локализован во внеклеточной части  $\beta_1$ -адренорецептора, а полиморфный маркер Glu389Arg — во внутриклеточной части (в центре связывания с G-белком). Частота аллели 49Glu приблизительно равна 15%, без расовых отличий (европеоидная и негроидная), тогда как аллель 389Glu чаще наблюдается у европеоидов (42%), чем у представителей негроидной расы (27%).



Показано, что у носителей аллели 389Arg наблюдают более высокую активность  $\beta_1$ -адренорецепторов в ответ на его взаимодействие с агонистами (норадреналин, адреналин). При этом активность аденيلاتциклазы, в ответ на агонист, в три раза выше, чем в варианте 389Gly.

Активно изучают влияние носительства полиморфного маркера Gly389Arg на гипотензивное действие  $\beta$ -адреноблокаторов у больных артериальной гипертензией. Так, у пациентов, несущих аллель Arg389, отмечают более интенсивное снижение АД при однократном приёме атенолола. В другом исследовании было показано, что у пациентов с генотипом ArgArg наблюдают в три раза большее снижение диастолического АД при однократном приёме метопролола по сравнению с лицами с генотипом GlyGly. Этот феномен был продемонстрирован и при длительном применении метопролола. Причём в этом исследовании было показано, что метопролол при длительном применении был наиболее эффективен у больных с артериальной гипертензией, которые являлись одновременно гомозиготами ArgArg и SerSer: снижение диастолического АД на 14,7 мм рт.ст.

В мультицентровом исследовании MERIT-HF изучали влияние полиморфного маркера Gly389Arg на эффективность метопролола у больных ХСН. У носителей аллели 389Arg метопролол в большей степени снижал смертность больных ХСН по сравнению с лицами, не несущими эту аллель. Кроме того, в исследовании SG-Testa и соавт. (2005) было показано, что у больных ХСН на фоне длительной терапии метопрололом наибольшее повышение ФВ, а также снижение КДО и КСО наблюдали у пациентов с генотипом ArgArg. В этом же исследовании изучали влияние и другого полиморфного маркера Gly49Ser на эффективность метопролола у больных ХСН. Так, у пациентов, несущих аллель 49Gly, наблюдали более выраженное снижение КДО на фоне длительного применения метопролола.

В настоящее время очевидно, что одной из основных причин индивидуальных различий в фармакологическом ответе на применение  $\beta$ -адреноблокаторов являются генетические особенности пациентов. Притом за безопасность  $\beta$ -адреноблокаторов «ответственен» полиморфизм гена CYP2D6, а за эффективность — полиморфизм гена ADRB1. Накопилось большое количество данных, свидетельствующих о том, что полиморфизм гена CYP2D6 оказывает существенное влияние на фармакокинетику некоторых  $\beta$ -адреноблокаторов (метопролола, карведилола, небиволола), что связано с замедлением их биотрансформации, а это, в свою очередь, может приводить к НЛР. Клиническое значение этого феномена заключается прежде всего в том, что при обнаружении у пациента функционально дефектных аллельных вариантов гена

CYP2D6 необходимо либо отказаться от назначения  $\beta$ -адреноблокаторов, либо начинать лечение с минимальных доз (а не стандартных терапевтических). С другой стороны, в случаях, когда  $\beta$ -адреноблокаторы назначают путём медленного титрования дозы (при ХСН) у пациентов, несущих функционально дефектные аллельные варианты гена CYP2D6, целевая доза  $\beta$ -адреноблокаторов должна быть в 2–4 раза ниже рекомендуемой. Применение подобного подхода в значительной степени повышает безопасность терапии и приверженность (комплаентность) к ней. Полиморфизм гена ADRB1 влияет непосредственно на фармакодинамику  $\beta$ -адреноблокаторов. При этом у носителей аллелей Arg389 и Gly49  $\beta$ -адреноблокаторы особенно эффективны, причём, как при артериальной гипертензии, так и при ХСН, поэтому у этой категории пациентов  $\beta$ -адреноблокаторы будут препаратами выбора. Таким образом, существует реальная перспектива индивидуализированного подхода к назначению  $\beta$ -адреноблокаторов и выбору их режима дозирования на основе генотипа пациента, что безусловно должно повысить эффективность и безопасность проводимой терапии. Однако для подтверждения этого предположения необходимо проведение клинических исследований, в которых сравнивали бы эффективность и безопасность  $\beta$ -адреноблокаторов при традиционном подходе и с учётом генотипа. Немаловажным аспектом является изучение и фармакоэкономического преимущества применения  $\beta$ -адреноблокаторов с учётом генотипа пациента.

## Клиническая фармакогенетика блокаторов рецепторов ангиотензина II<sup>1</sup>

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (АТ-II) сравнительно недавно получили значительное распространение. Они хорошо зарекомендовали себя в лечении артериальной гипертензии и ХСН (13). Однако при применении этой группы ЛС они оказываются в одинаковой степени эффективны не у всех больных, а в некоторых случаях могут вызывать НЛР. С позиций фармакогенетики очевидно, что на эффективность и безопасность блокаторов рецепторов АТ-II могут влиять как полиморфизмы генов, кодирующих ферменты их биотрансформации (СУР2С9), так и генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). При этом в первом случае причиной изменения фармакологического ответа на применение блокаторов рецепторов АТ-II будет связано с изменением фармакокинетики ЛС, а во втором — с непосредственным влиянием на фармакодинамику ЛС этой группы. С этих позиций целесообразно рассмотреть влияние полиморфизма генов, кодирующих СУР2С9, ангиотензиноген, рецептор АТ-II (АТ<sub>1</sub>), альдостеронсинтазу, а также полиморфизма АПФ на фармакокинетику и фармакодинамику блокаторов рецепторов АТ-II.

### 6.1. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА ФАРМАКОКИНЕТИКУ БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

СУР2С9 — главный фермент метаболизма двух блокаторов рецепторов АТ-II: лозартана и ирбесартана. Следует отметить, что СУР2С9 метаболизирует лозартан до его активного метаболита Е-3174, а ирбесартан — до неактивных метаболитов. В настоящее время проведено небольшое число исследований, посвящённых изучению влияния полиморфизма гена СУР2С9 на фармакокинетику блокаторов рецепторов АТ-II.

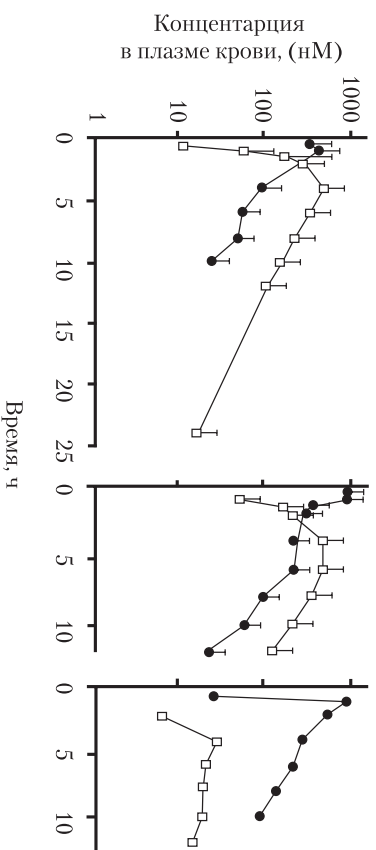
В работах Yasag и соавт. показано, что у гетерозиготных и гомозиготных носителей аллельных вариантов СУР2С9\*2 и СУР2С9\*3 (геноти-

пы СУР2С9\*1/\*3 — 5 человек, СУР2С9\*1/\*2 — 3 человека, СУР2С9\*2/\*2 — 3 человека, СУР2С9\*3/\*3 — 1 человек) после приёма лозартана внутрь максимальная концентрация Е-3174 достоверно ниже, чем у лиц, не имеющих данные аллельные варианты (генотип СУР2С9\*1/\*1 — 6 человек). Кроме того, именно у гетерозиготных и гомозиготных носителей аллельных вариантов СУР2С9\*2 и СУР2С9\*3 количество Е-3174 в моче, собранной в течение 8 ч после приёма лозартана, оказалось гораздо ниже, чем у лиц, не имеющих данные аллели. Авторы делают вывод о том, что носительство аллельных вариантов СУР2С9\*2 и СУР2С9\*3 приводит к нарушению образования его активного метаболита Е-3174 за счёт снижения активности СУР2С9. К. Sekino и соавт. (2003) в небольшом фармакокинетическом исследовании показали, что у здоровых добровольцев с генотипом СУР2С9\*1/\*3 отношение концентрации Е-3174 к концентрации лозартана (метаболическое отношение) через 6 ч после приёма 25 мг лозартана внутрь было достоверно меньше по сравнению с лицами с генотипом СУР2С9\*1/\*3. Изученная авторами фармакокинетика лозартана и Е-3174 у лиц с генотипами СУР2С9\*1/\*1 (6 человек), СУР2С9\*2/\*2 (3 человека) и СУР2С9\*3/\*3 (1 человек) представлена на рис. 6. Кроме того, Vabadi и соавт., Allabi и соавт. продемонстрировали, что и у носителей «новых» аллельных вариантов СУР2С9\*5 и СУР2С9\*6 был замедлен метаболизм лозартана. В то же время в одном исследовании авторы вообще не обнаружили различий в фармакокинетике лозартана и Е-3174 у здоровых добровольцев с генотипами СУР2С9\*1/\*1, СУР2С9\*1/\*2 и СУР2С9\*1/\*3. Недостаток этих исследований прежде всего заключался в том, что в них участвовали здоровые добровольцы, поэтому авторам не удалось найти чёткую связь между выявленными различиями в метаболизме лозартана и типотензивным действием препарата. Клиническое значение влияния генетического полиморфизма СУР2С9 на фармакокинетику и фармакодинамику лозартана может быть продемонстрировано только в исследовании с участием больных артериальной гипертензией. Пока таких исследований проведено не было.

Иная ситуация с ирбесартаном. Hallberg и соавт. показали, что у больных артериальной гипертензией с генотипом СУР2С9\*1/\*2 дисаголическое АД снижалось на 14,4%, в то время как у пациентов с генотипом СУР2С9\*1/\*1 — только на 7,1. Авторы предполагают, что это объясняется замедленным метаболизмом ирбесартана у больных, несущих аллельный вариант СУР2С9\*2, что создаёт более высокие концентрации препарата в плазме крови. Это предположение было подтверждено в исследовании Х. Nong и соавт., в котором были задействованы 1087 больных артериальной гипертензией. Было показано, что при приме-

<sup>1</sup> В написании главы приняли участие Г.С. Аникин.

нии ирбесартана в дозе 150 мг/сут у пациентов с генотипом CYP2C9\*1/\*3 и CYP2C9\*3/\*3 отмечали более высокие значения минимальной и максимальной равновесных концентраций ирбесартана в плазме крови. Однако клинических последствий указанных различий в фармакокинетике ирбесартана у больных, несущих аллельный вариант CYP2C9\*3 и не несущих таковой, не выявлено: антигипертензивный эффект ирбесартана не различался.



**Рис. 6.** Фармакокинетика лозартана и E-3174 у лиц с генотипами CYP2C9\*1/\*1 (6 человек), CYP2C9\*2/\*2 (3 человека) и CYP2C9\*3/\*3 (1 человек) [Sekino K. et al., 2003].

## 6.2. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА ФАРМАКОДИНАМИКУ БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

*Ген ангиотензиногена (АТГ)* находится в коротком плече хромосомы 1 в локусе 1q42. Продукт данного гена — АТГ синтезируется в печени и секретируется в плазму крови, где является субстратом для ренина и, отщепляя дипептид, образует ангиотензин I (АТ-I). АТ-I под действием АПФ образует АТ-II, который взаимодействует с мембранными рецепторами почек, головного мозга, гипофиза, коры надпочечников, сердца и стенок кровеносных сосудов. Благодаря выраженному сосудосуживающему действию он повышает АД, способствует уменьшению экскре-

ции натрия и воды в почках. В головном мозге и нервных окончаниях симпатической нервной системы АТ-II вызывает повышение секреции норадреналина. АТ-II повышает активность центра жажды, стимулирует секретцию вазопрессина и кортикотропина в гипофизе. В коре надпочечников АТ-II стимулирует биосинтез и секрецию альдостерона, который способствует уменьшению экскреции натрия и воды в почках. Разнообразное действие АТ-II прямо или косвенно ведёт к повышению АД и уменьшению выведения из организма натрия и воды. Период полувыведения АТ-II составляет 1 мин. Концентрация АТ-II в крови определяется скоростью секреции ренина почками. В настоящее время описано несколько структурных полиморфизмов этого гена, среди которых клинически значимыми являются мутации в 235-м кодоне, приводящие к замене в аминокислотной последовательности метионина на треонин (M235T-полиморфизм или T1166C, замена тимидина на цитозин в 1166-м положении), и в 174-м кодоне с соответствующей заменой треонина на метионин (T174M-полиморфизм или C1015T), а также мутация в промоторной зоне гена АТГ G-6A. Наличие одной или двух мутантных T-аллелей по 235-й позиции приводит к существенному повышению концентрации АТГ в плазме крови. Это ведёт к увеличению содержания АТ-II, гипертрофии ЛЖ и развитию ИБС. В настоящее время доказана роль полиморфизмов гена АТГ в развитии артериальной гипертензии и атеросклероза коронарных сосудов. Достоверных данных о роли этого гена в развитии гипертрофии ЛЖ не получено. Недавно завершено двойное слепое исследование SILVINA (Swedish Irbesartan Left Ventricular Nurettorbu Investigation vs Atenolol), в котором у 97 больных артериальной гипертензией с гипертрофией ЛЖ проводили определение полиморфизмов генов АТГ M235T, G-6A, а также I/D полиморфизма АПФ, -344C/T альдостеронсинтазы и A1166C рецептора к АТ-II 1-го типа. Все больные были разделены на две группы: одной группе давали ирбесартан в суточной дозе 150 мг за один приём, другой — атенолол в дозе 50 мг в таком же режиме. Выяснилось, у больных с полиморфизмом M235T (ТТ и МТ по сравнению с ММ) и G-6A (АА и АG по сравнению с GG) в снижении систолического АД эффективнее оказались атенолол. Ирбесартан был эффективнее лишь в снижении диастолического АД у больных с СТ полиморфизмом. Кроме того, он более интенсивно уменьшал гипертрофию ЛЖ у данной категории пациентов. Это исследование является единственным крупным исследованием, в котором изучали связь между полиморфизмом гена АТГ и эффективностью терапии блокаторами рецепторов АТ-II.

Ген альдостеронсинтазы (АСС) находится в длинном плече хромосомы 8 в локусе 8q21–q22. Альдостерон участвует в регуляции обмена



натрия и объема циркулирующей крови, а также стимулирует клеточную гипертрофию и фиброз в сердечно-сосудистой системе. АСС — главный фермент, участвующий в поздней стадии образования альдостерона. T-344C (замена тимидина на цитозин в зоне промотора) полиморфизм АСС ассоциирован с артериальной гипертензией и повышением концентрации альдостерона в плазме крови. По многочисленным данным, у лиц с генотипом СС и СТ отмечают повышенную массу миокарда ЛЖ. Определенный интерес представляет чешское исследование, включавшее 113 здоровых добровольцев, которым наряду с генотипированием полиморфизма T-344C проводили измерение активности ренина плазмы крови. Оказалось, что лица с генотипом ТТ имеют более высокую активность ренина плазмы крови. У больных с высокой активностью ренина плазмы крови генотип ТТ обуславливал более высокий индекс массы ЛЖ. В уже упомянутом исследовании SILVHIA в группе с -344ТТ генотипом снижение систолического АД у группы пациентов, принимающих ирбесартан, было наиболее отчетливым по сравнению с СС и СТ генотипами. Снижение диастолического АД было недостоверным. Ортлер и соавт. (2002) исследовали влияние полиморфизма альдостеронсинтазы (CYP11B2) на эффективность кандесартана у 116 больных артериальной гипертензией (диастолическое АД более 95 мм рт.ст.). Кандесартан назначали в дозе 8 мг/сут или 16 мг/сут. Эффективность терапии оценивали по достигнутому диастолическому АД 85 мм рт.ст. и ниже. В результате наибольший гипотензивный эффект кандесартана был зафиксирован у больных с генотипом ТТ.

*Ген рецептора* AT-II 1-го типа (AT1) локализуется в хромосоме 3 (локус 3q21–3q25). Стоит отметить, что ген, кодирующий 2-й тип рецептора к AT-II находится в хромосоме X. Стимуляция рецептора вызывает активацию G-белков и приводит не только к сокращению гладкомышечных клеток, но и к увеличению продукции и секреции вазоконстрикторных соединений: альдостерона, вазопрессина, катехоламинов и эндотелина. Для данного гена известен A1166C-полиморфизм, который влияет на функциональную активность рецептора и осуществление эффектов AT-II в клетке. Данный полиморфизм связывают с более неблагоприятным течением артериальной гипертензии и отчасти с резистентностью к терапии антигипертензивными ЛС. W. Srieling и соавт. (2005) исследовали фармакодинамические эффекты лозартана у 15-ти больных артериальной гипертензией с AA генотипом и у 14-ти — с CC генотипами. По прошествии семи дней, в течение которых больные принимали лозартан, у лиц с AA генотипом отмечали достоверно большее снижение среднего АД ( $p < 0,05$ ), а увеличение эффективного почечного

плазмотока (effective renal plasma flow) ( $p = 0,08$ ), снижение скорости клубочковой фильтрации ( $p = 0,05$ ), снижение сопротивления сосудов почек ( $p = 0,06$ ) по сравнению с больными с CC генотипом. Redon и соавт. (2005) в своем исследовании, в котором участвовало 206 больных артериальной гипертензией, в течение года принимавших телмисартан в дозе 80 мг/сут, показали, что у больных с AA генотипом систолическое АД снижалось больше, чем у обладателей AC и CC генотипов, но различия оказались недостоверными ( $p = 0,6051$ ). В исследовании SILVHIA было продемонстрировано, что наряду с T174M, M235T полиморфизмами A1166C полиморфизм также сочетался с более выраженной регрессией гипертрофии ЛЖ на фоне терапии блокаторами рецепторов AT-II ( $p = 0,02$ ). S. Soekioan и соавт. сообщают, что есть взаимосвязь между A1166C полиморфизмом и терапевтическим эффектом лозартана в дозе 25 мг/сут у больных с циррозом печени.

*Ген АПФ* локализуется в q23 локусе хромосомы 17 и содержит 26 экзон. В 16-м интроне иногда наблюдают делецию определенной последовательности ДНК (287 пар нуклеотидов). Структурный полиморфизм по данному локусу носит инсерционно-делеционный (I/D) характер, который соответствует менделевскому типу наследования. По данным L. Wecker и соавт. (2005), наличие D-аллели ассоциировано с более высоким содержанием циркулирующего АПФ (от 14 до 50%) и более высокой активностью тканевого фермента. К настоящему моменту накоплено множество данных об ассоциации полиморфизма гена АПФ с развитием инфаркта миокарда, артериальной гипертензией, гипертрофией ЛЖ, заболеваниями почек и сосудистыми осложнениями сахарного диабета. В исследовании GenHAT study была предпринята попытка выяснить, является ли I/D полиморфизм АПФ предиктором эффективности антигипертензивных ЛС. В исследовании приняли участие 37 939 больных, страдающих артериальной гипертензией. Сравнили эффективность хлорталидона, амлодипина, лизинаприла и доксазозина. Как оказалось, данный полиморфизм не оказал влияния на эффективность терапии данными препаратами. Однако в исследовании SILVHIA было показано, что больные, несущие I аллель, отвечали на терапию ирбесартаном в 89% случаев, при этом диастолическое АД снижалось более чем на 10 мм рт.ст. ( $p = 0,0096$ ); у носителей D аллели терапия оказалась эффективной лишь в 42% случаев. Влияние I/D полиморфизма гена АПФ на эффективность телмисартана у больных артериальной гипертензией, имеющих гипертрофию ЛЖ, продемонстрировано в небольшом отечественном исследовании с участием 35-ти больных. Телмисартан назначали в течение 24 нед в суточной дозе 40–80 мг. Завершили исследование 29 больных. Среди них наибольшее снижение



индекса массы ЛЖ, по которому оценивали эффективность терапии, отмечено в большей степени у гетерозигот (ID) по данному полиморфизму в сравнении с гомозиготами (II и DD). Несомненно, что многое остаётся не ясным во влиянии I/D полиморфизма АПФ на эффективность блокаторов рецепторов АТ-II. Однако можно отметить тенденцию к их низкой эффективности у обладателей D аллели. Не ясно также, почему данный полиморфизм «индифферентен» к терапии гипотензивными средствами других групп.

Имеющиеся данные позволяют предположить, что выявление аллельных вариантов гена CYP2C9 может способствовать дифференцированному подходу к выбору отдельных блокаторов рецепторов АТ-II. Так, по-видимому, при выявлении носительства аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 можно прогнозировать низкую эффективность лозартана и в то же время высокую эффективность ирбесартана у больных артериальной гипертензией. Однако следует констатировать, что данные по влиянию полиморфизма генов, кодирующих компоненты РААС, на фармакодинамику блокаторов рецепторов АТ-II противоречивы. Необходимо получить результаты большего количества исследований для уточнения их клинического значения с целью оптимизации фармакотерапии блокаторами рецепторов АТ-II. Таким образом, существует реальная перспектива индивидуализированного подхода к выбору блокаторов рецепторов АТ-II на основе генотипа пациента, что, безусловно, должно повысить эффективность и безопасность проводимой терапии. Однако для подтверждения этого предположения необходимо проведение клинических исследований, в которых сравнивали бы эффективность и безопасность блокаторов рецепторов АТ-II при традиционном подходе и с учётом генотипа. Немаловажным аспектом является изучение и фармакоэкономического преимущества применения блокаторов рецепторов АТ-II с учётом генотипа пациента.

## Глава 7

### Клиническая фармакогенетика статинов<sup>1</sup>

Статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы) — наиболее эффективная и хорошо изученная группа гиполипидемических препаратов. Препараты этой группы радикально изменили подход к первичной и вторичной профилактике ИБС и других атеросклеротических сосудистых поражений, отгеснив на второй план традиционные гиполипидемические средства: никотиновую кислоту, фибраты, анионообменные смолы. Однако не у всех больных применение этих ЛС оказывается эффективным. В то же время есть пациенты, у которых данные препараты вызывают НЛР прежде всего со стороны печени, поэтому их применение у данной категории больных становится ограниченным.

Гены, полиморфизмы которых, могут влиять на фармакологический ответ пациента на статины, могут быть разделены на три группы:

- гены белков, ответственных за фармакокинетику статинов (они кодируют ферменты биотрансформации и транспортеры (табл. 7);
- гены белков, ответственных за фармакодинамику действия статинов;
- гены белков, участвующих в патогенезе атеросклероза.

### 7.1. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА ФАРМАКОКИНЕТИКУ СТАТИНОВ

Фармакокинетика статинов значительно различается между собой. Правастатин, аторвастатин, розувастатин и питавастатин попадают в гепатциты из крови с помощью транспортера OATP-C. Ловастатин и симвастатин являются пролекарствами, только, попав в печень, под действием карбоксиэстераз из них образуются активные метаболиты — β-гидроксикислоты. Аторвастатин, правастатин, флувастатин и розувастатин изначально являются активными соединениями. Аторвастатин, а также β-гидроксикислоты ловастатина и симвастатина в печени активно метаболизируются под действием CYP3A4, а β-гидроксикислота симвастатина — ещё и с участием CYP2D6. Флувастатин метаболизируется преимущественно CYP2C9. В активной секреции в жёлчь аторвастатина и β-гидроксикислоты ловастатина принимает участие транспортёр гликопротеин Р. В табл. 7 представлена информация о «вкладе»

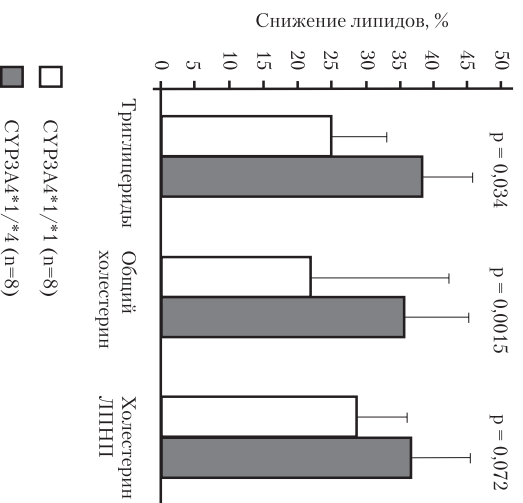
Таблица 7. Ферменты биотрансформации и транспортёры, участвующие в фармакокинетике статинов

| Статин       | Ферменты биотрансформации |        |        |         |        |                | Транспортёры |        |      |
|--------------|---------------------------|--------|--------|---------|--------|----------------|--------------|--------|------|
|              | CYP3A4                    | CYP2C9 | CYP2C8 | CYP2C19 | CYP2D6 | UGT1A1, UGT1A2 | P-gp         | OATP-C | MRP2 |
| Ловастатин   | +++                       | —      | —      | —       | —      | ++             | +++          | —      | —    |
| Симвастатин  | +++                       | +      | —      | —       | ++     | ++             | +++          | —      | —    |
| Флувастатин  | —                         | +++    | —      | —       | —      | —              | ++           | —      | —    |
| Правастатин  | —                         | —      | —      | —       | —      | —              | —            | +++    | +++  |
|              | ++                        | —      | +++    | —       | —      | —              | —            | +++    | —    |
| Аторвастатин | +++                       | —      | —      | —       | —      | ++             | +++          | +++    | —    |
| Розувастатин | —                         | +      | —      | +       | —      | —              | —            | +++    | —    |
|              | +                         | +      | —      | —       | —      | —              | —            | ++     | —    |

Примечание: «+» — является субстратом, «-» — не является субстратом

различных ферментов биотрансформации и транспортёров в фармакокинетике статинов. Следует отметить, что полиморфизмы генов, кодирующих именно эти белки, в значительной степени влияют на фармакокинетiku статинов.

Гены изоферментов цитохрома P-450, принимающих участие в биотрансформации статинов, полиморфны. У носителей «медленных» аллельных вариантов этих генов наблюдаются снижение активности соответствующих ферментов. В связи с этим следует ожидать повышение концентрации статинов в гепатоцитах, а в конечном итоге — и в плазме крови, и более выраженного гипотлипидемического действия (или) НЛР. Kirchheiner и соавт. (2003) показали, что АУС флувастатина была значительно выше у лиц, несущих «медленную» аллель CYP2C9\*3, определяющую низкую активность фермента и замедление метаболизма флувастатина. Однако не было различий в степени снижения общего холестерина у лиц с различным генотипом CYP2C9. Это может быть связано, с одной стороны, с коротким сроком наблюдения (2 нед), а также с тем, что метаболиты флувастатина (5-гидроксифлувастатин и 6-гидроксифлувастатин) сохраняют свою активность. Авторы не отметили различий и в частоте НЛР у лиц с различным генотипом CYP2C9. Кайлани и соавт. (2004) показали, что носительство аллельного варианта A290G (замена в нуклеотидной последовательности аденилового нуклеотида и гуаниловый) гена CYP3A4 приводит к снижению экспрессии данного фермента, следствием чего является повышение концентрации аторвастатина в плазме крови и более выраженное снижение содержания холестерина ЛПНП. Wang и соавт. (2005) продемонстрировали более интенсивное снижение содержания общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов на фоне применения симвастатина у носителей «медленной» аллели CYP3A4\*4 (гетерозигот) (рис. 7). У этой категории пациентов авторы обнаружили сниженную активность CYP3A4. В работе Mulder и соавт. (2001) из пяти пациентов, которые являлись томозиготами по «медленному» аллелю CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, CYP2D6\*5, четырёх большим симвастатин был отменён из-за развития НЛР (повышения активности трансаминаз, миалгии). Это было связано с тем, что у носителей этих аллельных вариантов был замедлен метаболизм симвастатина, что сопровождалось повышением его концентрации в плазме крови. Однако Nordin и соавт. (1997) и Geisel и соавт. (2002) не нашли различий во влиянии полиморфизма гена CYP2D6 на динамику концентраций общего холестерина и холестерина ЛПНП на фоне приёма симвастатина.



**Рис. 7.** Гиполипидемический эффект симвастатина у больных с генотипами CYP3A4\*1/\*1 и CYP3A4\*1/\*4

Среди полиморфизмов гена MDR1, кодирующего гликопротеин Р, наибольшее клиническое значение имеет полиморфный маркер С3435Т (замена в нуклеотидной последовательности цитидилового нуклеотида итимидиловый). У носителей Т аллели по полиморфному маркеру С3435Т (как гетерозигот, так и гомозигот) наблюдаются снижение экспрессии гена MDR1, что приводит к снижению количества гликопротеина Р в гепатоцитах может способствовать повышению концентрации статинов в гепатоцитах, а в конечном итоге — и в плазме крови, и соответственно более выраженного гиполипидемического действия и (или) НЛР. Kajinani и соавт. (2004) изучали ассоциацию между полиморфным маркером С3435Т гена MDR1 и динамикой содержания холестерина ЛПНП и ЛПВП на фоне терапии аторвастатином. Оказалось, что у больных с генотипом ТТ происходит более выраженное снижение содержания холестерина ЛПНП и повышение содержания холестерина ЛПВП. В нашем пилотном исследовании участвовали 10 пациентов (5 мужчин и 5 женщин) в возрасте 54–67 лет с гиперлипидемией IIА типа. Исходные концентрации общего холестерина и холестерина ЛПНП составляли  $6,8 \pm 1,2$  ммоль/л и  $4,3 \pm 0,6$  ммоль/л соответственно. Трое больных имели генотип ТТ, четверо — генотип СТ, трое — генотип СС. Больные в течение 3 мес принимали ловастатин в

дозе 20 мг/сут. Оказалось, что у больных с генотипом ТТ отмечалось более выраженное снижение содержания общего холестерина и холестерина ЛПНП по сравнению с пациентами с генотипом СС ( $21,4 \pm 3,2$  против  $16,3 \pm 2,5$ ,  $p=0,047$  и  $28,6 \pm 4,1$  против  $13,5 \pm 3,8$  соответственно). Развитие НЛР ловастатина за время наблюдения не отмечали. Более выраженный гиполипидемический эффект статинов у больных с генотипом ТТ, скорее всего, можно объяснить тем, что у этих пациентов в условиях снижения экспрессии гена MDR1 (а следовательно, снижается количество гликопротеина Р в организме) происходит более полное всасывание, а также замедление выведения в желчь. Однако А.С. Rodrigues и соавт. (2005) не обнаружили влияния полиморфизма гена MDR1 (изучались полиморфные маркеры С3435Т и G2677Т/А) на гиполипидемическое действие аторвастатина у больных с гиперлипидемиями. Следует отметить, что исследований влияния полиморфизма гена MDR1 на фармакокинетику статинов не проводилось.

Иначе обстоит ситуация с полиморфизмом гена OATP-C. У носителей аллельного варианта OATP-C\*15 (C521T), а также некоторых других аллельных вариантов наблюдаются снижение активности OATP-C, а следовательно, угнетение поступления статинов из крови в гепатоциты. При этом отмечают снижение содержания статинов в гепатоцитах при одновременном повышении их концентрации в плазме крови. Следовательно, у этой категории пациентов можно ожидать снижения гиполипидемического действия и повышения риска НЛР статинов прежде всего со стороны попеременно-полосатой мускулатуры. Проведено много исследований, в которых изучали влияние полиморфизма гена OATP-C на фармакокинетику различных статинов. У. Nishizato и соавт. (2003) изучали фармакокинетику правастатина у здоровых добровольцев, являющихся гомозиготами по «дикой» аллели, гомозиготами и гетерозиготами по аллельному варианту OATP-C\*15. Оказалось, что АУС правастатина была достоверно больше именно у гетерозигот, а особенно у гомозигот по OATP-C\*15. Аналогичные данные были получены и в работе J.Y. Chung и соавт. (2005), которые исследовали влияние носительства аллельного варианта OATP-C\*15 на фармакокинетику активно изучаемого нового статина питавастатина. У здоровых добровольцев, являющихся носителями аллельного варианта OATP-C\*15, отмечали статистически значимые более высокие значения АУС и  $C_{max}$  по сравнению с липами, не несущими данный аллельный вариант.

<sup>1</sup> Достоверность различий между изменениями содержания общего холестерина и холестерина ЛПНП на фоне терапии ловастатином оценивали методом Манна–Уитни.

Mwini и соавт. (2004) обнаружили ещё два аллельных варианта OATP-C\*1b (A388G) и OATP-C\*5 (T521C), влияющих на фармакокинетику правастатина. У здоровых добровольцев, несущих данные аллельные варианты, АУС правастатина оказалась также достоверно больше по сравнению с лицами без таковых. Ntani и соавт. (2004) описали новый полиморфный маркер G-11127A гена OATP-C. Авторы изучали влияние носительства A аллели по полиморфному маркеру G-11127A, а также аллельного варианта OATP-C\*5 на фармакокинетику правастатина. У здоровых добровольцев, несущих данные аллельные варианты, отмечали аналогичные изменения фармакокинетики правастатина. Влияние носительства аллельного варианта OATP-C\*5 на фармакокинетику розувастатина изучалось в работе E. Lee и соавт. (2005). Фармакокинетику розувастатина у носителей аллельных вариантов OATP-C\*5 и OATP-C\*15 изменялась так же как правастатина и питавастатина. Однако эти различия в фармакокинетику розувастатина оказались статистически значимыми только в группе европеоидов, но не малайцев, китайцев и индусов. Очевидно, что описанные изменения фармакокинетики статинов у носителей различных аллельных вариантов гена OATP-C должны иметь клинические последствия. Tashbana-Limot и соавт. (2004) показали, что у носителей (гетерозигот) аллельного варианта OATP-C\*15 на фоне терапии статинами (правастатин, аторвастатин, симвастатин) концентрации общего холестерина и холестерина ЛПНП снижались меньше, чем у пациентов, не несущих данный аллельный вариант. С другой стороны, K. Matimoto и соавт. (2004) обнаружили ассоциацию между носительством полиморфного маркера T1628G гена OATP-C и развитием миопатии при применении статинов. Однако, как отмечают авторы, частота носительства G аллели по полиморфному маркеру T1628G гена OATP-C в японской популяции составляет менее 1%.

В настоящее время отсутствуют исследования, в которых бы изучались ассоциации между полиморфизмами генов ферментов биотрансформации и транспортных и снижением риска сердечно-сосудистых событий на фоне терапии статинами.

## 7.2. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА ФАРМАКОДИНАМИКУ СТАТИНОВ

Как известно, ключевой фермент биосинтеза холестерина ГМГ-КоА-редуктаза является основной мишенью для статинов. Данные по влиянию полиморфизма гена ГМГ-КоА-редуктазы (HMGCR) на эффектив-

ность статинов противоречивы. В исследовании Ruano и соавт. (2003), включившем 425 пациентов, не было найдено различий в степени снижения содержания холестерина ЛПНП в зависимости от полиморфизма гена HMGCR на фоне терапии статинами. Однако в исследовании Shasman и соавт. (2004), включившем 1536 пациентов, было показано, что у носителей аллельных вариантов гена HMGCR (12 аллельных вариантов) отмечали более значительное снижение содержания холестерина ЛПНП по сравнению с лицами, не несущими таковых (25,2% против 20,1%,  $p=0,005$ ) (20).

Недавно выяснилось, что повышение концентрации холестерина ЛПВП под действием статинов связано с тем, что эти ЛС угнетают активность холестерин-этерифицирующего трансферного протеина (CETP), играющего основную роль в метаболизме ЛПВП. Van Vleet и соавт. (2003) показали, что носительство двух аллельных вариантов гена CETP приводит к более выраженному повышению содержания холестерина ЛПВП на фоне применения аторвастатина. В мультицентровом исследовании REGRESS (участвовало 819 пациентов) было показано, что у пациентов, несущих аллельный вариант гена CETP (Taс1 В), на фоне терапии правастатином произошло более значительное снижение частоты сердечно-сосудистых событий. В то же время в более крупных исследованиях WOSCOPS (участвовало 2531 пациент) и CARE (участвовало 3205 пациентов) подобная зависимость не была подтверждена.

## 7.3. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА, И ТЕРАПИЯ СТАТИНАМИ

В настоящее время среди полиморфизмов генов, ответственных за патогенез атеросклероза, наиболее хорошо изучено влияние полиморфизма гена APO-E на эффективность статинов. Так, в многочисленных исследованиях показано, что носительство аллели E4 (ε4) гена APO-E ассоциируется с большим снижением содержания холестерина ЛПНП на фоне терапии статинами по сравнению с пациентами, несущими аллель E3 (ε3). В то же время у носителей аллели E2 (ε2) происходит меньшее снижение концентрации холестерина ЛПНП. Однако в Rotterdamском исследовании (участвовали 7983 пациента) общая смертность при применении статинов у пациентов, несущих различные аллельные варианты APO-E, достоверно не различалась.



Активно изучается полиморфизм гена ABCG5/G8, кодирующего АТФ-связывающий «кассетный» транспортёр G5/G8. Этот транспортер принимает участие в секреции холестерина в желчь. У носителей аллельного варианта D19N гена ABCG5/G8 наблюдают более выраженное снижение содержания холестерина ЛПНП при применении аторвастатина.

Kajinshi и соавт. (2004) показали, что у носителей (гетерозигот) аллельного варианта A-204C гена CYP7A1, кодирующего фермент синтеза желчных кислот, происходит более выраженное повышение содержания холестерина ЛПВП на фоне применения статинов.

В мультицентровом исследовании LCAS изучали ассоциацию между I/D полиморфизмом гена АПФ и прогрессированием атеросклероза на фоне применения фузвастатина. Оказалось, что у пациентов с DD генотипом АПФ фузвастатин не вызывает регрессию атеросклеротических изменений сосудов по данным ангиографических исследований.

Таким образом, применение фармакогенетических исследований в клинической практике является перспективным подходом к индивидуализации фармакотерапии статинами, основанной на генотипе конкретного пациента. Так, выявление полиморфизмов генов, ответственных за фармакокинетику статинов (CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6, MDR1, OATP-C), позволяет дифференцировано подойти к их применению по отношению к каждому пациенту, выбирая тот статин, для которого прогнозируется максимальный гиполипидемический эффект. Это позволит не только повысить эффективность статинов, но и снизить частоту возникновения НЛР. Однако для внедрения этих подходов в клиническую практику необходимо провести большее количество исследований по изучению влияния полиморфизмов различных генов не только на фармакокинетику и фармакодинамику статинов, но и на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне их длительного применения. Кроме того, необходимо доказать фармакоэкономическую обоснованность применения фармакогенетических тестов для оптимизации фармакотерапии статинами.

## Глава 8

### Клиническая фармакогенетика антиагрегантов<sup>1</sup>

Проблема эффективности особенно важна, когда затруднена оценка выраженности лекарственного эффекта, как при проведении антиагрегантной терапии. Очевидно, что подавление тромбоцитарного звена гемостаза является важнейшим направлением в профилактике тромботических осложнений при ИБС, cerebro-васкулярной болезни и других заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Однако хорошо известно, что антиагреганты оказываются неэффективными, по разным оценкам, у 10–20% пациентов [Miller I. et al., 2003]. В то же время НЛР, такие как желудочно-кишечные кровотечения, возникают в 1–3% случаев в зависимости от дозы [Reazon T.A. et al., 2002]. Некоторые авторы указывают на то, что каждое десятое язвенное кровотечение у пожилых пациентов связано с профилактическим приёмом ацетилсалициловой кислоты [Von dem Borne A. et al., 1990].

Учитывая большое число больных, получающих антиагреганты, даже несколько процентов пациентов с недостаточным эффектом или НЛР имеют большое значение. Таким образом, изучение фармакогенетики антиагрегантов является перспективным подходом к оптимизации применения данной группы ЛС.

#### 8.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Применение ацетилсалициловой кислоты является краеугольным камнем антиагрегантной терапии уже много лет. Эффективность ацетилсалициловой кислоты в качестве средства профилактики сердечно-сосудистых осложнений была доказана в многочисленных мультицентровых исследованиях и не подвергается сомнению. Но, к сожалению, ацетилсалициловая кислота не у всех пациентов вызывает желаемое снижение агрегации тромбоцитов. Это объясняется так называемой резистентностью к ацетилсалициловой кислоте или аспиринорезистент-

<sup>1</sup> В написании главы принимал участие А.В. Зятенков.

ностью. В разных источниках этому термину придают разные значения, включающие неспособность ацетилсалициловой кислоты оказать про-филактическое действие в отношении тромбоцитарных осложнений, вызывать увеличение времени кровотечения, снизить концентрацию в крови тромбоскана  $A_2$ , подавлять агрегацию тромбоцитов в тестах *in vitro*. В зависимости от используемого определения в различных исследованиях приводят разные данные о распространённости резистентности. При вторичной профилактике инсульта ацетилсалициловая кислота неэффективна у 15–25% больных [Nalushka M.K. et al., 2003], а в исследовании уровня агрегации тромбоцитов с использованием различных тестов аспиринорезистентными оказываются уже 50% пациентов.

Как показывают многочисленные исследования, эффективность антиагрегантной терапии зависит от множества факторов. Так, при исследовании агрегации тромбоцитов 2,5 тыс. пациентов в рамках Фремингемского исследования установили, что основное влияние на функцию тромбоцитов оказывают генетические особенности [Hughes H.V. et al., 1954]. Так, у близких родственников наблюдали сходные показатели агрегации, а недостаточный антиагрегантный эффект и Н/П антиагрегантов в большинстве случаев носили семейный характер. Ранее феномен аспиринорезистентности пытались объяснить недостаточной дозой ацетилсалициловой кислоты. Однако огромный материал по клиническому применению этого препарата позволяет считать, что его профилактический эффект не зависит от дозы, так как даже небольшое количество ацетилсалициловой кислоты (50–75 мг) блокирует активность ЦОГ-1 тромбоцитов на 95% [Stephen D.W. et al., 2004], а дальнейшее увеличение дозы повышает только частоту развития Н/П и прежде всего кровотечений [Angiolillo D.J. et al., 2006].

Таким образом, в настоящее время считают, что основные причины аспиринорезистентности кроются в генетических особенностях пациентов. Исходя из этого самое простое объяснение аспиринорезистентности — полиморфизм гена, кодирующего молекулу-мишень ацетилсалициловой кислоты ЦОГ-1, что может приводить к отсутствию комплементарности между активным центром фермента и молекулой ацетилсалициловой кислоты. Повышение частоты развития Н/П, наоборот, можно объяснить большей чувствительностью ЦОГ-1 к ацетилсалициловой кислоте. Nalushka и соавт. изучали аллельные варианты гена, кодирующего ЦОГ-1. В это исследование вошли 38 человек, у которых определяли нуклеотидную последовательность гена ЦОГ-1, а также способность их тромбоцитов синтезировать простагландин  $H_2$ , являющийся предшественником тромбоскана  $A_2$ , до приёма ацетилсалициловой кислоты и на его фоне. В результате было установлено, что ген ЦОГ-1

имеет 9 аллельных вариантов. При этом носительство разных генотипов по данным аллельных вариантов приводит к разной степени подавления активности фермента под влиянием ацетилсалициловой кислоты. Следует отметить, что были выявлены не только структурные полиморфизмы, приводящие к изменению аминокислотной последовательности в ферменте, но и полиморфизмы, изменяющие экспрессию гена, а следовательно, и количество фермента. Таким образом, недостаточный или избыточный антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты может быть обусловлен не только изменением строения синтезируемой ЦОГ-1, но и изменением её количества.

Однако существует и другое объяснение феномена аспиринорезистентности. Повышенное внимание уделяют ЦОГ-2, функционирование которой может «поддерживать» альтернативный путь синтеза тромбоскана  $A_2$ . Возможно, ацетилсалициловая кислота недостаточно блокирует ЦОГ-2 макрофагов и моноцитов, находящихся в атеросклеротической бляшке [Petets R.J.G. et al., 2003], следовательно, они могут синтезировать некоторое количество тромбоскана  $A_2$  или простагландина  $H_2$ , который в тромбоцитах превращается в тромбоскан  $A_2$ . Действительно, Lizzio и соавт. установили, что моноциты пациентов со стенокардией синтезируют большее количество биологически активных веществ и «сильнее» отвечают на стимуляцию различными цитокинами. Таким образом, ЦОГ-2 может играть существенную роль в развитии аспиринорезистентности. Это открывает новое поле для исследований, посвящённых изучению полиморфизма ЦОГ-2 и роли этого явления в патогенезе атеросклероза. Пока таких исследований не проводили.

Ещё одним кандидатом на роль «виновника» аспиринорезистентности может стать ген, кодирующий А-субъединицу XIII фактора свертывания (F13A1). Undas и соавт. показали, что терапия ацетилсалициловой кислотой в дозе 75 мг/сут в течение семи дней у здоровых добровольцев, несущих аллель Leu34 полиморфного маркера Val34Leu гена F13A1, приводит к более выраженному подавлению активации XIII фактора свертывания по сравнению с гомозиготными носителями аллеля Val34.

Есть основания полагать, что аспиринорезистентность может быть связана также с полиморфизмом генов, кодирующих другие, кроме ЦОГ, ферменты, участвующие в метаболизме арахидоновой кислоты. Кроме того, может иметь значение полиморфизм генов, кодирующих многочисленные гликопротеины тромбоцитов.

Накоплены данные о клиническом значении аспиринорезистентности. Так, в исследовании CAPRIE [Capro U. et al., 2000] были обследованы 326 пациентов с ИБС, у 5% из которых была обнаружена аспири-

норезистентность по результатам тестов *in vitro*. Группа резистентных к ацетилсалициловой кислоте пациентов имела более высокий риск инфаркта миокарда, ишемического инсульта, внезапной коронарной смерти по результатам двухлетнего наблюдения. Eikelboom и соавт. изучили более 5 тыс. пациентов для определения прогностического значения уровня 11-дегидротромбоксана  $B_2$  (метаболита тромбоксана  $A_2$ ) в моче. Выяснилось, что концентрация этого вещества была существенно выше у пациентов с ишемическим инсультом, инфарктом миокарда, внезапной коронарной смертью. При этом частота сердечно-сосудистых осложнений была тем выше, чем больше была концентрация 11-дегидротромбоксана  $B_2$  в моче. Пациенты с максимальным уровнем 11-дегидротромбоксана  $B_2$  (30 нг/моль) имели риск осложнений в среднем в 1,8 раза больше по сравнению с теми, у кого его концентрация была минимальной. При этом риск развития инфаркта миокарда при высокой концентрации 11-дегидротромбоксана  $B_2$  в течение первого года наблюдения был выше в 2,9 раза. Следует отметить, что прогностическое значение данного критерия было выражено сильнее, чем влияние на прогноз различных факторов риска и тактики лечения. Кроме того, было установлено, что такие показатели, как возраст, пол, индекс массы тела, курение, применение различных препаратов, никак не влияют на концентрацию 11-дегидротромбоксана  $B_2$  в моче. Этот факт липидный раз подтверждает, что основное значение в проблеме аспиринорезистентности имеют именно генетические факторы.

## 8.2. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКА КЛОПИДОГРЕЛА

Производные тиенопиридинов вошли в клиническую практику сравнительно недавно. В исследовании CAPRIE была доказана эффективность клопидогрела для профилактики тромботических осложнений при сердечно-сосудистых заболеваниях: клопидогрел снижал частоту тромботических осложнений в среднем на 8,7%. Клопидогрел уже нашёл широкое применение, особенно при подготовке пациентов к ангиопластике и стентированию коронарных артерий для профилактики рестенозов. Однако и клопидогрел не избежал проблемы резистентности. Выявлены существенные различия в антиагрегантном эффекте препарата в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов. В исследовании Gutbel и соавт. изучались показатели агрегации тромбоцитов на фоне приёма клопидогрела в течение месяца у 96 больных, перенёсших коронарную ангиопластику. Было установлено, что резис-

тентность к клопидогрелу (в данном исследовании резистентностью считали снижение агрегации тромбоцитов меньше чем на 10% от исходной) имеет место у 64% пациентов через 2 ч, у 31% — через сутки и у 15% — через месяц после начала терапии. При этом клопидогрел сначала применяли в «нагрузочной» дозе 300 мг/сут, затем в дозе 75 мг/сут. В аналогичном исследовании Muller и соавт. получены сходные данные: 11% пациентов были полностью резистентны к клопидогрелу, т.е. агрегация тромбоцитов снижалась менее чем на 10%, 26% пациентов были частично резистентны к клопидогрелу, т.е. агрегация тромбоцитов снижалась менее чем на 30%.

Для объяснения проблемы недостаточного антиагрегантного эффекта клопидогрела предложено несколько гипотез [Steinhardt S.R. et al., 2002]. Одна из них — полиморфизм гена, кодирующего рецепторы к АДФ, которые являются молекулами-мишенями клопидогрела. На поверхности тромбоцитов существует два вида рецепторов к АДФ:  $P2Y_1$  и  $P2Y_{12}$ . Активация рецептора  $P2Y_{12}$ , сопряжённого с G-белками, приводит к повышению внутриклеточного содержания кальция и «готовит» тромбоцит к агрегации, а активация рецептора  $P2Y_{12}$  вызывает угнетение синтеза аденилатциклазы, что непосредственно вызывает агрегацию. Клопидогрел избирательно блокирует  $P2Y_{12}$ -рецепторы. При генетическом исследовании 100 добровольцев было установлено, что существует два аллельных варианта гена, кодирующего рецепторы  $P2Y_{12}$ :  $H1$  и  $H2$ . У людей с генотипом  $H2/H2$  или  $H2/H1$  уровень агрегации тромбоцитов в ответ на стимуляцию АДФ был в два раза выше, чем у носителей генотипа  $H1/H1$ . Кроме того, предполагают определённую роль аллельного варианта  $H2$  в развитии атеросклероза. При исследовании 200 пациентов с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей [Fontana R. et al., 2003] 30% оказались носителями аллели  $H2$ . В группе контроля, аналогичной по факторам риска, этот аллельный вариант был обнаружен только у 20%. Конечно, для решения вопроса, принадлежат ли носители аллельного варианта  $H2$  к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, необходимы дальнейшие исследования. Однако, возможно, определение у пациента аллельного варианта  $H_2$  может быть полезным для разработки тактики лечения и выбора оптимального антиагреганта.

Проблема резистентности к клопидогрелу имеет не только теоретическое значение. Matetzky и соавт. исследовали корреляцию между антиагрегантной эффективностью клопидогрела и прогнозом у 60 пациентов, перенёсших ангиопластику и стентирование коронарных артерий при инфаркте миокарда [Mascelli M.A. et al., 1998]. Все больные были разбиты на четыре группы по уровню снижения агрегации тромбоцитов

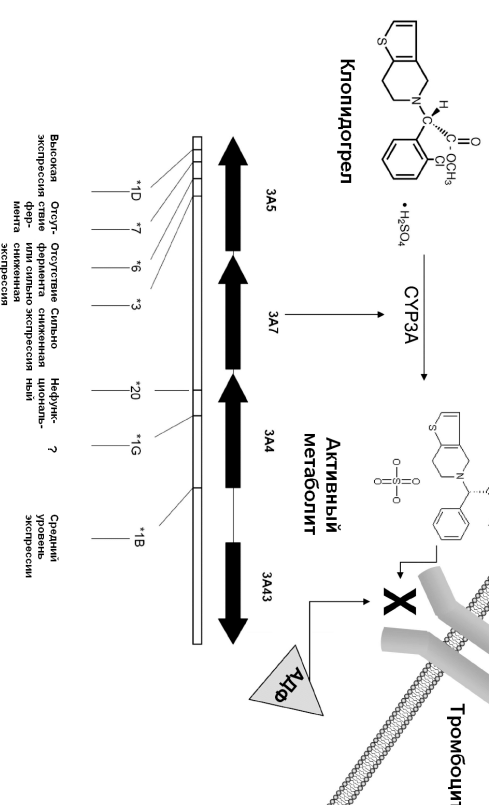


по сравнению с исходной. При этом 25% всех пациентов с инфарктом миокарда были резистентны к клопидогрелу. Через 6 мес в группе пациентов, резистентных к клопидогрелу, осложнения (сердечная смерть, инфаркт миокарда, рестеноз) наблюдали у 40%, в других группах — только у 6,7%. Таким образом, недостаточный антиагрегантный эффект клопидогрела может рассматриваться как предикторсердечно-сосудистых осложнений. В этом же исследовании была выявлена интересная закономерность: среди пациентов с резистентностью к клопидогрелу было очень мало курильщиков. Их количество увеличивалось от группы к группе по мере повышения эффективности препарата. Авторы выдвинули гипотезу, объясняющую это явление. Как известно, клопидогрел является пролекарством, он метаболизируется в печени изоферментами цитохрома P450 3A (CYP3A) (рис. 8-1) и частично изоферментом 1A2 (CYP1A2) в активный метаболит. CYP1A2 индуцируется, т.е. повышается его активность под влиянием полициклических ароматических углеводородов табачного дыма. Таким образом, курение ведёт к ускорению превращения клопидогрела в активный метаболит.

Зависимость эффекта клопидогрела от активности изоферментов CYP3A (CYP3A4, CYP3A5 и т.д.) изучали во многих исследованиях. Lai и соавт. показали, что ингибирование изофермента CYP3A4 под действием других ЛС влияет на способность клопидогрела подавлять агрегацию тромбоцитов. Так, эритромицин, являющийся ингибитором CYP3A4, снижал антиагрегантную эффективность клопидогрела, а рифампицин, индуцируя CYP3A4, наоборот, повышал.

В исследовании Angiolillo и соавт. изучалось влияние полиморфизма гена CYP3A4 на антиагрегантную эффективность клопидогрела. Было установлено, что у носителей аллельного варианта 1VS10+12GA уровень агрегации тромбоцитов и активации гликопротеиновых рецепторов P2b-12a был в 2,5 раза ниже, чем у остальных пациентов на фоне терапии клопидогрелом. При этом повышение дозы препарата позволяло устранить различия в антиагрегантном действии клопидогрела.

Как указывалось выше, клопидогрел метаболизируется изоферментами CYP3A до активного метаболита, при этом у взрослых присутствуют только два изофермента этого подсемейства: CYP3A4 и CYP3A5. Считают, что основным изоферментом является CYP3A4. Однако изофермент CYP3A5, согласно Wighton и соавт., обеспечивает до 50% активности всех цитохромов примерно у трети белого населения США и у половины афроамериканцев. Ген CYP3A5 полиморфен: выявлены два аллельных варианта этого гена — CYP3A5\*1 и CYP3A5\*3. Лица с генотипами CYP3A5\*1/\*1 и CYP3A5\*1/\*3 экспрессируют изофермент CYP3A5, а лица с генотипом CYP3A5\*3/\*3 не экспрессируют таковой.

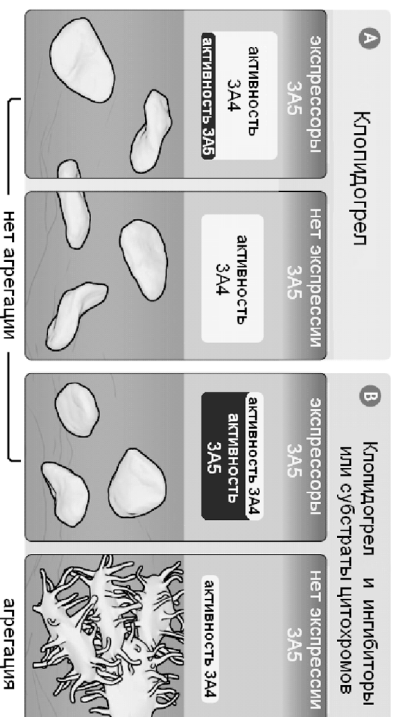


**Рис. 8-1.** Механизм действия и метаболизм клопидогрела. Примечание. Клопидогрел метаболизируется до активного метаболита изоферментами подсемейства CYP3A. Связывание активного метаболита клопидогрела с рецептором P2Y<sub>12</sub> приводит к необратимой блокаде рецепторов и отсутствию агрегации тромбоцитов в ответ на стимуляцию АДП. Аллельные варианты генов, кодирующих эти изоферменты, а также эффекты у их носителей, показаны на рисунке. Расположение генов, кодирующих данные изоферменты, в хромосоме показано вертикальными линиями

В исследовании D. Jack и соавт. принимали участие здоровые добровольцы, половина из которых экспрессировала изофермент CYP3A5 (носители генотипов CYP3A5\*1/\*1 и CYP3A5\*1/\*3), а другая половина — не экспрессировала (носители генотипа CYP3A5\*3/\*3). Все исследуемые получали сначала только клопидогрел, а затем клопидогрел и итраконазол, который ингибирует CYP3A4. При исследовании агрегации тромбоцитов было установлено, что на фоне приёма клопидогрела уровень агрегации в обеих группах был одинаков. Однако при приёме сочетания клопидогрела и итраконазола снижение агрегации было существенно выше в группе лиц, экспрессирующих CYP3A5 (27,7% по сравнению с 2,5% у неэкспрессирующих CYP3A5 в первые сутки приёма и 33,5% по сравнению с 17,8% — через неделю). Кроме того, изучали исходный стентированные коронарных артерий у 348 пациентов с ИБС в зависимости от экспрессии ими CYP3A5. Выяснилось, что за 6 мес наблюдения осложнения (сердечная смерть, инфаркт миокарда, экстренная реваскуляризация) развиваются чаще в группе пациентов, не экспрессирующих изофермент CYP3A5 (14 на 193 больных против 3 на



155 больных, экспрессировавших СУР3А5). Авторы объяснили этот факт тем, что лица, экспрессирующие СУР3А5, «защищены» от взаимодействия между клопидогрелом и ингибиторами СУР3А4, так как у них СУР3А5 «берёт на себя» превращение клопидогрела в активный метаболит в условиях ингибирования СУР3А4 (рис. 8-2). Именно этот феномен, возможно, может объяснить тот факт, что при изучении взаимодействия клопидогрела с аторастатином были получены такие противоречивые результаты [Lau W. et al., 2003].



**Рис. 8-2.** Механизм различия антиагрегантного эффекта клопидогрела в зависимости от применения ингибиторов и субстратов цитохромов, в частности СУР3А4, и экспрессии СУР3А5. Примечание. А — В обычном состоянии «работают» СУР3А4 и СУР3А5, хотя СУР3А4 является ведущим. Поэтому эффективность клопидогрела может быть одинаковой как у пациентов, экспрессирующих изофермент СУР3А5, так и у тех, кто не экспрессирует его. В — В случае совместного применения субстратов или ингибиторов СУР3А4, СУР3А5 становится ведущим ферментом метаболизма клопидогрела в активный метаболит. В такой ситуации эффективность клопидогрела зависит от наличия или отсутствия экспрессии гена СУР3А5.

Таким образом, определение генотипа по СУР3А5 может помочь в подборе оптимального режима дозирования клопидогрела. Помимо генотипирования, имеется возможность непосредственного измерения активности изоферментов цитохрома Р-450 — дыхательный тест с эритромицином. Для этого внутривенно вводят эритромицин, молекулы которого помечены изотопом углерода  $^{14}\text{C}$ . Эритромицин метаболизируется СУР3А4, в процессе образуются  $\text{CO}_2$ , содержащий меченые атомы углерода. Затем измеряют количество этого  $\text{CO}_2$  в выдыхаемом воздухе. Таким образом, концентрация меченого  $\text{CO}_2$  прямо пропорциональ-

на активности СУР3А4. Lau и соавт. исследовали активность изофермента СУР3А4 и уровень агрегации тромбоцитов у 70 пациентов, получавших клопидогрел. Выявлена обратная зависимость: чем выше активность СУР3А4, тем меньше уровень агрегации, что обусловлено различием в образовании активного метаболита клопидогрела под влиянием СУР3А4.

Эти факты подтверждают важность индивидуализированного подхода к выбору антиагрегантного ЛС и его режима дозирования. В зависимости от активности метаболизирующих ферментов стандартная доза клопидогрела может быть недостаточной или избыточной, а проведение дыхательного теста с эритромицином позволит подобрать адекватную дозу препарата.

### 8.3. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКА БЛОКАТОРОВ ПЬ-ПЬА ГЛИКОПРОТЕИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Рецепторы клеточной мембраны тромбоцитов способны связываться со многими биологически активными веществами: различными гликопротеинами, фибриногеном, многочисленными медиаторами воспаления. Активация этих рецепторов является ключевым моментом в процессе тромбообразования. Сейчас разработаны различные препараты, блокирующие рецепторы тромбоцитов: абиксимаб (моноклональное антитело), эптифибатид (пептид), тирофибан (низкомолекулярное пептидное соединение) и многие другие. При этом распространение получили только препараты для парентерального введения, в то время как лекарства этой группы для приёма внутрь не улучшали прогноз, а даже увеличивали смертность пациентов. В настоящее время блокаторы ПЬ-ПЬа гликопротеиновых рецепторов применяют при остром коронарном синдроме и антиишемической коронарных артерий со стентированием у пациентов высокого риска. Было проведено множество исследований, соответствующих всем требованиям доказательной медицины и включавших в общей сложности более 10 тыс. больных, которые подвергли существенное снижение частоты развития тромботических осложнений при использовании этих препаратов. Однако в то же время в этих же исследованиях было установлено, что блокаторы ПЬ-ПЬа гликопротеиновых рецепторов эффективны не у всех пациентов [Weiss E. et al., 1996]. Это объясняется прежде всего полиморфизмом гена, кодирующего ПЬ-ПЬа гликопротеиновые рецепторы. Существует два аллельных варианта данного гена: РLа1 и РLа2, которые отличаются од-

ной аминокислотой в пептидной цепи субъединицы IIIa. Как показывают исследования, в европейской популяции распространённость варианта PL<sup>A2</sup> составляет около 25% [Von dem Borne A. et al., 1990].

Kickler и соавт. изучали реакцию на стимуляцию различными веществами у носителей двух аллельных вариантов гена рецептора IIb-IIIa. Выяснилось, что у носителей аллельного варианта PL<sup>A2</sup> отмечается более низкий порог активации колагеном, фибрином и другими агонистами. Именно эти различия и определяют варибельность эффективности блокаторов IIb-IIIa гликопротеиновых рецепторов у разных пациентов. Наиболее изучен в этом отношении адикисимаб. Wheeler и соавт. изучали афинность этого препарата у носителей различных аллельных вариантов гена гликопротеиновых рецепторов. Существенных различий в афинности к препарату выявлено не было, однако после применения адикисимаба уровень агрегации тромбоцитов у носителей аллельного варианта PL<sup>A2</sup> снижался в меньшей степени, чем у лиц, несущих аллельный вариант PL<sup>A1</sup>. Помимо более низкого порога активации, это явление можно объяснить тем, что часть рецепторов у носителей аллельного варианта PL<sup>A2</sup> уже занята фибриногеном вследствие их высокой афинности. Кроме того, некоторые исследователи [Luzzo G. et al., 2001] считают, что у носителей PL<sup>A2</sup> плотность рецепторов на поверхности тромбоцитов значительно повышается при их активации [Kastrati A. et al., 1999], так как часть рецепторов располагается внутри тромбина и фибриногена доступен. Эти гипотезы косвенно подтверждаются тем, что адикисимаб торазло более эффективен при его применении в режиме длительной инфузии. Это позволяет препарату вытеснить другие агонисты IIb-IIIa рецепторов, а также связаться с рецепторами из внутреннего пула, транспортированными на мембрану после активации тромбоцита.

Клиническое значение полиморфизма гликопротеиновых рецепторов изучали во многих исследованиях. Weiss и соавт. определили зависимость между носительством аллельного варианта PL<sup>A2</sup> и развитием острого коронарного синдрома. Выяснилось, что пациентов с острым коронарным синдромом, несущих аллельный вариант PL<sup>A2</sup>, наблюдали в два раза чаще (39%), чем в контрольной группе, составленной из здоровых добровольцев (19%). Именно по этому показателю различия были наиболее достоверными (даже по сравнению с такими факторами риска, как курение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия). Кроме того, по данным Kastrati, носительство аллельного варианта PL<sup>A2</sup> является важным предиктором рестеноза после коронарной ангиопластики. В это исследование вошли более 1000 пациентов, перенёс-

ших стентирование коронарных артерий и получавших адикисимаб. Частота рестенозов в группе носителей аллельного варианта PL<sup>A2</sup> (около 20% пациентов) была в 1,5 раза выше, чем у носителей аллельного варианта PL<sup>A1</sup> (47% по сравнению с 31%). Эти исследования показывают, что носительство аллельного варианта PL<sup>A2</sup> можно считать фактором риска развития осложнений у больных ИБС.

Таким образом, блокаторы IIb-IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов могут оказывать неэффективными примерно у каждого пятого пациента. Это лишний раз подтверждает важность изучения фармакогенетики и индивидуального подхода к назначению антиагрегантов.

Результаты исследований последних лет показывают, что проблема резистентности к антиагрегантам имеет не только теоретическое, но и практическое значение. Так, антиагрегантная терапия неэффективна, по разным подсчётам, у 5–20% пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту, и у 10–15% больных, получающих клопидогрел. Новейшие антиагрегантные препараты из группы блокаторов IIb-IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов также не избежали проблемы резистентности. Кроме того, фармакогенетические исследования антиагрегантов выявили дополнительные генетические факторы риска осложнений у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Внедрение фармакогенетических тестов, определяющих эффективность антиагрегантов, в клиническую практику, возможно, сделает реальностью индивидуальный выбор как самого антиагреганта, так и его режима дозирования у конкретного пациента.

## Глава 9

### Клиническая фармакогенетика лекарственных средств, применяемых в ревматологии

В ревматологической практике наиболее широко применяют ЛС из двух групп. Это прежде всего НПВС, которые вообще являются наиболее часто назначаемыми препаратами. Ко второй группе ЛС относятся так называемые базисные (медленно действующие) противовоспалительные препараты (азатиоприн, сульфасалазин, метотрекрат). И для НПВС, и для базисных противовоспалительных ЛС характерен большой индивидуальный разброс в эффективности и развитии нежелательных реакций. В последние годы стало ясно, что это может быть связано с генетическими факторами (табл. 9), о которых и пойдёт речь в данной главе.

**Таблица 9.** Гены, полиморфизм которых влияет на фармакокинетику лекарственных средств, применяемых в ревматологии

| Ген                                                  | Белок                                     | ЛС, на фармакокинетику которых влияет полиморфизм данных генов |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>Гены, кодирующие ферменты биотрансформации ЛС</b> |                                           |                                                                |
| CYP2C9                                               | Изофермент цитохрома Р-450 2С9 (CYP2C9)   | НПВС, непрямые антикоагулянты                                  |
| CYP2D6                                               | Изофермент цитохрома Р-450 2D6 (CYP2D6)   | Трамадол, В-адренорецепторы                                    |
| CYP2C19                                              | Изофермент цитохрома Р-450 2С19 (CYP2C19) | Ингибиторы протонного насоса                                   |
| TPMT                                                 | Тиопурин метилтрансфераза (TPMT)          | Азатиоприн                                                     |
| NAT2                                                 | N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2)              | Сульфасалазин                                                  |

Продолжение табл. 9-1

| <b>Гены, кодирующие транспортеры ЛС</b> |                                                           |                                |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------|
| MDR1                                    | Гликопротеин Р (Р-gp)                                     | Циклоспорин, дигоксин, статины |
| OATP-C                                  | Полипептид С, транспортующий органические анионы (OATP-C) |                                |

### 9.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКА НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Ген CYP2C9 кодирует изофермент цитохрома Р-450 2С9 (CYP2C9), осуществляющий биотрансформацию НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2. Вследствие этого можно ожидать, что у носителей аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 будет отмечаться повышение концентрации НПВС в плазме крови и увеличение риска возникновения НЛР. И действительно, Viana-Jorge и соавт. (2004) показали, что максимальная концентрация и АУС другого НПВС теноксикама достоверно выше у здоровых добровольцев с генотипами CYP2C9\*1/\*2 и CYP2C9\*1/\*3 по сравнению с липами с генотипом CYP2C9\*1/\*1 как при однократном приеме препарата, так и на фоне его длительного применения. Garcia-Martín и соавт. (2004) также обнаружили снижение клиренса ибупрофена у здоровых добровольцев с генотипами CYP2C9\*1/\*2 и CYP2C9\*1/\*3 по сравнению с липами с генотипом CYP2C9\*1/\*1. Аналогичные изменения фармакокинетики у лиц, являющихся носителями аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3, были отмечены при применении и других НПВС, таких как флубипрофен, лорноксикам, пироксикам. В то же время Уагг и соавт. (2001) показали, что фармакокинетические параметры диклофенака и его метаболита 4-гидроксидиклофенака (АУС, максимальная концентрация, период полувыведения) не различались у здоровых добровольцев с генотипами CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*2, CYP2C9\*2/\*2, CYP2C9\*1/\*3, CYP2C9\*3/\*3 и CYP2C9\*2/\*3. Противоречивые данные получены относительно влияния полиморфизма CYP2C9 на фармакокинетику целекоксиба. В двух исследованиях не было обнаружено статистически значимых различий в клиренсе целекоксиба у носителей аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 и у лиц, не несущих тако-



вых. В одном исследовании было показано снижение клиренса целекоксиба в три раза у лиц с генотипами CYP2C9\*1/\*3 и CYP2C9\*3/\*3 по сравнению с лицами с генотипом CYP2C9\*1/\*1.

Клинические последствия изменения фармакокинетики НПВС у носителей аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 были продемонстрированы С. Matínez и соавт. (2004). Оказалось, что при применении НПВС у носителей аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 риск желудочно-кишечных кровотечений возрастает в полтора раза по сравнению с пациентами, не несущими данных вариантов. Следовательно, носительство аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 необходимо рассматривать в качестве фактора риска желудочно-кишечных кровотечений при применении НПВС. Можно предположить, что для снижения риска желудочно-кишечных кровотечений при применении НПВС у этой категории пациентов необходимо их местное назначение с ингибиторами протонного насоса. В качестве альтернативного варианта можно рассматривать применение у этих пациентов НПВС, биотрансформация которых осуществляется бы не только CYP2C9, но и другими ферментами. Таким препаратом является, например, мелоксикам: он метаболизируется как CYP2C9, так и CYP3A4, т.е. имеет альтернативный путь биотрансформации. Однако для подтверждения эффективности данных подходов необходимо проведение специальных клинических исследований.

Что касается других H/P НПВС, то выполнено только одно исследование, в котором показано, что носительство аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 не влияет на риск развития гепатотоксического действия диклофенака.

9.2. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКА АЗАТИОПИРИНА

В ревматологической практике азатиоприн применяют чаще всего для лечения системной красной волчанки, реже — ревматоидного артрита. Азатиоприн является пролекарством, в организме он метаболизируется до меркаптопурина, а затем переходит в активные формы (так называемые тиопуриновые нуклеотиды), которые, встраиваясь в ДНК, блокируют процесс репликации (рис. 9-1). Однако часть меркаптопурина под действием фермента тиопуридин метилтрансферазы (ТМТ) образует неактивные метилпрозводные тиопурина. У 90% населения ТМТ имеет «нормальную» активность, однако у 10% людей его активность снижена, а в отдельных случаях (0,03%) вообще отсутствует, что

приводит к резкому повышению концентрации тиопуриновых нуклеотидов и к проявлению токсических свойств азатиоприна. В настоящее время установлено, что причиной снижения активности ТМТ является носительство аллельных вариантов гена ТМТ. К ним относят аллельные варианты ТМТ\*2, ТМТ\*3 и некоторые другие.

Так, при применении азатиоприна при ревматоидном артрите у лиц, являющихся носителями аллельных вариантов ТМТ\*2 и ТМТ\*3, чаще развивается миелотоксическое действие азатиоприна, кроме того, в три раза возрастает риск поражения ЖКТ. При этом, по данным тех же авторов, длительность применения азатиоприна у пациентов с системной красной волчанкой, являющихся носителями аллельных вариантов ТМТ\*2 и ТМТ\*3, не превышает 2 нед из-за развития нейтропении, в то время как средняя длительность курса лечения азатиоприном у пациентов без данных аллельных вариантов — 39 нед.

Таким образом, большинство авторов склоняются к выводу о том, что лица, homozygотные по аллельным вариантам ТМТ\*2 и ТМТ\*3, должны полностью отказываться от приема азатиоприна из-за высокого риска развития H/P, а лица, гетерозиготные по данным аллельным вариантам, могут применять этот препарат, но в низких дозах.

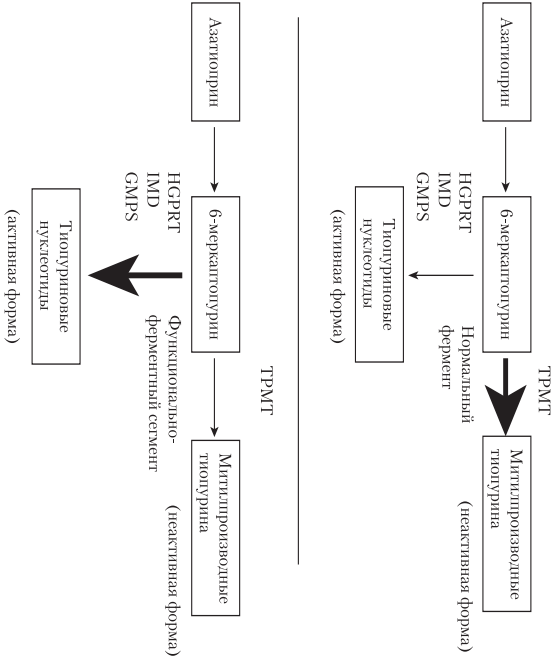


Рис. 9-1. Фармакогенетика азатиоприна. Объяснения в тексте. Примечание. ТМТ — тиопуридин метилтрансфераза; HGPRT — гипоксантин/гуанин фосфорибозил трансфераза; IMPD — инозин монофосфат дегидрогеназа; GMPs — гуанозин монофосфат синтеза





обходим в организме более чем для сотни реакций трансметилирования, включая метилирование ДНК и белков. Для гена МТНFR, кодирующего МТНFR, известно более 12 аллельных вариантов. Установлено, что по крайней мере два из них (это замены С677Т и А1298С) ассоциируются с возникновением НЛР метотрексата.

В исследовании H.J. Blom и соавт. (1998) изучали влияние метотрексата на содержание гомоцистеина в плазме крови у больных ревматоидным артритом. У лиц, гетерозиготных по аллельному варианту 677Т, содержание гомоцистеина было выше. При этом у этой категории пациентов возрастал риск возникновения желудочно-кишечных НЛР (тошнота, рвота, боли в животе). В другом исследовании было показано, что у гомозигот и гетерозигот по аллельному варианту 677Т отмечается высокая частота отмены метотрексата из развития НЛР (желудочно-кишечные расстройства, гепатотоксичность, алопеция). Однако основной причиной отмены метотрексата у этих пациентов было повышение активности трансаминаз в плазме крови. Кроме того, была найдена ассоциация между аллельным вариантом А1298С и эффективностью метотрексата у больных ревматоидным артритом. Лицам, гомозиготным или гетерозиготным по аллели 1298С, была подобрана более низкая доза метотрексата по сравнению с больными, не несущими данный аллельный вариант. Кроме того, у пациентов, несущих аллель 1298С, отмечали более значимое снижение концентрации С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов. Таким образом, пациенты, несущие аллельный вариант 677Т, попадают в группу риска проявления токсических свойств метотрексата. Напротив, носительство аллели 1298С ассоциируется с высокой эффективностью терапии метотрексатом без развития серьезных НЛР.

В настоящее время очевидно, что одной из основных причин индивидуальных различий в фармакологическом ответе на ЛС, в том числе и применяемых в ревматологии, являются генетические особенности пациентов. Выявлены и активно изучаются аллельные варианты различных генов, носительство которых предрасполагает к развитию НЛР, высокой или низкой эффективности не только упомянутых в нашем обзоре НПВС, базисных противовоспалительных ЛС (азатиоприна, метотрексата, сульфасалазина), непрямым антикоагулянтов, но и трамалда, циклоспорина, сердечных гликозидов, статинов. Обнаружение этих аллельных вариантов у пациентов является реальной возможностью осуществления индивидуализированного подхода к назначению и выбору ЛС, применяемых в ревматологии, их режимов дозирования, что, безусловно, должно повысить эффективность и безопасность проводимой терапии.

## Глава 10

### Проблема преподавания клинической фармакогенетики и его методического обеспечения

Как указывалось выше, одной из причин, препятствующей широкому использованию фармакогенетического тестирования в клинической практике как в России, так и за рубежом, является отсутствие у врачей компетенций, позволяющих использовать эту технологию на практике, т.е. врачи остаются не компетентными в этой области. Так, члены Европейской комиссии отмечают следующее (<http://www.ebio.tu/v5/atticle.php?storyid=1670>): «Обязанности первичных и специализированных медицинских учреждений будут расширяться по мере развития генетического тестирования, в том числе фармакогенетики. Это потребует соответствующих изменений в программах медицинских учебных заведений. Потребуется расширение программ как базового медицинского образования, так и введения специальной постдипломной подготовки в области генетики».

Профессор Felix W. Fritsch, являющийся директором офиса геномики в клинической фармакологии и биоинформатики FDA, утверждает, что фармакогенетике уделяют недостаточное внимание как в рамках диплольного, так и последипломного образования (<http://www.fda.gov/cder/genomics/presentation.htm>). По результатам специальной программы по изучению додипломного преподавания фармакогенетики, организованной FDA, было отмечено следующее.

- Чаще всего основы фармакогенетики преподают на II курсе в рамках курса фармакологии.
- Лишь в некоторых медицинских вузах на старших курсах есть электив по клинической фармакогенетике.
- Приоритетным является изучение аллельных вариантов генов изоферментов цитохрома Р-450 (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19) и аллельных вариантов, использующихся для индивидуализации фармакотерапии в онкологии (TPMT, DPDG).
- Недостаточно учебников и учебных пособий по клинической фармакогенетике.
- Существует много медицинских вузов, в которых фармакогенетику вообще не преподают.

В качестве идеала Felix W. Fuchs приводит систему додипломного преподавания в Израиле, где основы фармакогенетики преподают в рамках курса фармакологии в течение 4 ч, а на старших курсах читают электив по клинической фармакогенетике. В медицинских вузах России фармакогенетике также уделяют недостаточно внимания как на додипломном этапе, так и в системе послевузовского образования. Так, только в одном вузе России создана кафедра фармакогенетики (РГМУ), однако на ней обучаются только студенты медико-биологического факультета. В единичных вузах имеются элективы по фармакогенетике [Сычёв Д.А., 2005]. Что касается современной учебной литературы, то в России издано пособие «Лекции по фармакогенетике» (под редакцией академика РАМН, профессора С.Б. Середенина), а также учебник «Клиническая фармакология» (под редакцией академика РАМН, профессора Кукеса В.Г.), в котором имеется большая глава «Клиническая фармакогенетика» [Середенин С.Б., 2004; Кукес В.Г., 2004].

В России долгое время на додипломном этапе для клинической фармакогенетики фактически не было места ни на лекциях, ни на практических занятиях. В то же время гармонизация учебных программ является одним из важных направлений Болонского процесса, в который вступила наша страна. В разрабатываемой нами рабочей программе по клинической фармакологии для студентов, обучающихся по специальности «Лечебное дело», мы гармонизировали содержание раздела, посвящённого фармакогенетике с программами ряда европейских вузов, и в частности Ливерпульского университета (Великобритания) и Медицинского университета Софии (Болгария). В качестве конечной цели обучения, что касается клинической фармакогенетики, нами было сформулировано освоение умения «выбирать эффективные, безопасные и доступные ЛС в соответствии индивидуальной чувствительности по данным фармакогенетических исследований».

Немаловажным является и формирование компетенций у врачей в системе послевузовского образования. По нашему мнению, в первую очередь это относится к послевузовской подготовке врачей по специальности «врач-клинический фармаколог», так как согласно приказу Минздрава № 494 от 22.10.03 «О совершенствовании деятельности врачей-клинических фармакологов» именно они должны производить фармакогенетическое тестирование. В их задачи входит следующее.

- Проведение отбора пациентов для проведения фармакогенетических исследований.
- Интерпретация результатов фармакогенетических исследований.

- Выбор ЛС и их режимов дозирования с учётом результатов фармакогенетических исследований.
- Умение пользоваться источниками фармакогенетической информации (электронными базами данных, Интернет-ресурсами).

Следует отметить, что в имеющихся на русском языке учебниках и учебно-методических пособиях по клинической фармакогенетике вообще отсутствуют тесты и ситуационные задачи, способствующие формированию профессиональных компетенций. В этой главе мы приводим примеры ситуационных задач и тестовых заданий.

## 10.1. СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

### Задача 1

60-летний пациент наблюдается в поликлинике по поводу хронической сердечной недостаточности III функционального класса (по NYHA), развившейся вследствие дилатационной кардиомиопатии. На ЭКГ: постоянная форма фибрилляции предсердий, нормосистолическая форма. В анамнезе: пробо́зоболгия левой лучевой артерии. По назначению участкового терапевта большой получает эналаприл 20 мг/сут, фуросемид 40 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут. Для решения задачи используйте приложение 1.

1. Выберите лекарственный препарат для профилактики тромбоэмболических осложнений, ответ обоснуйте.
2. Существует ли необходимость проведения фармакогенетического тестирования и выявление полиморфизмов каких генов целесообразно в данном случае?
3. Выберите дозу данного ЛС с учётом того, что исходное МНО составляло 1,2, а при фармакогенетическом тестировании генотип пациента оказался CYP2C9\*1/3.
4. Разработайте программы оценки эффективности и безопасности применяемых ЛС.
5. Какие факторы риска развития нежелательных реакций имеются у пациента?

### Задача 2

Большой С. 72 лет поступил в плановом порядке в терапевтическое отделение с диагнозом «ИБС, стенокардия напряжения II функционального класса, артериальная гипертензия II степени очень высокого риска. НК I (II функциональный класс по NYHA), остеопороз трудного отдела позвоночника с вторичным корешковым синдромом».



Больной предъявлял жалобы на постоянные боли в левой половине грудной клетки, усиливающиеся при изменении положения тела и при глубоком дыхании. Аллергологический анамнез не отягощён. В анамнезе: язвенная болезнь желудка, последнее обострение около 4 лет назад, желудочно-кишечных кровотечений не было. АД 160/80 мм рт.ст., ЧСС 78 в минуту, тоны ритмичные. На ЭКГ: ритм синусовый, признаки гипертрофии ЛЖ. По данным клинического анализа мочи, общего и биохимического анализа крови все показатели в пределах нормы. Коагулограмма: АЧТВ 23 мс, МНО 1,3. Больному назначен метопролол по 12,5 мг 2 раза в сутки, периндоприл по 4 мг 1 раз в сутки, гидрохлоротиазид по 25 мг 1 раз в сутки. С целью обезболивания назначен напроксен по 250 мг 2 раз в сутки. Через 3 дня состояние улучшилось — боли значительно уменьшились. Через 8 дней больной отметил появление слабости, головокружение, тошноту. На 9-й день терапии напроксеном отметил появление чёрного стула. Гемодинамика оставалась стабильной. По данным клинического анализа мочи, общего и биохимического анализа крови, все показатели в пределах нормы. Коагулограмма: АЧТВ 30 мс, МНО 1,4. В связи с подозрением на желудочно-кишечное кровотечение больному проведена фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС). При этом было обнаружено кровотечение из язвы малой кривизны желудка. Для решения задачи используйте приложение 1.

1. Объясните возможную причину развития желудочно-кишечного кровотечения у данного больного.
2. Были ли показания для проведения фармакогенетического тестирования?
3. При проведении фармакогенетического тестирования у больного выявлено носительство генотипа CYP2C9\*1/\*3. Выберите обезболивающее средство, относительно безопасное для данного пациента.

### Задача 3

Больной 64 лет с диагнозом «ИБС, стенокардия напряжения II функционального класса, артериальная гипертензия III степени очень высокого риска», принимающий по назначению участкового врача аспирин, тиазидиловую кислоту по 125 мг 1 раз в сутки, метопролол по 25 мг 2 раза в сутки, обратился с жалобами на периодически возникающую одышку экспираторного характера, сопровождающуюся дистанционными хрипами, редкий пульс (до 40 в минуту), слабость. У больного в анамнезе длительное курение (20 пачколет). Для решения задачи используйте приложение 1.

1. Чем можно объяснить появление описанной симптоматики?

2. Носительство полиморфизма каких генов могло привести к развитию подобной симптоматики? Какие исследования могут подтвердить Ваши предположения?
3. Имелись ли у больного показания для проведения фармакогенетического тестирования, если да, то какие?

### Задача 4

Больная 62 лет с диагнозом «ИБС, стенокардия напряжения II функционального класса, постинфарктный кардиосклероз, артериальная гипертензия III степени очень высокого риска, мерцательная аритмия, пароксизмальная тахистолитическая форма, хроническая сердечная недостаточность III функционального класса по NYHA», принимает по назначению участкового врача ацетилсалициловую кислоту по 125 мг 1 раз в сутки, гидрохлоротиазид по 25 мг 1 раз в сутки, аспирин по 5 мг 2 раза в сутки, карведилол по 12,5 мг 2 раза в сутки, спиронолактон по 25 мг 1 раз в сутки. Больная обратилась в коммерческий медицинский центр с жалобами на стойкое снижение настроения. В связи с клиническими проявлениями соматизированной депрессии поставлен вопрос о назначении антидепрессантов. Для решения задачи используйте приложение 1.

1. Имеются ли у больного показания для проведения фармакогенетического тестирования, если да, то какие?
2. Осуществите выбор антидепрессанта и его режима дозирования с учётом межлекарственного взаимодействия, принимая во внимание то, что у больной выявляется носительство генотипа CYP2D6\*4/\*4.
3. Разработайте программу оценки эффективности и безопасности проводимой лекарственной терапии.

### Задача 5

У девочки 7 лет с диагнозом «острый лимфобластный лейкоз» с помощью комбинации преднизолона и винкристина достигнута ремиссия, в качестве поддерживающего лечения назначены меркаптопурин 50 мг/(м<sup>2</sup> сут) ежедневно, пиклофосфан 200 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю, метотрексат 20 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю. Через 2 нед мама девочки обратила внимание на желтушность кожных покровов и слизистых оболочек. При обследовании при сохраняющихся лабораторных признаках ремиссии (по данным общего анализа крови), биохимический анализ крови показал: общий билирубин 65 ммоль/л (прямой 35 ммоль/л), АСТ 359 МЕ, АЛТ 425 МЕ, ЛДГ 793 МЕ.

1. Какова возможная причина поражения печени у больной?
2. Имелись ли показания для фармакогенетического тестирования?



Полиморфизмы каких генов необходимо определить в данном случае?

3. Осуществите коррекцию режимов дозирования назначаемых ЛС, принимая во внимание то, что у больной выявляется носительство гено-типа TPMT\*1/\*2.

4. Разработайте программу оценки эффективности и безопасности проводимой лекарственной терапии.

### Задача 6

Больная 78 лет с диагнозом «эссенциальная артериальная гипертензия III степени очень высокого риска, постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолическая форма» принимает по назначению участкового терапевта ацетилсалициловую кислоту по 125 мг 1 раз в сутки, индапамид по 2,5 мг 1 раз в сутки, дигоксин по 0,125 мг 2 раза в сутки. В связи с сохраняющейся тахисистолией (ЧСС в покое 100 в минуту) участковый терапевт увеличил дозу дигоксина до 0,25 мг 2 раза в сутки. Через неделю после повышения дозы дигоксина больная отметила снижение аппетита, по поводу чего, по совету соседки, начала употреблять свежесжатый грейфрутовый сок по одному стакану 3 раза в сутки. После чего через 2 дня присоединилась тошнота, троекратно была рвота. При обращении в поликлинику на ЭКГ — фибрилляция предсердий, ЧСС 77 в минуту, частая желудочковая экстрасистолия. Для решения задачи используйте приложение 3.

1. Какова возможная причина развившегося осложнения? Какие меры могут подтвердить Ваше предположение?
2. Имелись ли показания для фармакогенетического тестирования? Полиморфизмы каких генов необходимо определить в данном случае?
3. Осуществите коррекцию режимов дозирования назначаемых ЛС, принимая во внимание то, что у больной выявляется носительство гено-типа TT по полиморфному маркеру C3435T гена MDR1.
4. Разработайте программу оценки эффективности и безопасности проводимой лекарственной терапии.

### Задача 7

Больному В. 54 лет с диагнозом «ИБС, постинфарктный кардиосклероз, эссенциальная артериальная гипертензия III степени очень высокого риска, ожирение III степени, гиперлипидемия IIА типа» принимающему ацетилсалициловую кислоту 125 мг/сут, метопролол 100 мг/сут, периндоприл 4 мг/сут, планируют назначить гипотлипидемический препарат из группы статинов. При проведении фармакогенетического тестирования у больного выявлено носительство «диких» аллелей генов CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9, MDR1, гомозиготное носительство «мед-

ленной» аллели гена OATP-C. Для решения задачи используйте приложение 4.

1. Имелись ли у больного показания для проведения фармакогенетического тестирования?

2. Высокий риск каких нежелательных реакций имеется у больного при применении статинов, являющихся субстратами OATP-C?

3. Какой статин необходимо выбрать в этом случае?

### Задача 8

Больной К. 17 лет был доставлен в пульмонологическое отделение больницы бригадой «скорой помощи» с диагнозом «бронхиальная астма, впервые выявленная, неатопическая форма, обострение средней степени тяжести», где по дежурству ему была проведена небулайзерная терапия с 2-адrenomиметиком салбутамолом, после чего приступ был купирован. Однако через 3 ч у больного вновь возник приступ бронхитальной астмы, который вновь был купирован салбутамолом через небулайзер. На следующий день после госпитализации приступ бронхитальной астмы рецидивировал, однако салбутамолом через небулайзер оказался неэффективным. Назначили 6 мг 0,24% раствора аминофиллина внутривенно струйно, после чего приступ был купирован.

1. Какова возможная причина неэффективности салбутамола? Какой фармакогенетический тест может подтвердить Ваше предположение?
2. Какие бронхолитики необходимо выбрать при выявлении у больного носительства аллели 16GLU?
3. Какие ещё ЛС необходимо назначить больному и какие фармакогенетические тесты могут прогнозировать их эффективность и безопасность?

### Задача 9

Больной М. 19 лет лечится амбулаторно по поводу обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Участковый терапевт назначил антигеликобактерную терапию по схеме: кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки, омепразол по 20 мг 2 раза в сутки, метронидазол по 500 мг 2 раза в сутки. Через 4 дня после начала терапии больной на короткое время потерял сознание (со слов родственников на одну минуту), в связи с чем был госпитализирован. В приёмном отделении при регистрации ЭКГ обнаружено удлинение интервала Q-T до 510 мс. Терапевт приёмного отделения заподозрил аритмогенный генез синкопального состояния, в связи с чем направил больного в кардиореанимационный блок. В кардиореанимационном блоке эпизод потери сознания ре-

цидировал, при этом по результатам ЭКГ-мониторирования зарегистрирована желудочковая тахикардия по типу «пирует», купировавшаяся самостоятельно.

1. Какова возможная причина развития желудочковой тахикардии по типу «пирует»?
2. Какое фармакогенетическое исследование необходимо провести для подтверждения вашего предположения?
3. Как можно было бы избежать данного осложнения?
4. Какие ещё ЛС могут вызвать данное осложнение у пациента?

## 10.2. ТЕСТЫ

**Выберите один правильный ответ.**

**1. Клиническая фармакогенетика изучает:**

- А. влияние генетических особенностей пациентов на фармакологический ответ;
- Б. процессы движения лекарственного средства в организме больного;
- В. влияние лекарственных средств на генетический аппарат больного;
- Г. процессы генерации фармакологических эффектов в организме больного.

**2. Генетический полиморфизм — это:**

- А. развитие нескольких фармакологических эффектов при применении лекарственного средства;
- Б. развитие различных изменений генетического аппарата под действием лекарственного средства;
- В. существование различных аллельных вариантов одного и того же гена, ответственного за изменение фармакологического ответа.

**3. Генетически детерминированные изменения фармакологического ответа при применении лекарственного средства могут приводить ко всему, кроме:**

- А. нежелательных лекарственных реакций;
- Б. изменения биоэквивалентности лекарственного средства;
- В. недостаточной эффективности лекарственного средства.
4. При генетически детерминированном изменении фармакологического ответа, приводящему к серьёзным нежелательным реакциям, врачу следует:
  - А. назначать данное лекарственное средство в минимальной дозе;
  - Б. назначать данное лекарственное средство в среднетерапевтической дозе;

- В. назначать данное лекарственное средство в максимальной дозе;
- Г. не назначать данное лекарственное средство.

**5. При генетически детерминированном изменении фармакологического ответа, приводящему к нежелательным реакциям, не относящимся к серьёзным, врачу следует:**

- А. назначать данное лекарственное средство в минимальной дозе;
- Б. назначать данное лекарственное средство в среднетерапевтической дозе;
- В. назначать данное лекарственное средство в максимальной дозе;
- Г. не назначать данное лекарственное средство.

**6. При генетически детерминированном изменении фармакологического ответа, приводящему к недостаточной эффективности, врачу следует:**

- А. назначать данное лекарственное средство в минимальной дозе;
- Б. назначать данное лекарственное средство в среднетерапевтической дозе;
- В. назначать данное лекарственное средство в максимальной дозе;
- Г. не назначать данное лекарственное средство.

**7. Фармакогенетическое тестирование выполняют с помощью:**

- А. полимеразной цепной реакции;
- Б. иммуноферментного анализа;
- В. радиоиммунного анализа;
- Г. газовой хроматографии.

**8. Материалом для проведения фармакогенетического тестирования может быть:**

- А. кровь, собранная из кубитальной вены;
- Б. соскоб со слизистой оболочки внутренней поверхности щеки;
- В. волосы;
- Г. всё выше перечисленное.

**9. ДНК-чипы позволяют:**

- А. последовательно определять носительство отдельных аллельных вариантов генов, ответственных за изменение фармакологического ответа;
- Б. одновременно определять несколько аллельных вариантов генов, ответственных за изменение фармакологического ответа;
- В. определять активность изоферментов цитохрома Р-450 и транспортных лекарственных средств.

**10. Изменить фармакокинетику лекарственных средств может полиморфизм генов, кодирующих:**

- А. транспортёры органических анионов;
- Б.  $\beta_1$ -адренорецепторы;
- В. калиевые каналы;
- Г. рибонуклеотидные рецепторы.

**11. Изменить фармакокидинамику лекарственных средств может полиморфизм генов, кодирующих:**

- А. транспортёры органических катионов;
- Б. ангиотензин превращающий фермент;
- В. гликопротеин Р;
- Г. тиронинметил трансферазу.

**12. Проведение фармакогенетического тестирования показано:**

- А. больным с высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций;
- Б. больным, которым планируют применение лекарственного средства с узкой терапевтической широтой;
- В. при длительном применении комбинаций лекарственных средств;
- Г. при всех вышеперечисленных ситуациях.

**13. Фармакогенетический тест можно использовать в клинической практике, если:**

- А. доказано, что при его использовании повышаются эффективность и безопасность лекарственного средства;
- Б. доказано, что при его применении снижаются прямые и непрямые затраты;
- В. частота выявляемого аллельного варианта в популяции выше 1%;
- Г. всё перечисленное верно.

**14. При выявлении у больного генотипа, соответствующего «медленному» метаболизатору, следует выбрать:**

- А. минимальную дозу лекарственного средства;
- Б. среднетерапевтическую дозу лекарственного средства;
- В. максимальную дозу лекарственного средства.

**15. При выявлении у больного генотипа, соответствующего «экспрессивному» метаболизатору, следует выбрать:**

- А. минимальную дозу лекарственного средства;
- Б. среднетерапевтическую дозу лекарственного средства;
- В. максимальную дозу лекарственного средства.

**16. При выявлении у больного генотипа, соответствующего «быстрому» метаболизатору, следует выбрать:**

- А. минимальную дозу лекарственного средства;
- Б. среднетерапевтическую дозу лекарственного средства;
- В. максимальную дозу лекарственного средства.

**17. Определение аллельных вариантов гена CYP2D6 используется для выбора дозы:**

- А. антидепрессантов;
- Б. антипсихотических лекарственных средств;
- В.  $\beta$ -адреноблокаторов;
- Г. всех перечисленных лекарственных средств.

**18. При выявлении «медленного» аллельного варианта гена CYP2D6 «целевая» доза метопролола у больного хронической сердечной недостаточностью должна составлять:**

- А. менее 50 мг/сут;
- Б. 100-150 мг/сут;
- В. 150-200 мг/сут;

**19. При выявлении у больного генотипа, соответствующего «быстрому» метаболизатору по CYP2D6, обезболивающий эффект трамادол:**

- А. недостаточный;
- Б. средний;
- В. выраженный.

**20. При выявлении у больного с постоянной формой фибрилляции предсердий генотипа CYP2C9\*1/\*3 начальная доза варфарина должна составлять:**

- А. 5 мг/сут;
- Б. 3,75 мг/сут;
- В. 2,5 мг/сут;
- Г. 1,25 мг/сут.

**21. Генетический полиморфизм CYP2C9 может влиять на фармакокинетику:**

- А. непрямым антикоагулянтам;
- Б. стероидных противовоспалительных лекарственных средств;
- В. пероральных гипогликемических лекарственных средств;
- Г. всех перечисленных лекарственных средств.

**22. У носителей «медленного» аллельного варианта гена CYP2C9 наблюдается снижение гипотензивного эффекта:**

- А. лозартана;
- Б. ирбесартана;
- В. эналаприла;
- Г. лизиноприла.

**23. Более выраженный антисекреторный эффект омепразола в среднетерапевтической дозе наблюдают у больных:**

- А. носителей «медленных» аллельных вариантов гена CYP2C19;
- Б. носителей «дикой» аллели гена CYP2C19;
- В. носителей «быстрого» аллельного варианта CYP2C19;
- Г. носителей «медленных» аллельных вариантов гена CYP2C9.

**24. При применении тамоксифена у больных раком молочной железы, несущих «медленные» аллельные варианты гена CYP2C19, продолжительность периода ремиссии:**

- А. больше;
- Б. такая же как у лиц, не несущих «медленные» аллельные варианты гена CYP2C19;
- В. мала.

**25. При выявлении высокой активности дигидропиридин дегидрогеназы повышается риск нежелательных реакций:**

- А. тамоксифена;
- Б. фторурацила;
- В. меркаптопурина;
- Г. азатиоприна.

**26. Длительное апноэ при применении суксаметония чаще всего связано с полиморфизмом гена, кодирующего:**

- А. рианодиновые рецепторы 1-го типа;
- Б. N-ацетилтрансферазу 2;
- В. бутирилхолинэстеразу;
- Г. параоксаназу.

**27. Высокая чувствительность к фосфорорганическим соединениям может быть связана с полиморфизмом гена, кодирующего:**

- А. рианодиновые рецепторы 1-го типа;
- Б. N-ацетилтрансферазу 2;
- В. бутирилхолинэстеразу;
- Г. параоксаназу.

**28. Выявление носительства «медленных» аллельных вариантов гена UGT1A1 используют в онкологической практике для выбора дозы:**

- А. фторурацила;
- Б. меркаптопурина;
- В. иринотекана;
- Г. тамоксифена.

**29. Полиморфизм гена, кодирующего N-ацетилтрансферазу 2, может влиять на фармакокинетику:**

- А. изониазида;
- Б. левосимендана;
- В. сульфаниламидов;
- Г. всех перечисленных лекарственных средств.

**30. У «медленных» ацетилаторов чаще развиваются нежелательные реакции изониазида:**

- А. поражение печени;
- Б. полиневрит;
- В. агранулоцитоз;
- Г. поражение почек.

**31. У «быстрых» ацетилаторов чаще развиваются нежелательные реакции изониазида:**

- А. поражение печени;
- Б. полиневрит;
- В. агранулоцитоз;
- Г. поражение почек.

**32. Фенотип ацетилирования можно определить с помощью:**

- А. антипиринового теста;
- Б. МEGX-теста;
- В. изониазидового теста;
- Г. изучения фармакокинетики метопролола и его метаболита.

**33. У русских «медленные» ацетилаторы встречаются с частотой:**

- А. около 10%;
- Б. около 25%;
- В. около 50%;
- Г. около 75%.



34. Полиморфизм гена, кодирующего тиопуринаметил трансферазу, влияет на фармакокинетику:

- А. фторурацила;
- Б. меркаптопурина;
- В. иринотекана;
- Г. тамоксифена.

35. При гомозиготном носительстве «медленных» аллельных вариантов гена, кодирующего тиопуринаметил трансферазу, доза меркаптопурина должна быть:

- А. минимальной;
- Б. в 2 раза меньше среднетерапевтической;
- В. в 10 раз меньше среднетерапевтической.

36. Полиморфизм гена MDR1, кодирующего гликопротеин Р, может влиять на фармакокинетику:

- А. дигоксина;
- Б. циклоспорина;
- В. доперамиды;
- Г. всех перечисленных лекарственных средств.

37. Риск развития гликозидной интоксикации при применении дигоксина у больного с ТТ генотипом по полиморфному маркеру C3435T гена MDR1:

- А. высокий;
- Б. средний;
- В. низкий.

38. У больного после пересадки почки, являющегося носителем ТТ генотипа по полиморфному маркеру C3435T гена MDR1, доза циклоспорина должна быть:

- А. среднетерапевтической;
- Б. в два раза меньше среднетерапевтической;
- В. в два раза больше среднетерапевтической;
- Г. любой допустимой дозой.

39. У больных, являющихся носителями ТТ генотипа по полиморфному маркеру C3435T гена MDR1, проникаемость гематоэнцефалического и гематогастрального барьеров для ЛС-субстратов гликопротеина Р:

- А. повышается;

- Б. снижается;
- В. не изменяется.

40. Полиморфизм гена, кодирующего транспортёр органических анионов OATP-C, влияет на фармакокинетику:

- А. фибратов;
- Б. никотиновой кислоты;
- В. эзетимида;
- Г. статинов.

41. Генетический полиморфизм  $\beta_1$ -адренорецепторов влияет на фармакодинамику:

- А.  $\beta$ -адреноблокаторов;
- Б. инсулина;
- В.  $\beta_2$ -адреномиметиков;
- Г. блокаторов медленных кальциевых каналов.

42. Генетический полиморфизм  $\beta_2$ -адренорецепторов влияет на фармакодинамику:

- А.  $\beta$ -адреноблокаторов;
- Б. инсулина;
- В.  $\beta_2$ -адреномиметиков;
- Г. блокаторов медленных кальциевых каналов.

43. У больных с бронхальной астмой, являющихся носителями аллели 16G/1U, в качестве бронхолитика препаратами выбора считают:

- А. короткодействующие  $\beta_2$ -адреномиметики;
- Б. пролонгированные  $\beta_2$ -адреномиметики;
- В. блокаторы лейкотриеновых рецепторов.

44. У больных с генотипом DD гена, кодирующего АПФ, ингибиторы АПФ в качестве антигипертензивных средств:

- А. более эффективны, чем другие группы лекарственных средств;
- Б. менее эффективны, чем другие группы лекарственных средств;
- В. не доказали своего преимущества перед другими группами антигипертензивных средств.

45. На развитие сухого кашля при применении ингибиторов АПФ может влиять полиморфизм гена, кодирующего:

- А. АПФ;
- Б. ангиотензиноген;

- В. рецептор ангиотензина II;
- Г.  $V_2$ -брадикининовый рецептор.

46. У больного с идиопатическим синдромом удлиненного интервала Q-T может спровоцировать аритмию по типу «пирует»:

- А. ципрофлоксацин;
- Б. флуоксетин;
- В. амитриптилин;
- Г. фексофенадин.

47. У больного с идиопатическим синдромом удлиненного интервала Q-T к фактору риска развития аритмии по типу «пирует» при при-  
менении ЛС не относится:

- А. гипокалиемия;
- Б. хроническая сердечная недостаточность;
- В. тахикардия;
- Г. гипомagnesия.

48. Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы наследуется:

- А. по аутосомно-рецессивному типу;
- Б. по аутосомно-доминантному типу;
- В. сцепленно с полом.

49. Злокачественная гипертермия, связанная с полиморфизмом ге-  
на, кодирующего рианодиновые рецепторы, развивается при приме-  
нении:

- А. средств для интубационного наркоза;
- Б. местных анестетиков;
- В. курареподобных миорелаксантов;
- Г. кетамина.

50. Больному с порфирией в качестве обезболивающего препарата  
безопасно выбрать:

- А. ибупрофен;
- Б. диклофенак;
- В. трамадол;
- Г. парацетамол.

Этагоны правильных ответов

| Номер теста | Правильный ответ |
|-------------|------------------|
| 1           | А                |
| 2           | В                |
| 3           | Б                |
| 4           | Г                |
| 5           | А                |
| 6           | В                |
| 7           | А                |
| 8           | Г                |
| 9           | Б                |
| 10          | А                |
| 11          | Б                |
| 12          | Г                |
| 13          | Г                |
| 14          | А                |
| 15          | Б                |
| 16          | В                |
| 17          | Г                |
| 18          | А                |
| 19          | А                |
| 20          | В                |
| 21          | Г                |
| 22          | А                |
| 23          | А                |
| 24          | Б                |
| 25          | Б                |
| 26          | В                |
| 27          | Г                |
| 28          | В                |
| 29          | Г                |
| 30          | Б                |
| 31          | А                |
| 32          | В                |
| 33          | В                |
| 34          | Б                |
| 35          | В                |
| 36          | А                |

|    |   |
|----|---|
| 37 | А |
| 38 | Б |
| 39 | А |
| 40 | Г |
| 41 | А |
| 42 | В |
| 43 | Б |
| 44 | В |
| 45 | Г |
| 46 | В |
| 47 | В |
| 48 | В |
| 49 | А |
| 50 | Г |

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2005 г. был опубликован документ, созданный экспертной группой Европейской комиссии, под названием «25 рекомендаций по этическому, юридическим и социальным последствиям генетического тестирования» (25 recommendations on the ethical, legal and social implications of genetic testing, [http://europa.eu.int/comm/research/conferences/2004/genetic\\_testing\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/research/conferences/2004/genetic_testing_en.pdf), русскую версию которого можно прочитать на сайте <http://www.cbio.ru/v5/article.php?storyid=1670>. Суть этого документа заключается в призыве более широко применять генетическое тестирование в клинической практике. Часть документа посвящена прикладным аспектам фармакогенетики. Так, 19-я рекомендация полностью посвящена фармакогенетике.

«Хотя фармакогенетика в настоящее время находится в исследовательской фазе, ожидается рост её применения в здравоохранении, в связи с чем своевременно должны быть приняты соответствующие меры: национальные органы управления здравоохранением должны активнее поощрять развитие фармакогенетики, обеспечивая особую поддержку разработок фармакогенетических тестов и сопутствующей терапии, опирающихся с медицинской точки зрения, даже если они экономически невыгодны, расширяя возможности сотрудничества между фармацевтической промышленностью, научными учреждениями и пациентами в этой области; на уровне ЕС необходимо разработать соответствующую правовую, регуляторную и здравоохранительную структуру для развития фармакогенетики, уделяя особое внимание исследованиям, развитию терапии и медицинской практике».

Насколько актуальны эти положения для Российской действительности? Может быть время для фармакогенетики в России ещё не пришло? В настоящее время в России фармакогенетическое тестирование используют только в научных целях, и это несмотря на существование приказа Минздрава «О совершенствовании деятельности врачей-клинических фармакологов», который вышел ещё в 2003 г. Исключение составляет определение экспрессии гена *HER2* для прогнозирования эффективности trastuzumaba. Хотя FDA уже одобрило несколько фармакогенетических тестов для индивидуализации выбора некоторых ЛС и их режимов дозирования:

- генотипирование по *CYP2D6* и *CYP2C19* - для выбора антидепрессантов и нейролептиков и их режимов дозирования;
- генотипирование по *CYP2D6* - для определения тактики назначения атомоксетина.

- генотипирование по ТРМТ для выбора режима дозирования 6-меркаптоурина.
- генотипирование СУР2С9 для выбора начальной дозы варфарина;
- генотипирование по СУР2D6 для решения вопроса о назначении перексиглина малеата.

Преимущества использования данных фармакогенетических тестов перед традиционным подходом доказаны в рандомизированных исследованиях, т.е. уже можно говорить о доказательной фармакогенетике. Может быть действительно в нашем здравоохранении есть проблемы и поважнее, и пока ещё рано заниматься внедрением фармакогенетических тестов? А когда будет не рано? И кто этим будет заниматься? Ведь согласно выше указанному приказу Минздрава, фармакогенетика «отдана на откуп» клиническим фармакологам. Однако, по нашему мнению, они испытывают «информационный» голод в вопросах фармакогенетики, многие даже и не подозревают о возможности её практического использования. Скорее всего, это связано с тем, что в учебных программах как на до-, так и на постдипломном этапе фармакогенетики уделено мало внимания. Так, по данным нашего анкетирования студентов лечебного факультета У курса (до прохождения курса клинической фармакологии), только 38% ответили, что фармакогенетика — это наука, изучающая влияние генетических особенностей человека на фармакологический ответ, 42% считают, что фармакогенетика изучает влияние ЛС на геном, а 20% вообще уверены, что фармакогенетика изучает процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения ЛС, явно путая её с фармакокинетикой. Именно поэтому в документе, о котором упоминалось выше, в 15-й рекомендации говорится следующее: «Обязанности первичных и специализированных медицинских учреждений будут расширяться по мере развития генетического тестирования, в том числе фармакогенетики. Это потребует соответствующих изменений в программах базового медицинского образования, так и введения специальной постдипломной подготовки в области генетики». Ещё одно препятствие для внедрения фармакогенетики в клиническую практику — это существующее у врачей и организаторов здравоохранения предубеждение о невероятной сложности и дороговизне фармакогенетических тестов, что не соответствует действительности. Так, в их основе лежит уже практически рутинная ППР (в случае генотипирования) и простые и дешёвые методы фенотипирования ферментов биотрансформации (МЕГХ-тест, изониазидовый тест, антипириновый

тест), которые вполне реально наладить в условиях практически любого крупного стационара.

Мы не сомневаемся, что применяя фармакогенетическое тестирование для индивидуализации выбора ЛС и его режима дозирования, врач в большей степени будет уверен в эффективности и безопасности назначенной терапии. Поясно этот тезис. Исходя из результатов многочисленных эпидемиологических исследований мы знаем, что в вопросах применения ЛС у врачей «слово» и «дело» значительно расходятся. Так, по результатам российского исследования ЭПОХА-ХСН оказалось, что большинство врачей знают о необходимости применения  $\beta$ -адреноблокаторов (карведилола, бисопролола и метопролола) у больных ХСН, однако назначают их всего около 8%! Наверное, одной из важных причин является страх перед отрицательным инотропным действием препаратов у этой категории пациентов, особенно при применении в высоких дозах, а рекомендации говорят о необходимости их титрования до высоких целевых доз (например, для метопролола это 150–200 мг/сут). Кроме того, врачам из своего опыта хорошо известна индивидуальная чувствительность к  $\beta$ -адреноблокаторам. В выполненном нами исследовании было показано, что фармакогенетическое исследование СУР2D6, являющегося главным ферментом биотрансформации  $\beta$ -адреноблокаторов, позволяет прогнозировать «выход» больных на малые, средние и большие дозы метопролола при сопоставимой их эффективности. Мы убеждены, что подобный подход придаёт бы большую уверенность врачам в назначении  $\beta$ -адреноблокаторов у больных ХСН.

Аналогичный пример с варфарином, который доказал способность снижать риск тромбоэмболических осложнений и прежде всего ишемического инсульта у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. Это известно многим врачам, но назначают варфарин этим пациентам редко, хотя во многих ЛПУ уже решена проблема исследования МНО. Очевидно, что врачи боятся кровотечений при применении варфарина, которые не редки и, по данным некоторых авторов, достигают 30% при его длительном применении. Фармакогенетические исследования СУР2С9 позволяют индивидуализировать выбор начальной дозы варфарина вместо того чтобы всем больным начинать назначать с 5 мг/сут. Тот факт, что при применении фармакогенетического подхода к выбору начальной дозы варфарина снижается частота кровотечений в 3 (!) раза, уже доказан. На наш взгляд, применение в клинической практике индивидуализированного подхода к выбору ЛС и их режимов дозирования является не только реальной возможностью повысить эффективность и безопасность фармакотерапии, но и «инструментом» повы-



шения приверженности большого к лечению и в какой-то степени повышения доверия к лечащему врачу.

Некоторые могут привести ещё один довод против внедрения фармакогенетики в России: можно ли переносить данные об эффективности использования фармакогенетического тестирования на российскую популяцию? Здесь можно упомянуть исследования, выполненные в нашей стране нами и под руководством профессора Ю.Н. Чернова, что частоты клинически значимых аллельных вариантов генов системы биотрансформации у русских сопоставимы с частотами в других европейских странах. У некоторых этносов российского Крайнего Севера эти частоты даже были выше (например, у чукчей). Значит и для российской популяции фармакогенетическое тестирование актуально.

Вообще, результаты фармакогенетических исследований в отдельных этнических группах могут иметь практическое значение. Во-первых, это дифференцированный выбор ЛС и их режимов дозирования (например, рекомендуются различные начальные дозы розувастатина у европеоидов и монголоидов) в зависимости от этнической принадлежности. С другой стороны, высокая частота определённых клинически значимых аллельных вариантов генов, связанных с изменением фармакологического ответа, заставляет применять фармакогенетическое тестирование для индивидуализации применения ЛС прежде всего у представителей данного этноса. Однако в этом случае фармакогенетическое тестирование сталкивается с этническими проблемами: например, чукчам применяем генотипирование CYP2C9 для выбора начальной дозы варфарина, а русским — нет, так как у чукчей аллельные варианты CYP2C9\*2 и CYP2C9\*2 наблюдают чаще? Однако, несмотря на этнические проблемы, стоит признать, что результаты фармакогенетических исследований в различных этнических группах, проживающих в том или ином регионе, должны обязательно учитываться при составлении региональных формуляров.

Так всё-таки есть ли перспективы у фармакогенетики не для науки и защиты диссертаций, а для практики? Наши европейские коллеги уже положительно ответили на этот вопрос, а в нашей стране на этот вопрос только предстоит ответить. Надеемся, что после ознакомления читателей с нашей монографией, этот ответ будет «да»!

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Лекарственные средства — субстраты, индукторы и ингибиторы цитохрома P-450

| Лекарственное средство                          | Метаболизирующий изофермент цитохрома P-450   | Ингибируемый изофермент цитохрома P-450 | Индуктируемый изофермент цитохрома P-450 |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|
| 1,1,1-трихлор-2,2,6-гис(пара-метокси-фенил)этан | CYP2B6                                        | —                                       | —                                        |
| 1,3-бутадиен 2-хлорол,1-дифторэтен              | CYP2B6<br>CYP2B6                              | —<br>—                                  | —<br>—                                   |
| 6-аминохризен                                   | CYP2B6                                        | —                                       | —                                        |
| 7-этоксикумарин                                 | CYP2B6                                        | —                                       | —                                        |
| Р-варфарин                                      | CYP1A2, CYP3A4,<br>CYP2C19                    | —                                       | —                                        |
| S-варфарин                                      | CYP2C9                                        | —                                       | —                                        |
| S-мефентини                                     | CYP2B6, CYP2C19                               | —                                       | —                                        |
| Дазитромитин                                    | CYP3A4                                        | CYP3A4                                  | —                                        |
| Алкалоиды спорыньи                              | CYP3A4                                        | —                                       | —                                        |
| Алпрозолам                                      | CYP3A4                                        | —                                       | —                                        |
| Алпренолол                                      | CYP2D6                                        | —                                       | —                                        |
| Алфетанил                                       | CYP3A4                                        | —                                       | —                                        |
| Альбендазол                                     | —                                             | —                                       | CYP1A2                                   |
| Амлодартон                                      | CYP3A4                                        | CYP1A2, CYP2C9,<br>CYP2D6               | —                                        |
| Амтриптилин                                     | CYP1A2, CYP2C9,<br>CYP2D6, CYP3A4,<br>CYP2C19 | —                                       | —                                        |
| Амлодипин                                       | CYP3A4                                        | —                                       | —                                        |
| Амфетамин                                       | CYP2D6                                        | —                                       | —                                        |
| Анастразол                                      | CYP3A4                                        | CYP1A2, CYP2C9,<br>CYP3A4, CYP2C8       | —                                        |
| Астемизол                                       | CYP3A4                                        | —                                       | —                                        |
| Аторвастатин                                    | CYP3A4                                        | —                                       | —                                        |

Продолжение приложения 1

|                        |                           |        |        |
|------------------------|---------------------------|--------|--------|
| Аленоксумарол          | СУР2С9                    | –      | –      |
| Бензипрен              | СУР2В6                    | –      | –      |
| Бепридил               | СУР3А4                    | –      | –      |
| Бета-нафто-<br>флавон  | –                         | –      | СУР1А2 |
| Бисопролол             | СУР2Д6                    | –      | –      |
| Буприпион              | –                         | СУР2Д6 | –      |
| Бусипрон               | СУР3А4                    | –      | –      |
| Бусульфарн             | СУР3А4                    | –      | –      |
| Буфуролол              | СУР2Д6                    | –      | –      |
| Вальпроевая<br>кислота | СУР2С19                   | –      | –      |
| Венфлаксин             | СУР2Д6                    | –      | –      |
| Верапамил              | СУР1А2, СУР3А4            | –      | –      |
| Винбластин             | СУР3А4, СУР3А5            | –      | –      |
| Винкристин             | СУР3А4, СУР3А5            | –      | –      |
| Витамин Е              | –                         | –      | СУР3А4 |
| Галоперидол            | СУР1А2, СУР2Д6,<br>СУР3А4 | СУР2Д6 | –      |
| Галофантрин            | –                         | СУР2Д6 | –      |
| Галоган                | СУР2Е1                    | –      | –      |
| Тексобарбитал          | СУР2С19, СУР2С9           | –      | –      |
| Темфлорозил            | –                         | СУР2С8 | –      |
| Тестостен              | –                         | СУР3А4 | –      |
| Тидрокортизон          | СУР2Д6, СУР3А4            | –      | –      |
| Тибенксамид            | СУР3А4, СУР2С9            | –      | –      |
| Тимеппирид             | СУР2С9                    | –      | –      |
| Типизинд               | СУР2С9                    | –      | –      |
| Тлпгазоны              | СУР2С8                    | –      | –      |
| Транисетрон            | СУР3А4                    | –      | –      |
| Дапсон                 | СУР2С9, СУР3А4,<br>СУР2Е1 | –      | –      |
| Даназол                | –                         | СУР3А4 | –      |
| Дебризохин             | СУР2Д6                    | –      | –      |
| Дезипрамин             | СУР2Д6, СУР1А2            | СУР2Д6 | –      |
| Дексаметазон           | СУР3А4                    | –      | СУР3А4 |
| Декстрометорфан        | СУР2Д6, СУР3А4            | –      | –      |
| Дексфенфлурамин        | СУР2Д6                    | –      | –      |
| Делгвердин             | –                         | СУР3А4 | –      |

Продолжение приложения 1

|                                             |                                               |                |                                         |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------|
| Диазепам                                    | СУР1А2, СУР2С19,<br>СУР2С8, СУР3А4            | –              | –                                       |
| Дизопирамид                                 | СУР3А4                                        | –              | –                                       |
| Диклофенак                                  | СУР2С8, СУР2С9                                | СУР2С9         | –                                       |
| Дилгитазем                                  | СУР3А4, СУР2Д6                                | СУР1А2, СУР3А4 | –                                       |
| Дисульфирам                                 | –                                             | СУР2С9, СУР2Е1 | –                                       |
| Доксепин                                    | СУР2Д6                                        | –              | –                                       |
| Доксорубинин                                | СУР3А4                                        | СУР2Д6         | –                                       |
| Донезиги                                    | СУР2Д6                                        | –              | –                                       |
| Дронабинол                                  | СУР2С9                                        | –              | –                                       |
| Зафирлукаст                                 | СУР2С9                                        | СУР2С9, СУР3А4 | –                                       |
| Зверобой проды-<br>ряженный<br>(гиперфорин) | –                                             | –              | СУР1А2<br>(у женщин),<br>СУР3А4, СУР2Е1 |
| Зилгетон                                    | СУР1А2, СУР2С9,<br>СУР3А4                     | СУР3А4         | –                                       |
| Золмитриптан                                | СУР1А2                                        | –              | –                                       |
| Золелон                                     | СУР3А4                                        | –              | –                                       |
| Золгидем                                    | СУР3А4                                        | –              | –                                       |
| Ибупрофен                                   | СУР2С9                                        | –              | –                                       |
| Изонназид                                   | СУР2Е1                                        | СУР2С9         | –                                       |
| Изофлуран                                   | СУР2Е1                                        | –              | –                                       |
| Импипрамин                                  | СУР1А2, СУР2С19,<br>СУР2С9, СУР2Д6,<br>СУР3А4 | –              | –                                       |
| Индинавир                                   | СУР2Д6, СУР3А4                                | СУР3А4,        | –                                       |
| Индометацин                                 | СУР2С9, СУР2С19                               | СУР2С9         | –                                       |
| Интерферон                                  | –                                             | –              | СУР1А2                                  |
| Интраконазол                                | –                                             | СУР3А4         | –                                       |
| Инсулин                                     | –                                             | –              | СУР1А2                                  |
| Исралипин                                   | СУР3А4                                        | –              | –                                       |
| Итраконазол                                 | СУР3А4                                        | –              | –                                       |
| Ирбесартан                                  | СУР2С9                                        | –              | –                                       |
| Иринотекан                                  | СУР3А4                                        | –              | –                                       |
| Ифосамид                                    | СУР3А4                                        | –              | –                                       |
| Каннабиноиды                                | СУР3А4                                        | –              | –                                       |
| Карбамазепин                                | СУР3А4                                        | –              | СУР3А4, СУР2С19                         |
| Кандесартан                                 | СУР2С9                                        | –              | –                                       |
| Карвелолил                                  | СУР2С9, СУР2Д6                                | –              | –                                       |

Продолжение приложения 1

|                   |                                    |                            |        |
|-------------------|------------------------------------|----------------------------|--------|
| Кафеторт          | СУР3А4                             | –                          | –      |
| Кверцетин         | СУР2С8                             | –                          | –      |
| Кетокконазол      | СУР3А4                             | СУР3А4, СУР3А5,<br>СУР2С19 | –      |
| Кетопрофен        | –                                  | СУР2С9                     | –      |
| Кларитромицин     | СУР3А4                             | СУР1А2, СУР3А4             | –      |
| Клиндामीцин       | СУР3А4                             | –                          | –      |
| Клозацин          | СУР1А2, СУР2Д6                     | –                          | –      |
| Кломипрамин       | СУР1А2, СУР2С19,<br>СУР2Д6, СУР3А4 | СУР2Д6                     | –      |
| Клоназепам        | СУР3А4                             | –                          | –      |
| Клопидогрел       | СУР3А4                             | –                          | –      |
| Клотримазол       | –                                  | СУР3А4                     | –      |
| Кодеин            | СУР2Д6, СУР3А4                     | –                          | –      |
| Кокцин            | СУР3А4                             | СУР2Д6                     | –      |
| Корнизол          | СУР3А4, СУР3А5                     | –                          | –      |
| Кофеин            | СУР2Д6, СУР2Е1                     | –                          | –      |
| Дабегатолол       | СУР2Д6                             | –                          | –      |
| Дансопразол       | СУР2С19, СУР3А4                    | –                          | –      |
| Левомепразин      | –                                  | СУР2Д6                     | –      |
| Левосимендан      | –                                  | СУР2Д6                     | –      |
| Лерканидипин      | СУР3А4                             | –                          | –      |
| Лидокаин          | СУР3А4                             | –                          | –      |
| Ловастатин        | СУР3А4, СУР3А5                     | –                          | –      |
| Лозартан          | СУР3А4, СУР2С9                     | –                          | –      |
| Лоратадин         | СУР3А4                             | –                          | –      |
| Мапротилин        | СУР2Д6                             | –                          | –      |
| Мексилетин        | СУР2Д6, СУР1А2                     | СУР1А2                     | –      |
| Мелоксикам        | СУР2С9                             | –                          | –      |
| Меперидин         | СУР2Д6                             | –                          | –      |
| Металон           | СУР1А2, СУР2Д6,<br>СУР3А4          | СУР2Д6                     | –      |
| Метамфетамин      | СУР2Д6                             | –                          | –      |
| Метилхогантрен    | –                                  | –                          | СУР1А2 |
| Метоплопранид     | СУР2Д6                             | СУР2Д6                     | –      |
| Метоксифлуран     | СУР2Е1                             | –                          | –      |
| Метосаген         | –                                  | СУР1А2                     | –      |
| Метоксизамфетамин | СУР2Д6                             | –                          | –      |
| Метоксифлуран     | СУР2В6, СУР2Е1                     | –                          | –      |

Продолжение приложения 1

|                     |                            |                            |                |
|---------------------|----------------------------|----------------------------|----------------|
| Метопролол          | СУР2Д6                     | –                          | –              |
| Метотрексат         | –                          | СУР1А2                     | –              |
| Метронидазол        | –                          | СУР2С9, СУР3А4             | –              |
| Мефенамовая кислота | СУР2С9                     | –                          | –              |
| Мефентонин          | СУР2С19                    | –                          | –              |
| Мефобарбитал        | СУР2С8                     | –                          | –              |
| Мибефразил          | СУР3А4                     | СУР1А2, СУР2Д6,<br>СУР3А4  | –              |
| Милдазолам          | СУР3А4, СУР3А5             | –                          | –              |
| Миконазол           | СУР3А4                     | СУР3А4, СУР3А5             | –              |
| Минаприн            | СУР2Д6                     | –                          | –              |
| Миргасалин          | СУР1А2, СУР3А5             | –                          | –              |
| Мифепристон         | –                          | СУР3А4                     | –              |
| Модалфинил          | –                          | –                          | СУР1А2, СУР3А4 |
| Морфин              | СУР2Д6                     | –                          | –              |
| Напроксен           | СУР1А2, СУР2С18,<br>СУР2С9 | –                          | –              |
| Нарфинклин          | –                          | –                          | СУР1А2         |
| Небивонол           | СУР2Д6                     | –                          | –              |
| Нейрапин            | –                          | СУР3А4                     | –              |
| Нефринавир          | СУР3А4, СУР2С19            | СУР3А4                     | –              |
| Нефазолон           | –                          | СУР3А4                     | –              |
| Никардипин          | СУР3А4                     | –                          | –              |
| Никотин             | 2А6                        | –                          | СУР1А2         |
| Никотинамид         | –                          | СУР2Д6                     | –              |
| Никотиновая кислота | –                          | СУР2Д6                     | –              |
| Нимодипин           | СУР3А4                     | –                          | –              |
| Никотин             | –                          | –                          | СУР1А2         |
| Нисолдипин          | СУР3А4                     | –                          | –              |
| Нитрендипин         | СУР3А4                     | –                          | –              |
| Нифедипин           | СУР3А4, СУР3А5             | –                          | –              |
| Норфиптилин         | СУР1А2, СУР2Д6             | –                          | –              |
| Норфлоксацин        | –                          | СУР1А2, СУР3А4             | –              |
| Норфлуоксетин       | –                          | СУР3А4                     | –              |
| Оланзапин           | СУР1А2                     | –                          | –              |
| Омепразол           | СУР2С19, СУР3А4            | СУР2С19, СУР3А4,<br>СУР2С8 | СУР1А2         |

Продолжение приложения 1

|                                            |                                          |                                 |                |
|--------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------|----------------|
| Ондансетрон                                | СУР1А2, СУР2D6, СУР2Е1, СУР3А4           | –                               | –              |
| Паклитаксел                                | СУР2С8, СУР3А4                           | –                               | –              |
| Парацетамол                                | СУР1А2, СУР2Е1                           | –                               | –              |
| Парокетин                                  | СУР2D6                                   | СУР2D6, СУР3А4, СУР2С9, СУР2С19 | –              |
| Перекислин                                 | СУР2D6                                   | –                               | –              |
| Пероральные контрацептивы                  | СУР3А4                                   | –                               | –              |
| Перфеназин                                 | СУР2D6                                   | –                               | –              |
| Пимозид                                    | СУР3А4                                   | –                               | –              |
| Пиоглитазон                                | –                                        | –                               | СУР3А4         |
| Пироксикам                                 | СУР2С18, СУР2С9                          | –                               | –              |
| Полипиклнческие ароматические углеводороды | –                                        | –                               | СУР1А2         |
| Преднизон                                  | СУР3А4                                   | –                               | СУР2С19        |
| Примидон                                   | –                                        | –                               | СУР2С8, СУР3А4 |
| Пробенидид                                 | –                                        | СУР2С9                          | –              |
| Протестерон                                | СУР3А4, СУР2С19                          | –                               | –              |
| Прогуанит                                  | СУР2С18, СУР2С19                         | –                               | –              |
| Пропарфенон                                | СУР1А2, СУР2D6, СУР3А4                   | СУР2D6                          | –              |
| Пропоксифен                                | –                                        | СУР3А4                          | –              |
| Пропраранолол                              | СУР1А2, СУР2С18, СУР2С19, СУР2D6, СУР3А4 | –                               | –              |
| Ранитидин                                  | –                                        | СУР2D6, СУР3А4                  | –              |
| Ранолозин                                  | СУР3А4, СУР2D6                           | –                               | –              |
| Расторопша пятнистая (сilibинин)           | –                                        | –                               | СУР3А4         |
| Репарглинрид                               | СУР2С8                                   | –                               | –              |
| Ретиноиды                                  | СУР1А2, СУР2С8, СУР3А4                   | –                               | –              |
| Рилузол                                    | СУР1А2                                   | –                               | –              |
| Рисперидон                                 | СУР2D6                                   | –                               | –              |

Продолжение приложения 1

|                                                     |                                                         |                |                                         |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------|
| Ритонавир                                           | СУР1А2, СУР2А6, СУР2С19, СУР2С9, СУР2D6, СУР2Е1, СУР3А4 | СУР1А2, СУР2С9 | –                                       |
| Рифабутин                                           | СУР3А4                                                  | –              | СУР3А4                                  |
| Рифампицин                                          | СУР3А4                                                  | –              | СУР1А2, СУР3А4, СУР3А5, СУР2С8, СУР2С19 |
| Розиглитазон                                        | СУР2С9                                                  | –              | –                                       |
| Роипиракалин                                        | СУР3А4, СУР2D6                                          | –              | –                                       |
| Саквинавир                                          | СУР3А4                                                  | СУР3А4         | –                                       |
| Салметерол                                          | СУР3А4                                                  | –              | –                                       |
| Севовудуран                                         | СУР2Е1                                                  | –              | –                                       |
| Селегелин                                           | СУР2D6                                                  | –              | –                                       |
| Сертинидол                                          | –                                                       | СУР3А4         | –                                       |
| Сертралин                                           | СУР2D6, СУР3А4                                          | СУР2D6, СУР2С9 | –                                       |
| Сиропинус                                           | СУР3А4                                                  | –              | –                                       |
| Сиденаффила цитрат                                  | СУР3А4                                                  | –              | –                                       |
| Симвастатин                                         | СУР3А4                                                  | –              | –                                       |
| Спартеин                                            | СУР2D6                                                  | –              | –                                       |
| Сульфаметоксазол и другие сульфаниламидные средства | СУР2С9                                                  | СУР2С9         | –                                       |
| Сульфинипиразон                                     | –                                                       | –              | СУР3А4                                  |
| Супразол                                            | СУР2С9                                                  | –              | –                                       |
| Такрин                                              | СУР1А2                                                  | СУР1А2         | –                                       |
| Такролимус                                          | СУР3А4, СУР3А5                                          | –              | –                                       |
| Тамоксифен                                          | СУР1А2, СУР3А4, СУР2В6, СУР2С9, СУР2D6, СУР2Е1          | –              | –                                       |
| Темазепам                                           | СУР3А4                                                  | –              | –                                       |
| Теопиллин                                           | СУР1А2, СУР2Е1, СУР3А4                                  | –              | –                                       |
| Тербинафин                                          | СУР1А2, СУР2С8                                          | СУР2D6         | –                                       |
| Терфенадин                                          | СУР3А4, СУР3А5                                          | –              | –                                       |
| Тестостерон                                         | СУР3А4, СУР3А5                                          | –              | –                                       |
| Тиклопидин                                          | СУР3А4                                                  | СУР1А2         | –                                       |



Продолжение приложения 1

|                |                 |                                         |                        |
|----------------|-----------------|-----------------------------------------|------------------------|
| Тимогол        | СУР2D6          | –                                       | –                      |
| Тиоридазин     | СУР2D6          | СУР2D6                                  | –                      |
| Толбутамид     | СУР2C8, СУР2C9  | СУР2C19                                 | –                      |
| Торсемид       | СУР2C9          | –                                       | –                      |
| Тразодон       | СУР2D6, СУР3A4  | –                                       | –                      |
| Трамадол       | СУР2D6          | –                                       | –                      |
| Триазолам      | СУР3A4, СУР3A5  | –                                       | –                      |
| Триметоприм    | СУР2C8          | СУР2C9                                  | –                      |
| Троглитазон    | СУР2C9          | СУР2C9, СУР3A4                          | –                      |
| Тролеандомидин | СУР3A4          | СУР3A4, СУР3A5                          | –                      |
| Федодипин      | СУР3A4          | –                                       | –                      |
| Фенантрен      | СУР2B6          | –                                       | –                      |
| Фенацетин      | СУР2D6          | –                                       | –                      |
| Фентонин       | СУР2C19, СУР2C9 | –                                       | СУР1A2, СУР3A4, СУР3A5 |
| Фенилбутазон   | –               | СУР2C9                                  | –                      |
| Фентанил       | СУР3A4          | –                                       | –                      |
| Фенфлурамин    | СУР2D6          | –                                       | –                      |
| Фенформин      | СУР2D6          | –                                       | –                      |
| Финастерид     | СУР3A4          | –                                       | –                      |
| Флекаинил      | СУР2D6          | –                                       | –                      |
| Флубипрофен    | –               | СУР2C9                                  | –                      |
| Флувастатин    | СУР2C9          | СУР2C9                                  | –                      |
| Флувоксамин    | СУР2D6          | СУР1A2, СУР2C9, СУР2C19, СУР2D6, СУР3A4 | –                      |
| Флуконазол     | СУР3A4          | СУР2C9, СУР3A4,                         | –                      |
| Флуоксетин     | СУР2D6          | СУР2D6, СУР3A4                          | –                      |
| Флутамид       | СУР3A4          | –                                       | –                      |
| Флуфеназин     | –               | СУР2D6                                  | –                      |
| Фторхинолоны   | –               | СУР1A2                                  | –                      |
| Фурафиллин     | –               | СУР1A2                                  | –                      |
| Хинидин        | СУР3A4          | СУР2D6, СУР3A4                          | –                      |
| Хинин          | СУР3A4          | –                                       | –                      |
| Хлорамфеникол  | –               | СУР3A4, СУР2C19                         | –                      |
| Хлороксазон    | СУР2E1          | –                                       | –                      |
| Хлорпромазин   | СУР2D6, СУР3A4  | СУР2D6                                  | –                      |
| Хлорфенирамин  | СУР3A4          | СУР2D6                                  | –                      |
| Целекоксиб     | СУР2C9          | СУР2D6                                  | –                      |

Продолжение приложения 1

|                           |                        |                                              |                          |
|---------------------------|------------------------|----------------------------------------------|--------------------------|
| Церивастатин              | СУР3A4                 | –                                            | –                        |
| Цизаприл                  | СУР3A4                 | –                                            | –                        |
| Циклобензапирин           | СУР1A2, СУР2D6, СУР3A4 | –                                            | –                        |
| Циклоспорин               | СУР3A4                 | –                                            | –                        |
| Циклофосфамид             | СУР2B6, СУР3A4         | –                                            | –                        |
| Циметидин                 | СУР3A4                 | СУР1A2, СУР2C9, СУР2D6, СУР3A4               | –                        |
| Ципрофлоксацин            | –                      | СУР1A2, СУР3A4                               | –                        |
| Чеснок (дипаллил сульфид) | –                      | СУР2E1                                       | –                        |
| «Экстази»                 | СУР2D6                 | –                                            | –                        |
| Энканинид                 | СУР2D6                 | –                                            | –                        |
| Эноксацин                 | –                      | СУР1A2                                       | –                        |
| Энфлуран                  | СУР2E1                 | –                                            | –                        |
| Эпиренон                  | СУР3A4                 | –                                            | –                        |
| Эритромицин               | СУР3A4                 | СУР1A2, СУР3A4                               | –                        |
| Эстрадиол                 | СУР1A2, СУР3A4         | –                                            | –                        |
| Эстрогены                 | СУР3A5                 | –                                            | –                        |
| Этанол                    | СУР2E1                 | –                                            | СУР2E1                   |
| Этинилэстрадиол           | СУР3A5                 | –                                            | –                        |
| Этопозид                  | СУР3A4                 | –                                            | –                        |
| Этоксуксимид              | СУР3A4                 | –                                            | –                        |
| Эфавиренц                 | –                      | –                                            | СУР3A4                   |
| Эхинацея<br>цурпурная     | –                      | СУР2C9, СУР2C19, СУР3A4 (только в кишечнике) | СУР3A4 (только в печени) |

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2

### Аллельные варианты гена CYP2D6

| Аллель    | Белок    | Изменения<br>в ДНК                          | Второе<br>название | Изменение<br>аминокислотной<br>последовательности | Активность цитохрома    |                         |
|-----------|----------|---------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
|           |          |                                             |                    |                                                   | <i>In vitro</i>         | <i>In vivo</i>          |
| CYP2D6*1A | CYP2D6.1 | Нет                                         | «Дикий» тип        | —                                                 | Норма                   | Норма                   |
| CYP2D6*1B | CYP2D6.1 | 3828G→A                                     |                    | —                                                 | Норма                   |                         |
| CYP2D6*1C | CYP2D6.1 | 1978C→T                                     | M4                 | —                                                 | Норма                   |                         |
| CYP2D6*1D | CYP2D6.1 | 2575C→A                                     | M5                 | —                                                 | —                       |                         |
| CYP2D6*1E | CYP2D6.1 | 1869T→C                                     |                    |                                                   |                         |                         |
| CYP2D6*2A | CYP2D6.2 | 1661G→C;<br>2850C→T;<br>4180G→C             | CYP2D6L            | Arg296Cys<br>Ser486Trp                            | Повышение<br>активности | Повышение<br>активности |
| CYP2D6*2B | CYP2D6.2 | 1039C→T;<br>1661G→C;<br>2850C→T;<br>4180G→C | —                  | Arg296Cys<br>Ser486Trp                            |                         |                         |
| CYP2D6*2D | CYP2D6.2 | 2850C→T;<br>4180G→C                         | M10                | Arg296Cys<br>Ser486Trp                            |                         |                         |
| CYP2D6*2E | CYP2D6.2 | 997C→G;<br>1661G→C;<br>2850C→T;<br>4180G→C  | M12                | Arg296Cys<br>Ser486Trp                            |                         |                         |

### Продолжение приложения 2

|           |          |                                                                    |         |                                            |                          |                          |
|-----------|----------|--------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| CYP2D6*2F | CYP2D6.2 | 1661G→C; 1724C→T;<br>2850C→T; 4180G→C                              | M14     | Arg296Cys;<br>Ser486Trp                    |                          |                          |
| CYP2D6*2G | CYP2D6.2 | 1661G→C; 2470T→C;<br>2575C→A; 2850C→T;<br>4180G→C                  | M16     | Arg296Cys;<br>Ser486Trp                    |                          |                          |
| CYP2D6*2H | CYP2D6.2 | 1661G→C; 2480C→T;<br>2850C→T; 4180G→C                              | M17     | Arg296Cys;<br>Ser486Trp                    |                          |                          |
| CYP2D6*2J | CYP2D6.2 | 1661G→C; 2850C→T;<br>2939G→A; 4180G→C                              | M18     | Arg296Cys;<br>Ser486Trp                    |                          |                          |
| CYP2D6*2K | CYP2D6.2 | 1661G→C; 2850C→T;<br>4115C→T; 4180G→C                              | M21     | Arg296Cys;<br>Ser486Trp                    |                          |                          |
| CYP2D6*3A |          | 2549A→делеция                                                      | CYP2D6A | Отсутствие белка                           | Отсутствие<br>активности | Отсутствие<br>активности |
| CYP2D6*4A |          | 100C→T; 974C→A;<br>984A→G; 997C→G;<br>1661G→C; 1846G→A;<br>4180G→C | CYP2D6B | Pro34Ser; Leu91Met;<br>His94Arg; Ser486Trp | Отсутствие<br>активности | Отсутствие<br>активности |
| CYP2D6*4B |          | 100C→T; 974C→A;<br>984A→G; 997C→G;<br>1846G→A; 4180G→C             | CYP2D6B | Pro34Ser; Leu91Met;<br>His94Arg; Ser486Trp | Отсутствие<br>активности | Отсутствие<br>активности |
| CYP2D6*4C |          | 100C→T; 1661G→C;<br>1846G→A; 3887T→C;<br>4180G→C                   | K29-1   | Pro34Ser; Leu421Pro;<br>Ser486Trp          | Отсутствие<br>активности |                          |

|           |  |                                                                             |  |                                                          |                       |  |
|-----------|--|-----------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------|-----------------------|--|
| CYP2D6*4D |  | 100C→T; 1039C→T;<br>1661G→C; 1846G→A;<br>4180G→C                            |  | Pro34Ser; Ser486Trp                                      | Отсутствие активности |  |
| CYP2D6*4E |  | 100C→T; 1661G→C;<br>1846G→A; 4180G→C                                        |  | Pro34Ser; Ser486Trp                                      |                       |  |
| CYP2D6*4F |  | 100C→T; 974C→A;<br>984A→G; 997C G;<br>1661G→C; 1846G→A;<br>1858C→T; 4180G→C |  | Pro34Ser; Leu91Met;<br>His94Arg; Arg173Cys;<br>Ser486Trp |                       |  |
| CYP2D6*4G |  | 100C→T; 974C→A;<br>984A→G; 997C→G;<br>1661G→C; 1846G→A;<br>2938C→T; 4180G→C |  | Pro34Ser; Leu91Met;<br>His94Arg; Pro325Leu;<br>Ser486Trp |                       |  |
| CYP2D6*4H |  | 100C→T; 974C→A;<br>984A→G; 997C G;<br>1661G→C; 1846G→A;<br>3877G→C; 4180G→C |  | Pro34Ser; Leu91Met;<br>His94Arg; Ser486Trp               |                       |  |
| CYP2D6*4J |  | 100C→T; 974C→A;<br>984A→G; 997C→G;<br>1661G→C; 1846G→A                      |  | Pro34Ser; Leu91Met;<br>His94Arg                          |                       |  |
| CYP2D6*4K |  | 100C→T; 1661G→C;<br>1846G→A; 2850C→T;<br>4180G→C                            |  | Pro34Ser; Arg296Cy;<br>Ser486Trp                         | Отсутствие активности |  |

|            |                  |                                       |           |                     |                       |                     |
|------------|------------------|---------------------------------------|-----------|---------------------|-----------------------|---------------------|
| CYP2D6*4X2 |                  |                                       |           |                     | Отсутствие активности |                     |
| CYP2D6*5   |                  | CYP2D6 делеция гена                   | CYP2D6D   | Отсутствие белка    | Отсутствие активности |                     |
| CYP2D6*6A  |                  | 1707T→делеция                         | CYP2D6T   | Отсутствие белка    | Отсутствие активности |                     |
| CYP2D6*6B  |                  | 1707T→делеци<br>1976G→A               |           | Отсутствие белка    | Отсутствие активности |                     |
| CYP2D6*6C  |                  | 1707T→делеция;<br>1976G→A; 4180G→C    |           | Отсутствие белка    | Отсутствие активности |                     |
| CYP2D6*6D  |                  | 1707T→делеция;<br>3288G→A             |           | Отсутствие белка    |                       |                     |
| CYP2D6*7   | CYP2D6.7         | 2935A→C                               | CYP2D6E   | His324Pro           | Отсутствие активности |                     |
| CYP2D6*8   |                  | 1661G→C; 1758G→T;<br>2850C→T; 4180G→C | CYP2D6G   | Отсутствие белка    | Отсутствие            |                     |
| CYP2D6*9   | CYP2D6.9         | 2613-2615<br>делеция AGA              | CYP2D6C   | 281 делеция         | Снижение активности   | Снижение активности |
| CYP2D6*10A | CYP2D6.10        | 100C→T; 1661G→C;<br>4180G→C           | CYP2D6J   | Pro34Ser; Ser486Trp | Снижение активности   |                     |
| CYP2D6*10B | CYP2D6.10        | 100C→T; 1039C→T;<br>1661G→C; 4180G→C  | CYP2D6Ch1 | Pro34Ser; Ser486Trp | Снижение активности   | Снижение активности |
| CYP2D6*10C | См.<br>CYP2D6*36 |                                       |           |                     |                       |                     |

|           |           |                                                                     |            |                                               |                       |                     |
|-----------|-----------|---------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------|-----------------------|---------------------|
| CYP2D6*11 |           | 883G→C; 1661G→C;<br>2850C→T; 4180G→C                                | CYP2D6F    | Отсутствие белка                              | Отсутствие активности |                     |
| CYP2D6*12 | CYP2D6.12 | 124G→A; 1661G→C;<br>2850C→T; 4180G→C                                |            | Gly42Arg; Arg296Cys;<br>Ser486Trp             | Отсутствие активности |                     |
| CYP2D6*14 | CYP2D6.14 | 100C→T; 1758G→A;<br>2850C→T; 4180G→C                                |            | Pro34Ser; Gly169Arg;<br>Arg296; Cys Ser486Trp | Отсутствие активности |                     |
| CYP2D6*15 |           | 138 вставкаT                                                        |            | Отсутствие белка                              | Отсутствие активности |                     |
| CYP2D6*17 | CYP2D6.17 | 1023C→T; 1638G→C;<br>2850C→T; 4180G→C                               | CYP2D6Z    | Trp107Ile; Arg296;<br>CysSer486Trp            | Снижение активности   | Снижение активности |
| CYP2D6*18 | CYP2D6.18 | 9 bp insertion<br>in exon_9                                         | CYP2D6(J9) |                                               | Снижение активности   | Снижение активности |
| CYP2D6*19 |           | 1661G→C; 2539-<br>2542delAACT;<br>2850C→T; 4180G→C                  |            | Отсутствие белка                              | Отсутствие активности |                     |
| CYP2D6*20 |           | 1661G→C;<br>1973 вставкаG;<br>1978C→T; 1979T→C;<br>2850C→T; 4180G→C |            | Отсутствие белка                              | Отсутствие активности |                     |
| CYP2D6*21 | CYP2D6.21 | 77G→A                                                               | M1         | Arg26His                                      |                       |                     |
| CYP2D6*22 | CYP2D6.22 | 82C→T                                                               | M2         | Arg28Cys                                      |                       |                     |
| CYP2D6*23 | CYP2D6.23 | 957C→T                                                              | M3         | Asp85Val                                      |                       |                     |
| CYP2D6*24 | CYP2D6.24 | 2853A→C                                                             | M6         | Ile297Leu                                     |                       |                     |
| CYP2D6*25 | CYP2D6.25 | 3198C→G                                                             | M7         | Arg343Gly                                     |                       |                     |

|             |           |                                                                              |            |                                               |                      |                     |
|-------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------|----------------------|---------------------|
| CYP2D6*26   | CYP2D6.26 | 3277T C                                                                      | M8         | Ile369Trp                                     |                      |                     |
| CYP2D6*28   | CYP2D6.28 | 19G A; 1661G C;<br>1704C G; 2850C T;<br>4180G C                              | M11        | Val7Met; Arg296Cys;<br>Ser486Trp              |                      |                     |
| CYP2D6*29   | CYP2D6.29 | 1659G A; 1661G C;<br>2850C T; 3183G A;<br>4180G C                            | M13        | Val136Met; Arg296Cys;<br>Val338Met; Ser486Trp |                      |                     |
| CYP2D6*31   | CYP2D6.31 | 1661G C; 2850C T;<br>4042G A; 4180G C                                        | M20        | Arg296Cys Arg440His;<br>Ser486Trp             |                      |                     |
| CYP2D6*32   | CYP2D6.32 | 1661G C; 2850C T;<br>3853G A; 4180G C                                        | M19        | Arg296Cys; Ser486Trp                          |                      |                     |
| CYP2D6*33   | CYP2D6.33 | 2483G T                                                                      | CYP2D6*1C  | Asp237Ser                                     | Норма                |                     |
| CYP2D6*34   | CYP2D6.34 | 2850C T                                                                      | CYP2D6*1D  | Arg296Cys                                     |                      |                     |
| CYP2D6*35   | CYP2D6.35 | 31G A; 1661G C;<br>2850C T; 4180G C                                          | CYP2D6*2B  | Val11Met; Arg296Cys;<br>Ser486Trp             |                      |                     |
| CYP2D6*35X2 | CYP2D6.35 | 31G A; 1661G C;<br>2850C T; 4180G C                                          |            | Val11Met; Arg296Cys;<br>Ser486Trp             | Повышение активности |                     |
| CYP2D6*36   | CYP2D6.36 | 100C T; 1039C T;<br>1661G C; 4180G C;<br>конверсия гена в<br>CYP2D7 экзона 9 | CYP2D6Ch2  | Pro34Ser; Ser486Trp                           | Снижение активности  | Снижение активности |
| CYP2D6*37   | CYP2D6.37 | 100C T; 1039C T;<br>1661G C; 1943G A;<br>4180G C;                            | CYP2D6*10D | Pro34Ser; Ser486Trp;<br>Arg201His; Ser486Trp  |                      |                     |
| CYP2D6*38   |           | 2587-2590 делеция<br>GACT                                                    | N2         | Отсутствие белка                              | Норма                |                     |



ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Субстраты, ингибиторы и индукторы  
гликопротеина Р

| Лекарственное средство                            | Субстрат | Ингибитор | Индуктор |
|---------------------------------------------------|----------|-----------|----------|
| Азитромицин                                       | ?        | —         | —        |
| Актиномицин                                       | ?        | —         | —        |
| Амиодарон                                         | —        | ?         | —        |
| Амприпитилин                                      | ?        | ?         | —        |
| Амлодипин                                         | ?        | —         | —        |
| Ампренавир                                        | ?        | —         | —        |
| Аторвастатин                                      | ?        | ?         | —        |
| Атенолол                                          | ?        | —         | —        |
| Ацебутолол                                        | ?        | —         | —        |
| Ацетилдипикосин                                   | ?        | —         | —        |
| Бетаметазон                                       | ?        | —         | —        |
| Бромокриптин                                      | ?        | ?         | —        |
| Бромперидол                                       | ?        | —         | —        |
| Верапамил                                         | ?        | ?         | —        |
| Винбластин                                        | ?        | ?         | —        |
| Винкристин                                        | ?        | ?         | —        |
| Галлопамил                                        | —        | ?         | —        |
| Галоперидол                                       | —        | ?         | —        |
| Гидрокортизон                                     | ?        | ?         | —        |
| Гранизетрон                                       | ?        | —         | —        |
| Грепифлоксацин                                    | ?        | —         | —        |
| Грейпфрутовый сок<br>(бергамоттин,<br>нарингинин) | ?        | —         | —        |
| Даунорубицин                                      | ?        | ?         | —        |
| Дезлоратадин                                      | —        | ?         | —        |
| Дексаметазон                                      | ?        | —         | ?        |
| Дипоксин                                          | ?        | —         | —        |
| Дипитоксин                                        | ?        | —         | —        |
| Дилтиазем                                         | ?        | —         | —        |
| Дипиридамог                                       | ?        | ?         | —        |
| Домперидон                                        | ?        | —         | —        |
| Доксепин                                          | —        | ?         | —        |

Продолжение приложения 3

|                                           |   |   |   |
|-------------------------------------------|---|---|---|
| Доксорубицин                              | ? | — | — |
| Доцетаксел                                | ? | — | — |
| Зверобой продыряв-<br>ленный (гиперфорин) | — | — | ? |
| Индинавир                                 | ? | ? | — |
| Итраконазол                               | ? | ? | — |
| Иринотекан                                | ? | — | — |
| Карведилол                                | ? | ? | — |
| Каннабиноиды                              | — | ? | — |
| Карбамазепин                              | ? | — | ? |
| Кверцетин                                 | — | ? | — |
| Кетоназол                                 | — | ? | — |
| Кларитромицин                             | ? | ? | — |
| Клевер луговой (биохаин А)                | — | ? | — |
| Кломипрамин                               | — | ? | — |
| Колхицин                                  | ? | ? | — |
| Кортизол                                  | ? | ? | — |
| Кофеин                                    | — | ? | — |
| Лансопразол                               | — | ? | — |
| Левовфлоксацин                            | ? | — | — |
| Лимонник (цитронелл)                      | — | ? | — |
| Лозартан                                  | ? | — | — |
| Ловастатин                                | ? | — | — |
| Лоперамид                                 | ? | ? | — |
| Лоратадин                                 | — | ? | — |
| Метадон                                   | ? | ? | — |
| Метилендиэтиленгликоль                    | ? | — | — |
| Метопролол                                | ? | ? | — |
| Метотрексат                               | ? | — | — |
| Мибефрадил                                | ? | ? | — |
| Мидазолам                                 | — | ? | — |
| Миконазол                                 | — | ? | — |
| Митоксантрон                              | ? | — | — |
| Мифепристон                               | ? | ? | — |
| Митоминин                                 | ? | — | — |
| Морфин                                    | ? | ? | ? |
| Надолол                                   | ? | — | — |
| Нефенавир                                 | ? | ? | — |
| Никардипин                                | — | ? | — |

| Продолжение приложения 3            |   |   |   |
|-------------------------------------|---|---|---|
| Нисолдипин                          | — | ? | — |
| Нитрендипин                         | ? | ? | — |
| Нифедипин                           | ? | ? | — |
| Норвератамил                        | ? | ? | — |
| Оланзипин                           | ? | — | — |
| Омепразол                           | ? | ? | — |
| Онлансепрон                         | ? | — | — |
| Пантопрозол                         | — | ? | — |
| Пароксетин                          | ? | — | — |
| Паклитаксел                         | ? | ? | — |
| Пентазолин                          | — | ? | — |
| Перфеназин                          | ? | — | — |
| Празозин                            | ? | — | — |
| Префеназин                          | ? | — | — |
| Протестерон                         | — | ? | — |
| Прометазин                          | — | ? | — |
| Пропафенон                          | — | ? | — |
| Ранитидин                           | ? | ? | — |
| Расторопша пятнистая<br>(сильбинин) |   |   |   |
| Резерпин                            | — | ? | — |
| Респеридон                          | ? | — | — |
| Ретиноевая кислота                  | — | — | ? |
| Ритонавир                           | ? | — | — |
| Рифампицин                          | ? | — | ? |
| Рокситромицин                       | ? | — | — |
| Саквинавир                          | ? | — | — |
| Сертралин                           | — | ? | — |
| Симвастатин                         | ? | ? | — |
| Сирлоимус                           | ? | ? | — |
| Спарфлоксацин                       | ? | — | — |
| Спиринолактон                       | — | ? | — |
| Суматриптан                         | ? | — | — |
| Такролимус                          | ? | ? | — |
| Тамоксифен                          | ? | ? | — |
| Талинолол                           | ? | — | — |
| Телитромицин                        | ? | — | — |
| Телмисартан                         | ? | — | — |
| Тенипозид                           | ? | — | — |

| Продолжение приложения 3 |   |   |   |
|--------------------------|---|---|---|
| Терфенадин               | ? | ? | — |
| Тетрациклин              | ? | — | — |
| Тимолол                  | ? | — | — |
| Топотекан                | ? | — | — |
| Триметоприм              | ? | — | — |
| Тролеандомицин           | — | ? | — |
| Трописепрон              | ? | — | — |
| Фескофенадин             | ? | — | — |
| Фелодипин                | — | ? | — |
| Фенитонин                | ? | — | — |
| Фенобарбитал             | ? | — | — |
| Фенотиазин               | — | ? | ? |
| Фентанил                 | — | ? | — |
| Флувастатин              | ? | — | — |
| Флувоксамин              | — | ? | — |
| Флутамид                 | ? | — | — |
| Флуоксетин               | — | ? | — |
| Форсколин                | — | ? | — |
| Хлорохин                 | ? | — | — |
| Хлорпромазин             | ? | ? | — |
| Хлоротиазид              | ? | — | — |
| Хинидин                  | ? | ? | — |
| Целопролол               | ? | ? | — |
| Церивастатин             | ? | — | — |
| Цефазолин                | ? | — | — |
| Цефоперазон              | ? | ? | — |
| Циклоспорин              | ? | ? | — |
| Ципрофлоксацин           | ? | — | — |
| Циметидин                | ? | — | — |
| Шелковица белая (морин)  | — | ? | — |
| Эметин                   | ? | ? | — |
| Эритромицин              | ? | ? | — |
| Эрометрин                | — | ? | — |
| Эротамина                | — | ? | — |
| Эстрадиол                | ? | — | — |
| Этопазид                 | ? | ? | — |
| N—деакилверапамил        | ? | — | — |
| N—деакилнорверапамил     | ? | — | — |

## ПРИЛОЖЕНИЕ 4

### Характеристика основных транспортёров лекарственных средств

| Транспортёр                                          | Локализация                                                        | Функция                                                 | Субстраты: ЛС и их метаболиты                                                               | Ингибиторы                                        | Индукторы   |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------|
| <b>Транспортные системы олигопептидов</b>            |                                                                    |                                                         |                                                                                             |                                                   |             |
| PEPT1<br>(транспортёр 1 олигопептидов)               | Апикальная мембрана энтероцитов                                    | Всасывание ди- и трипептидов, глицилсаркозин            | β-лактамы антибиотиков, ингибиторы АПФ (каптоприл), валациклоvir, валганциклоvir, убенимекс | β-лактамы антибиотиков, ингибиторы АПФ, убенимекс | Не известно |
| PEPT2<br>(транспортёр 2 олигопептидов)               | Апикальная мембрана эпителиоцитов проксимальных почечных канальцев | Активная секреция (?) ди- и трипептидов, глицилсаркозин | Цефалексин, ингибиторы АПФ (эналаприл, квинаприл), убенимекс, валациклоvir                  | β-лактамы антибиотиков                            | Не известно |
| <b>Транспортные системы нуклеозидов</b>              |                                                                    |                                                         |                                                                                             |                                                   |             |
| CNT1 (Na <sup>+</sup> /нуклеозидный котранспортёр 1) | Базолатеральная в мембрана эпителиоцитов почечных канальцев        | Поглощение аденозина, тимидина, уридина из крови        | Азатиоприн, зальцитабин                                                                     | Не известно                                       | Не известно |

### Продолжение приложения 4

|                                                                          |                                                           |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                            |                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| CNT2 (Na <sup>+</sup> /нуклеозидный котранспортёр 2)                     | Базолатеральная мембрана эпителиоцитов почечных канальцев | Поглощение аденозина, тимидина, уридина, инозина из крови                                                                                                                      | Диданозин, кладрибин                                                                                                                                                                             | Не известно                                                                                                | Не известно                                            |
| <b>Транспортёры органических анионов</b>                                 |                                                           |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                            |                                                        |
| OATP-C (SLCO1B1)<br>(полипептид C, транспортирующий органические анионы) | Синусоидальная мембрана гепатоцитов                       | Поглощение гепатоцитами органических анионов из крови, в том числе билирубина и его глюкуронидов, гормонов щитовидной железы, жёлчных кислот и их глюкуронированных конъюгатов | Валсартан, правастатин, церивастатин, аторвастатин, розувастатин, питевастатин, темокаприлат, фексофенадин, клорамбуцил, оубаин, рокуроний, бромсульфоталеин, репаглинид, атрансентан, экзетимиб | Рифампицин, гемфиброзил, циклоспорин, дексаметазон, эритромицин, лова-статин, налоксон, хинидин, верапамил | Фруктовые соки: грейпфрутовый, апельсиновый, яблочный? |
| OATP-B (SLCO2B1)<br>(полипептид B, транспортирующий органические анионы) | Синусоидальная мембрана гепатоцитов                       | Поглощение гепатоцитами органических анионов из крови, в том числе                                                                                                             | Сульфатированные конъюгаты стероидных гормонов, бензилпенициллин, репаглинид                                                                                                                     | Солодка голая (глицирризин)                                                                                | Фруктовые соки: грейпфрутовый, апельсиновый, яблочный? |

## Продолжение приложения 4

|                                                                       |                                                                           |                                                                                                                                            |                                                                               |                                                        |             |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------|
| кие анионы)                                                           |                                                                           | глюкуронированных конъюгатов жёлчных кислот                                                                                                |                                                                               |                                                        |             |
| OATP-A (SLCO1B2) (полипептид A, транспортирующий органические анионы) | Синусоидальная мембрана гепатоцитов                                       | Поглощение гепатоцитами жёлчных кислот, гормонов щитовидной железы                                                                         | Дексаметазон, эритромицин, ловастатин, налоксон, хинидин, верапамил           | Солодка голая ) (глицеризин                            | Не известно |
| OATP-8 (SLCO1B3) (полипептид 8, транспортирующий органические анионы) | Синусоидальная мембрана гепатоцитов                                       | Поглощение гепатоцитами органических анионов из крови                                                                                      | Дигоксин, пеницилламин, холецистокинин-8                                      | Не известно                                            | Не известно |
| OAT1 (транспортёр 1 органических анионов)                             | Базолатеральная в мембрана эпителиоцитов проксимальных почечных канальцев | Поглощение органических анионов (р-аминогиппурата, альфа-кетоглутарата и т.д.) из крови                                                    | Тиазидные диуретики, озелтамивир, метотрексат, ибупрофен, босentan, ацикловир | Пробеницид, озелтамивир, цефалотин, цефалотаксим, НПВС | Не известно |
| OAT2 (транспортёр 2 органических анионов)                             | Базолатеральная мембрана эпителиоцитов в проксимальных почечных канальцев | Поглощение органических анионов (р-аминогиппурата, альфа-кетоглутарата, циклического аденозинмонофосфата, простагландинов и т.д.) из крови | Зидовудин, метотрексат, тетрациклины                                          | β-лактамы антибиотиков, НПВС                           | Не известно |

## Продолжение приложения 4

|                                           |                                                                    |                                                                                                                                             |                                                                                              |                                                       |             |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------|
| анионов)                                  | ных канальцев                                                      | рата, альфа-кетоглутарата, циклического аденозинмонофосфата, простагландинов и т.д.) из крови                                               |                                                                                              |                                                       |             |
| OAT3 (транспортёр 3 органических анионов) | Базолатеральная мембрана проксимальных почечных канальцев          | Поглощение органических анионов (р-аминогиппурата, циклического аденозинмонофосфата, простагландинов, оксалоуксина, уратов и т.д.) из крови | Петлевые диуретики, зидовудин, метотрексат, салицилаты, циметидин, правастатин, тетрациклины | Цефтриаксон, цефазолин, НПВС, хинидин                 | Не известно |
| OAT4 (транспортёр 4 органических анионов) | Апикальная мембрана эпителиоцитов проксимальных почечных канальцев | Активная секреция органических анионов (р-аминогиппурата, оксалоуксина и т.д.)                                                              | Зидовудин, метотрексат, буметанид, цефалоридин, босentan, кетопрофен, тетрациклины           | Цефтриаксон, цефазолин, цефалотин, цефалотаксим, НПВС | Не известно |



| Транспортёры органических катионов            |                                                                                                                            |                                                                                             |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                        |             |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| ОСТ1<br>(транспортёр 1 органических катионов) | Базолатеральная мембрана гепатоцитов, эпителиоцитов почечных канальцев                                                     | Поглощение органических катионов (1-метил-4-фенилпиридина, тетраэтиамония) из крови         | Ацикловир, ганцикловир, циметидин, ранитидин, фамотидин, метформин, буформин, допамин, амантадин, зидовудин, N1-метилникотинамид | Ацебутолол, амантадин, циметидин, клонидин, дизопирамид, мидазолам, прокаинамид, празозин, ранитидин, фамотидин, хинин, хинидин, векурониум, верапамил | Не известно |
| ОСТ2<br>(транспортёр 2 органических катионов) | Апикальная мембрана гепатоцитов, эпителиоцитов дистальных почечных канальцев, эндотелиоцитов гематоэнцефалического барьера | Активная секреция органических катионов (1-метил-4-фенилпиридина, гуанидина, катехоламинов) | Циметидин, тирамин                                                                                                               | Клонидин, дезипрамин, имипрамин, феноксбензамин, празозин, прокаинамид, ранитидин, фамотидин                                                           | Не известно |
| ОСТ3<br>(транспортёр 3 органических катионов) | Базолатеральная мембрана эпителиоцитов почечных канальцев                                                                  | Поглощение органических катионов (1-метил-4-фенилпиридина, тетраэтиамония) из крови         | Амантадин, мемантин                                                                                                              | Деспрамин, феноксбензамин, прокаинамид, ранитидин, фамотидин, хинин                                                                                    |             |

|                                                 |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                     |                                         |                                                                            |             |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------|
| ОСТN1<br>(транспортёр N1 органических катионов) | Апикальная мембрана гепатоцитов у плода, эпителиоцитов почечных канальцев у плода и взрослых                                           | Активная секреция органических катионов (1-метил-4-фенилпиридина, тетраэтиамония, L-карнитина, ацетил-L-карнитина)                                                  | Хинидин, верапамил, пириламин           | Цефалоридин, циметидин, прокаинамид, хинин                                 | Не известно |
| ОСТN1<br>(транспортёр N1 органических катионов) | Апикальная мембрана гепатоцитов, эпителиоцитов почечных канальцев, эндотелиоцитов гематоэнцефалического и гематоплацентарного барьеров | Активная секреция органических катионов (1-метил-4-фенилпиридина, тетраэтиамония, L-карнитина, D-карнитина, бетаина, холина, лизина, метионина, ацетил-L-карнитина) | Хинидин, верапамил, пириламин, вальпроа | Цефалоспорины, циметидин, клонидин, дезипрамин, прокаинамид, хинин, эметин | Не известно |

| Транспортёры множественной лекарственной устойчивости                            |                                     |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                  |              |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| MRP1<br>(протеин 1, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью) | Каналикулярная мембрана гепатоцитов | Активная секреция лейкотринов, глюкуронидных и сульфатных конъюгатов ЛС и конъюгатов с глутатионом | Доксорубицин, этопозид, метотрексат, винбластин, винкристин                                                                                                                                                                                                         | Не известно                                                                                                      | Не известно  |
| MRP2<br>(протеин 2, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью) | Каналикулярная мембрана гепатоцитов | Активная секреция лейкотринов, глюкуронидных конъюгатов ЛС и конъюгатов с глутатионом, охратоксина | Правастатин, ампициллин, грепафлоксацин, цефтазидим, цефтриаксон, цефоксидин, глюкуронид диклофенака, метотрексат, темокаприлат, фозиноприл, фуросемид, бензбромарон, индометацин, валсартан, цисплатин, доксорубицин, этопозид, иринотекан, винбластин, винкристин | Викристин, пробеницид, циклоспорин, глибенкламид, фуросемид, этопозид, даунорубицин, правастатин, сульфинпиразон | Карбамазепин |

|                                                                                  |                                     |                                                                                                            |                                             |                                                   |             |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------|
| MRP3<br>(протеин 3, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью) | Каналикулярная мембрана гепатоцитов | Активная секреция лейкотринов, фолата, гликохолата, глюкуронидных конъюгатов ЛС и конъюгатов с глутатионом | Метотрексат                                 | Бензбромарон                                      | Не известно |
| MRP4<br>(протеин 4, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью) | Каналикулярная мембрана гепатоцитов | Активная секреция циклического аденозинмонофосфата                                                         | Адефовир, метотрексат, зидовудин монофосфат | Бензбромарон, силденафил, трекуинистин, запринаст | Не известно |
| MRP5<br>(протеин 5, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью) | Каналикулярная мембрана гепатоцитов | Активная секреция циклического аденозинмонофосфата, восстановленного глутатиона                            | Адефовир, меркаптопурин                     | Бензбромарон, силденафил, трекуинистин, запринаст | Не известно |

## Продолжение приложения 4

|                                                    |                                     |                                                                    |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |             |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| ВСЕР (насос, экспортирующий соли жёлчных кислот)   | Каналикулярная мембрана гепатоцитов | Активная секреция жёлчных кислот, в том числе таурохолевой кислоты | Не известно                                                                                                                                                            | Циклоспорин, рифампицин, глибенкламид, клоксациллин, троглитазон                                                                                                                                                                                                                        | Не известно |
| BCRP (протеин резистентности рака молочной железы) | Апикальная мембрана энтероцитов     | «Выкачивание» ксенобиотиков из энтероцитов в просвет кишечника     | Актиномицин, доксорубин, даунорубин, иринотекан, метотрексат, митоксантрон, топотекан, празозин, прогестерон, циметидин, ламивудин, тамоксифен, тестостерон, зидовудин | Беклометазон, Клевер луговой (биохинин А), кортикостерон, циклоспорин, дигоксин, дексаметазон, доксорубин, митоксантрон, грейпфрутовый сок (ниренигин), нелфинавир, омепразол, пантопразол, кверцетин, ритонавир, саквинавир, Расторопша пятнистая (силибинин), топотекан, триамцинолон |             |

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Андреев И.И.* О фавизме и его этиопатогенезе. — В кн. *Современные проблемы физиологии и патологии детского возраста.* М., 1965, с. 268–272.
2. *Арыков А.И.* Микросомальное окисление. — М.: Наука, 1975, 327 с.
3. Багткайс Я.Я., Фатеев В.А. Взаимодействие лекарственных веществ (фармакотерапевтические аспекты). М.: Медицина, 1991.
4. *Будюкская Л.Н., Блинова Н.Н., Симонов Н.И.* Фенотипические изменения в ацетилировании у опухолевых больных. — 1978. т. 24, № 10 — с. 76–79.
5. *Бочков Н.П.* Состояния и перспективы развития медицинской генетики. // Вестник АМН СССР. — 1974. — № 8 — с. 44–53.
6. *Бочков Н.П.* Генетические подходы к оценке безопасности и эффективности лекарственных средств. Клинические исследования лекарственных средств в России 2002; 2: 4–6.
7. *Валдыман А.В., Козловская М.М., Медведев О.С.* Фармакологическая регуляция эмоционального стресса. М.: Медицина, 1979.
8. *Воронов А.А., Красильников А.А.* Популяционные исследования дефицита фермента глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы в Закавказье. // Пробл. Гематол. — 1973. — № 11 — с. 21–23.
9. *Гладыж А.С.* О редких «атипичных» электрофоретических вариантов сывороточной холинэстеразы. // Суд. мед. эксперт. — 1971 — № 2 — с. 20–24.
10. *Джавидов Р.Ш.* К выявлению фавизма в Азербайджанской ССР // Азербайджанский мед. журнал. — 1966. — № 1 — с. 9–12.
11. *Добровольская М.П., 1967, Дурнев А.Д., Середенко С.Б.* Мутации. Скрининг и фармакологическая профилактика воздействий. М.: Медицина, 1998, 327 с.
12. *Катцунг Г. Бертрам.* Базисная и клиническая фармакология. — С-Пб. — Невский Диалект. — 1998. Т.1. С. 73–86.
13. *Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева Л.А.* Фармакокинетика. Ростов—на—Дону. Феникс. 2001, 383 с.
14. *Кудрин А.Н., Бабкин Т.А., Пашин И.В.* Современные проблемы фармакогенетики. // Терапевтический архив. — 1976. — № 48(5) — с. 134–140.
15. *Кудрин А.Н., Скакин Н.П., Шендеровский В.И.* и др. Основные достижения и задачи фармакогенетики. // Фармация. — 1976 — № 25(1) — с. 82–86.

16. Кукуес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.: Рефарм, 2004. с. 113–120.
17. Кукуес В.Г., Раменская Г.В., Кучинов Р.С. и др. Значение генотипирования полиморфных «медленных» аллелей цитохрома Р-450 2D6 для индивидуализированной оценки фармакокинетики амитриптилина в московской популяции. // Клинические исследования лекарственных средств в России. — 2002. — № 3–4 — с. 40–46.
18. Краснопольская К.Д., Филитов И.К., Сомникова Е.Н. Частота и полиморфизм недостаточности Г6ФД в Шекинском районе Азербайджанской ССР // Генетика. — 1980. — № 9 — с. 1685–1690.
19. Лакин К.М., Кувлюев Ю.Ф. Биотрансформация лекарственных веществ. — М.: Медицина, 1981, 344 с.
20. Левин Г.С., Бахрамов С.М., Фарманкулов Х.К. Распространенность гемоглобинопатий и дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов среди жителей некоторых областей Узбекских ССР // Пробл. Гематол. — 1974. — № 10 — с. 26–29.
21. Лилкин Е.Г. Введение в современную фармакогенетику. М.: Медицина. 1984. 160 с.
22. Лилкин Е.Г., Холодов Л.Е., Мексин В.А. Фармакогенетика сульфалена. I. Генетическая детерминация фармакокинетических показателей // Генетика. — 1979. — № 12. — с. 2204–2214.
23. Дюргенс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология. — М.: Медицина. — 1993. Т.1. С. 208–215.
24. Лысенко А.Я., Абрашкин-Жуков Р.Г., Алексеева М.И. Распространение наследственного дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов в Азербайджанской ССР // Пробл. Гематол. — 1973. — № 11 — с. 16–21.
25. Дякшиев А.А. Клиническое применение статинов. 2003. РМЖ, 2003;11(4):193–196.
26. Дяховиц В.В., Вавилин В.А., Гришанова А.Ю. и др. Фармакогенетика и современная медицина. Вестник РАМН 2004; 10: 40–45.
27. Метеллица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств. — М., 2002.
28. Мачадо М.Х., Опольский А.Ф. Частота фенотипа C+5 сывороточной холинэстеразы у детей. В кн.: Тезисы докладов 4 съезда генетиков и селекционеров Украины Одесса, 1981, т. 5, с. 69–70.
29. Маевидзе М.О. Основные направления генетических исследований в фармакологии // Клин. Медицина. — 1974. — № 10 — с. 74–78.
30. Панченко Е.П. Венозные тромбозы в терапевтической клинике. Факторы риска и возможности профилактики. // Сердце. — 2002. — Т. 1, № 4 — С. 177–179.

31. Полякова Д. Фармакогенетика: действительность и перспективы // Аптека. — 2006. — № 5 (526).
32. Приказ Минздрава РФ от 22 октября 2003 г. № 494 «О совершенствовании деятельности врачей — клинических фармакологов» [http://www.rpharmvestnik.ru/issues/0320/documents/0320\\_17.html](http://www.rpharmvestnik.ru/issues/0320/documents/0320_17.html).
33. Раменская Г.В. Высокоэффективная жидкостная хроматография в оценке биотрансформации лекарственных средств (фармакокинетика и фармакогенетика). Автореф. диссер. на соиск. уч. степени докт. фарм. наук. 2003.
34. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. — М.: МИА, 2004. — 303 с.
35. Середенин С.Б., Бидинов Ю.А., Бидинов Б.А. О роли наследственности в реакциях на лекарственные средства // Итоги науки и техники, серия «Генетика человека» — 1982. — т. 6. — с. 90–141.
36. Середенин С.Б., Дурнев А.Д. Фармакологическая защита генома. М.: ВИНТИ, 1992.
37. Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. и др. Аллельные варианты CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином. Российский кардиологический журнал 2004; № 6: 24–31.
38. Скакун Н.П. Фармакогенетика, ее достижения и перспективы (обзор литературы) // 1974. — № 3 — с. 1–4.
39. Скакун Н.П. Основы фармакогенетики. — Киев: Здоровье. — 1976. 259 с.
40. Соради И. Основы и педиатрические аспекты фармакогенетики. — Будапешт: Издательство Академии наук Венгрии, 1984. 248 с.
41. Спицын В.А., Афанасьева И.С., Боева С.Б. К популяционной генетике C-5-варианта псевдохолинэстеразы сыворотки крови. В кн.: Вопросы антропологии. М., 1978, вып. 59, с. 58–63.
42. Судейкин С.Ш., Маркова С.М., Шенелева Е.Н. и др. // Здравоохранение Дальнего Востока. — 2003, № 2 — с. 11–14.
43. Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика. В кн. Клиническая фармакология под ред. Кукуеса В.Г. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. с. 154–167.
44. Сычев Д.А., Икнатев И.В., Раменская Г.В. и др. Значение полиморфизма гена MDR1, кодирующего гликопротеин-Р, для индивидуализации фармакотерапии. Клиническая фармакология и терапия 2005; 1: 92–96.
45. Сычев Д.А., Икнатев И.В., Стасяк Е.В. и др. Полиморфизм гена CYP2C9: клинико-фармакологические аспекты. // Медицинская генетика. — 2005. — № 3 — С. 98–102.



46. *Сычев Д.А., Колян И.Э., Игнатьев И.В.* и др. Частота «медленных» аллельных вариантов СУР2D6\*4 и СУР2D6\*10 в различных этнических группах Чукотского автономного округа // Клиническая фармакология и терапия. — 2005. — № 4. приложение, 192 с.
47. *Сычев Д.А., Кукес В.Г.* Место фармакогенетики в преподавании клинической фармакологии. В кн. Развитие образовательного в ММА им. И.М. Сеченова в связи с реализацией болонского процесса. Под ред. Литвицкого П.Ф., Денисова И.Н. Москва. 2005. с. 42–43.
48. *Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В.* и др. Влияние генетического полиморфизма в гене цитохрома Р-450 2D6 на фармакокинетику, фармакодинамику и клиническую эффективность β-адреноблокатора метопролола у больных хронической сердечной недостаточностью. Медицинская генетика. 2005, № 2:76–81.
49. *Телишкова И.М.* Некоторые проблемы фармакогенетики в анестезиологии (обзор литературы). // Хирургия. — 1968. — № 44(7), с. 144–147.
50. *Хайс Р.Х., Гудяева Л.Ф.* Биологические эффекты токсических соединений: курс лекций / Новосиб. гос. ун-т. Новосибирск, 2003, 208 с.
51. *Холодов Л.Е., Лыткин Е.Т., Мехкин В.А.* и др. Фармакогенетика сульфалена. 2. Популяционно-генетический аспект // Генетика. — 1979. — № 12, с. 2210–2214.
52. *Шатская Т.Л., Краснопольская К.Д., Захарова Т.В.* Закономерности распространённости аллелей в Азербайджане. 3. Идентификация мутантных форм Г6ФД. // Генетика. — 1978. — № 12. — с. 2217–2225.
53. *Шварц Г.Я.* Современные нестероидные противовоспалительные препараты. Москва. Реафарм. 2004. с. 81–88.
54. *Шевченко О.П., Шевченко А.О.* Статины. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Москва. Реафарм. 2003.
55. *Alldibi AC, Gala JL, Norstans Y, Badaoglu MO, Bozkurt A, Neusterspreute M, Yasar U.* Functional impact of CYP2C95, CYP2C96, CYP2C98, and CYP2C911 in vivo among black Africans. Clin Pharmacol Ther. 2004 Aug;76(2):113–8.
56. *Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E.* et al. Contribution of Gene Sequence Variations of the Hepatic Cytochrome P450 3A4 Enzyme to Variability in Individual Responsiveness to Clopidogrel. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26:1895–1900.
57. *Arnett DK, Davis BR, Ford CE, Boerwinkle E, Leisenhecker-Foster C, Miller MB, Black H, Eckfeldt JH.* Pharmacogenetic association of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment.

- the Genetics of Hypertension—Associated Treatment (GenHAT) study. Circulation. 2005 Jun 28;111(25):3374–83.
58. *Aquilante CL, Langaae TY, Lopez LM, Yacobi HN, Tromberg JS, Molnycz D, Gaston CL, Waddell CD, Chirico MJ, Johnson JA.* Influence of coagulation factor, vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, and cytochrome P450 2C9 gene polymorphisms on warfarin dose requirements. // Clin Pharmacol Ther. 2006 In press.
59. *Badaoglu MO, Yasar U, Sandberg M, Eliasson E, Dahl ML, Kaasahr SO, Bozkurt A.* CYP2C9 genetic variants and losartan oxidation in a Turkish population. Eur J Clin Pharmacol. 2004 Jul;60(5):337–42.
60. *Ballantyne CM, Hend JA, Stein EA, Ferlic LL, Ditt JK, Gotto AM Jr, Marian AJ.* Apolipoprotein E genotypes and response of plasma lipids and progression-regression of coronary atherosclerosis to lipid-lowering drug therapy. J Am Coll Cardiol. 2000 Nov 1;36(5):1572–8.
61. *Bax DE, Greaves MS, Amos RS.* Sulphasalazine for rheumatoid arthritis: relationship between dose, acetylator phenotype and response to treatment. Br J Rheumatol 1986;25:282–4.
62. *Blot NJ, van Riel PLCM, van't Hof MA* et al. Influence of sulfasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1999;58:79–84.
63. *Bodin L, Verstuyft C, Tregouet DA, Robert A, Dubert L, Fumck-Breitano C, Jallou P, Beaune P, Laurent-Puig P, Becquemont L, Lortat MA.* Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of aspirin sensitivity. Blood. 2005 Jul 1;106(1):135–40.
64. *Bremer SS, Henninger C, Dilger K, Muntler TE, Hofmann U, Marx C.* Influence of age and cytochrome P450 2C9 genotype on the steady-state disposition of diclofenac and celecoxib Clin Pharmacokinetics 2003;42:283–292.
65. *Carlquist JF, Muhlestein JB, Horne BD, Hart NI, Bair TL, Molhuizen HO, Anderson JL.* The cholesterol ester transfer protein Taq1B gene polymorphism predicts clinical benefit of statin therapy in patients with significant coronary artery disease. Am Heart J. 2003 Dec;146(6):1007–14.
66. *Cadroy Y, Bossavy J.-P., Thalarnas C,* et al. Early potent antithrombotic effect with combined aspirin and a loading dose of clopidogrel on experimental arterial thrombogenesis in humans. Circulation 2000;101:2823–2828.
67. *Chastman DI, Posada D, Subramanian L, Cook NR, Stanton VP Jr, Ridker PM.* Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. JAMA. 2004 Jun 16;291(23):2821–7.

68. *Chen X, Wang L, Zhi L, Zhou G, Wang H, Zhang X, Hao B, Zhu Y, Cheng Z, He F.* The G-113A polymorphism in CYP1A2 affects the caffeine metabolic ratio in a Chinese population. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Sep;78(3):249–59.
69. *Chou WH, Yan FX, de Leon J, Barnhill J, Rogers T, Cronin M.* Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:246–251.
70. *Conrady AO, Kiselev IO, Usachev NI, Krutikov AN, Yakovleva OI, Poluncheva EV, Orzhimkova OA, Panov AV.* Effect of 24-week treatment with telmisartan on myocardial structure and function: relationship to insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene. *J Int Med Res.* 2005;33 Suppl 1:30A–38A.
71. *Crettol S, Deglon JJ, Besson J, Croquette-Krokhar M, Gotthuey I, Hamming R, Monnat M, Huttemann H, Baumann P, Eap CB.* Metadone enantiomer plasma levels, CYP2B6, CYP2C19, and CYP2C9 genotypes, and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Dec;78(6):593–604.
72. *D'Andrea G, D'Ambrosio R.L., Di Perna P.* et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. // *Blood.* — 2005. — V. 105 (2), Jan 15. — P. 645–649.
73. *de Grooth GJ, Zerbe KE, Huang SP, Tsuchihashi Z, Kirchgessner T, Belder R, Vishnupad P, Hu B, Klerks AH, Zwinderman AH, Jukema JW, Sacks FM, Kastelein JJ, Kuivenhoen JA.* The cholesterol ester transfer protein (CETP) TaqIB polymorphism in the cholesterol and recurrent events study: no interaction with the response to pravastatin therapy and no effects on cardiovascular outcome: a prospective analysis of the CETP TaqIB polymorphism on cardiovascular outcome and interaction with cholesterol-lowering therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Mar 3;43(5):854–7.
74. *Derriex T, Blanco JG, Krynetski EY, Vanin EF, Roussel MF, Relling MV.* Differing contribution of thiopurine methyltransferase to mercaptopurine versus thioguanine effects in human leukemic cells. *Cancer Res* 2001;61:5810–6.
75. *Duzhak T, Mitrofanov D, Ostashevskii V, Gukina N, Chasovnikova O, Posukh O, Osipova L, Lyakhovich VV.* Genetic polymorphisms of CYP2D6, CYP1A1, GSTM1 and p53 genes in a unique Siberian population of Tundra Nentsi. *Pharmacogenetics.* 2000 Aug;10(6):531–7.
76. *Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.I.* et al. Aspirin-Resistant Thromboxane Biosynthesis and the Risk of Myocardial Infarction, Stroke, or Cardiovascular Death in Patients at High Risk for Cardiovascular Events. *Circulation* 2002;105:1650–1655.
77. *Evans WE, McLeod HL.* Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med.* 2003 Feb 6;348(6):538–49.
78. *Fontana P., Gaussem P., Aiach M.* et al. P2Y12 H2 Haplotype Is Associated With Peripheral Arterial Disease. *Circulation* 2003;108:2971–2973.
79. *Fuech FW.* Education in pharmacogenomics: closing the gap between possibility and reality. <http://www.fda.gov/cder/genomics/presentations.htm>.
80. *Fux R, Morike K, Prohmer AM, Delabar U, Schwab M, Schaeffeler E, Lorenz G, Gleiter CH, Eichelbaum M, Kicisto KT.* Impact of CYP2D6 genotype on adverse effects during treatment with metoprolol: a prospective clinical study. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Oct;78(4):378–87.
81. *Harrington D.J., Underwood S., Morse C.* et al. Pharmacodynamic resistance to warfarin associated with a Val66Met substitution in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1. // *Thromb. Haemost.* — 2005. — V. 93, N. 1. — P. 23–26.
82. *Halberg P, Karlsson J, Kurland L, Lind L, Kahan T, Malmqvist K, Ohman KP, Nyström F, Melhus H.* The CYP2C9 genotype predicts the blood pressure response to irbesartan: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHLA) trial. *J Hypertens.* 2002 Oct;20(10):2089–93.
83. *Halushka M.K., Walker L.P., Halushka P.V.* Genetic variation in cyclooxygenase 1: Effects on response to aspirin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2003;73.
84. *Heller S, Linkart A, Jindra A, Jachymova M, Horky K, Peleska J, Hlubocka Z, Ummova V, Aschermann M.* Association of -344/T/C aldoterone synthase polymorphism (CYP11B2) with left ventricular structure and humoral parameters in young normotensive men. *Blood Press.* 2004;13(3):158–63.
85. *Holt R.J., Freytes C.O.* Familial warfarin resistance. // *Drug Intell. Clin. Pharm.* — 1983. — V. 17, N. 4. — P. 281–283.
86. *Honda M, Nozawa T, Igarashi N, Inoue H, Arakawa R, Ogura Y, Okabe H, Taguchi M, Hashimoto Y.* Effect of CYP2D6\*10 on the Pharmacokinetics of R- and S-Carvedilol in Healthy Japanese Volunteers. *Biol. Pharm. Bull.* 28(8) 1476–1479 (2005).
87. *Hong X, Zhang S, Mao G, Jiang S, Zhang Y, Yu Y, Tang G, Xing H, Xu X.* CYP2C9\*3 allelic variant is associated with metabolism of irbesartan in Chinese population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005 Nov;61(9):627–34.
88. *Huang SM.* Effect of pharmacogenetics and drug-drug interactions on exposure-response: what needs to be done. <http://www.fda.gov/cder/genomics/presentations.htm>.

89. *Huang J, Chuang SK, Cheng CL, Lai ML.* Pharmacokinetics of metoprolol enantiomers in Chinese subjects of major CYP2D6 genotypes. *Clin Pharmacol Ther.* 1999 Apr;65(4):402–7.
90. *Huang CW, Lai ML, Lin MS, Lee HL, Huang JD.* Dose-response relationships of propranolol in Chinese subjects with different CYP2D6 genotypes. *J Chin Med Assoc.* 2003 Jan;66(1):57–62.
91. *Hughes HB, Biehl JP, Jones AP, et al.* Metabolism of isoniazid in man as related to the occurrence of peripheral neuritis. *Am Rev Tuberc* 1954;70:266–273.
92. *Gaborkitch EA, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, Brockmoller J, Frotzschl R, Kopke K, Gerloff T, Chemoz JN, Roots I.* Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003 Aug;59(4):303–12.
93. *Gardiner SJ, Beggs EJ.* Pharmacogenetic testing for drug metabolizing enzymes: is it happening in practice? *Pharmacogenet Genomics.* 2005 May;15(5):365–9.
94. *Garcia-Martin E, Martinez C, Tabares B, Frias J, Agundez JA.* Interindividual variability in ibuprofen pharmacokinetics is related to interaction of cytochrome P450 2C8 and 2C9 amino acid polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:119–127.
95. *Geisel J, Kivistö KT, Griese EU, Eichelbaum M.* The efficacy of simvastatin is not influenced by CYP2D6 polymorphism. *Clin Pharmacol Ther.* 2002 Nov;72(5):595–6.
96. *Giessmann T, Modess C, Hecker U, Zschiesche M, Dazert P, Kunert-Keil C, Warzok R, Engel G, Weitschies W, Cascorbi I, Kroemer HK, Siegmund W.* CYP2D6 genotype and induction of intestinal drug transporters by rifampin predict presystemic clearance of carvedilol in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 Mar;75(3):213–22.
97. *Goodman & Gilman's.* The Pharmacological basis of therapeutics. Ninth Edition. McGraw-Hill. New York. 2002.
98. *Greenwood D, Veldhuisen DJ, Cuthbert R, Ball S.G., Hall A.S., Balmforth A.J.* An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Ang389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF sub-study // The European Journal of Heart Failure. — 2003. — № 5. — P. 463–468.
99. *Guein M, Egger P, Le Goff W, Soudant C, Dupuis R, Chapman MJ.* Atorvastatin reduces postprandial accumulation and cholesterol ester transfer protein-mediated remodeling of triglyceride-rich lipoprotein subtypes in type IIb hyperlipidemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Nov;87(11):4991–5000.

100. Guidance for industry. Drug metabolism interaction studies in the drug development process: studies in vitro. FDA. April 1997.
101. Guidance for industry. In vivo drug metabolism / drug interaction studies – study design, data analysis, and recommendations dosing and labeling. FDA. November 1999.
102. Guidance for industry. Pharmacogenomics data submissions. FDA. March 2005.
103. *Gurbel P.A, Blden K.P, Hiatt B.L, et al.* Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation.* 2003;107:2908–2913.
104. *Haas DW, Ribaudo HJ, Kim RB, Tiemey C, Wilkinson GR, Gulick RM, Clifford DB, Hulgán T, Marzolini C, Acosta EP.* Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS.* 2004 Dec 3;18(18):2391–400.
105. *Haas DW, Smeaton LM, Shafer RW, Robbins GK, Morse GD, Labbe L, Wilkinson GR, Clifford DB, D'Aquila RT, De Gruttola V, Pollard RB, Merigan TC, Hirsch MS, George AL Jr, Donahue JP, Kim RB.* Pharmacogenetics of Long-Term Responses to Antiretroviral Regimens Containing Efavirenz and/or Nelfinavir: An Adult AIDS Clinical Trials Group Study. *J Infect Dis.* 2005 Dec 1;192(11):1931–42.
106. *Idle J. R., Mahgoub, A., Lancaster R., Smith R. L.* Hypotensive response to debrisoquine and hydroxylation phenotype. *Life Sci.* 22: 979–984, 1978.
107. *Ieiri I, Kimura M, Irie S, Urae A, Otsubo K, Ishizaki T.* Interaction magnitude, pharmacokinetics and pharmacodynamics of ticlopidine in relation to CYP2C19 genotypic status. *Pharmacogenet Genomics.* 2005 Dec;15(12):851–859.
108. *Isikawa C, Ozaki H, Nakajima T, Ishii T, Kanai S, Anyo S.* A frameshift variant of CYP2C8 was identified in a patient who suffered from rhabdomyolysis after administration of cerivastatin. *J Hum Genet* 2004;49:582–585.
109. *Jack D.B.* One hundred years of aspirin. *Lancet* 1997;350:437–439.
110. *Jo E. Rodgers and J. Herbert Patterson.* Angiotensin II-Receptor Blockers: Clinical Relevance and Therapeutic Role. *Am J Health-Syst Pharm* 58(8):671–683, 2001.
111. *Johnson J.A., Zineh I., Puckett B.J., McGorray S.P., Yarrandi H.N., Pauly D.F.* Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol // Clin. Pharmacol. Ther. — 2003. — № 74(1). — P. 44–52.
112. *Jukema JW, van Booven AJ, Groenemeijer B, Zwinderman AH, Reiber JH, Bruschke AV, Hemmeman JA, Molhoek GP, Bruin T, Jansen H, Gagne E,*



- Hayden MR, Kastelein JJ.* The Asp9 Asn mutation in the lipoprotein lipase gene is associated with increased progression of coronary atherosclerosis. REGRESS Study Group, Interuniversity Cardiology Institute, Utrecht, The Netherlands. Regression Growth Evaluation Strain Study. *Circulation*. 1996 Oct 15;94(8):1913–8.
113. *Kaloe W.* Pharmacogenomics: historical perspective and current status. *Methods Mol Biol*. 2005;311:3–16.
114. *Kajinami K, Brousseau ME, Nartsupha C, Ordovas JM, Schaefer EJ.* ATP binding cassette transporter G5 and G8 genotypes and plasma lipoprotein levels before and after treatment with atorvastatin. *J Lipid Res*. 2004 Apr;45(4):653–6.
115. *Kajinami K, Brousseau ME, Ordovas JM, Schaefer EJ.* CYP3A4 genotypes and plasma lipoprotein levels before and after treatment with atorvastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2004 Jan 1;93(1):104–7.
116. *Kajinami K, Brousseau ME, Ordovas JM, Schaefer EJ.* Polymorphisms in the multidrug resistance-1 (MDR1) gene influence the response to atorvastatin treatment in a gender-specific manner. *Am J Cardiol*. 2004 Apr 15;93(8):1046–50.
117. *Kajinami K, Brousseau ME, Ordovas JM, Schaefer EJ.* Interactions between common genetic polymorphisms in ABCG5/G8 and CYP7A1 on LDL cholesterol-lowering response to atorvastatin. *Atherosclerosis*. 2004 Aug;175(2):287–93.
118. *Kajinami K, Takekoshi N, Brousseau ME, Schaefer EJ.* Pharmacogenetics of HMG-CoA reductase inhibitors: exploring the potential for genotype-based individualization of coronary heart disease management. *Atherosclerosis*. 2004 Dec;177(2):219–34.
119. *Kastrati A, Schomig M, Seifarth et al.* P1A Polymorphism of Platelet Glycoprotein IIIa and Risk a Restenosis After Coronary Stent Placement. *Circulation* 1999;99:1005–1010.
120. *Kerstens PJS, Stolk JN, DeAbreu RA, Lamboy LH, Van de Putte LBA, Boerbooms A.* Azathioprine related bone marrow toxicity and low activities of purine enzymes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:142–5.
121. *Kewal J.* *Personalized Medicine* // Current Opinion in Molecular Therapeutics. Basel: Current Drugs. 2002. Vol. 4 (6). P. 548–558 <http://www.genomica.net/FARMACI/Genaisance.htm>.
122. *Kirchheiner J, Heesch C, Bauer S, Meisel C, Seifinger A, Goldammer M, Tzvetkov M, Meineke I, Roots I, Brockmoller J.* Impact of the ultrarapid metabolizer genotype of cytochrome P450 2D6 on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 Oct;76(4):302–12.
123. *Kirchheiner J, Fuhr U, Brockmoller J.* Pharmacogenetics-based therapeutic recommendations—ready for clinical practice? *Nat Rev Drug Discov*. 2005 Aug;4(8):639–47.
124. *Kirchheiner J, Kudlicz D, Meisel C, Bauer S, Meineke I, Roots I, Brockmoller J.* Influence of CYP2C9 polymorphisms on the pharmacokinetics and cholesterol-lowering activity of (–)-3S,5R-fluvastatin and (+)-3R,5S-fluvastatin in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74.
125. *Kirchheiner J, Meineke I, Muller G, Bauer S, Rohde W, Meisel C, Roots I, Brockmoller J.* Influence of CYP2C9 and CYP2D6 polymorphisms on the pharmacokinetics of nateglinide in genotyped healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(4):267–78.
126. *Kirchheiner J, Stormer E, Meisel C, Steinbach N, Roots I, Brockmoller J.* Influence of CYP2C9 genetic polymorphisms on pharmacokinetics of celecoxib and its metabolites *Pharmacogenetics* 2003;13:473–480.
127. *Kickler T, Douglas J.C., Souwau K. et al.* Platelet GP IIIa P1A Polymorphisms Display Different Sensitivities to Agonists. *Circulation* 2000;101:1013–1018.
128. *Koski A, Sistonen J, Ojantupa I, Gergov M, Vuori E, Sejanila A.* CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and amitriptyline metabolite ratios in a series of medicolegal autopsies. *Forensic Sci Int*. 2005 Jul 14.
129. *Kohnke H, Sorlin K, Granath G, Wadelius M.* Warfarin dose related to apolipoprotein E (APOE) genotype. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2005. — Jun 11.
130. *Koytchev R, Alken RG, Vlahov V, Kirkov V, Kaneva R, Thyroff-Friesinger U, Rehak E.* Influence of the cytochrome P4502D6\*4 allele on the pharmacokinetics of controlled-release metoprolol. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998 Aug;54(6):469–74.
131. *Krynetski EY, Evans WE.* Genetic polymorphisms of thiopurine S-methyltransferase: molecular mechanisms and clinical importance. *Pharmacology* 2000;61:136–46.
132. *Kurland L, Melhus H, Karlsson J, Kahan T, Malmqvist K, Ohman P, Nystrom F, Hagg A, Lind L.* Aldosterone synthase (CYP11B2) -344 C/T polymorphism is related to antihypertensive response: result from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial. *Am J Hypertens*. 2002 May;15(5):389–93.
133. *Kurland L, Liljedahl U, Karlsson J, Kahan T, Malmqvist K, Melhus H, Syvanen A, Lind L.* Angiotensinogen gene polymorphisms: relationship to blood pressure response to antihypertensive treatment. *AJH* 2004; 17:8–13



134. *Kurland L, Melhus H, Karlsson J, Kahlan T, Mahngqvist K, Ohman P, Nyström F, Hagg A, Lind L.* Polymorphisms in the angiotensinogen and angiotensin II type 1 receptor gene are related to change in left ventricular mass during antihypertensive treatment: results from the Swedish Inbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial. *J Hypertens.* 2002 Apr;20(4):657–63.
135. *Kurland L, Melhus H, Karlsson J, Kahlan T, Mahngqvist K, Ohman P, Nyström F, Hagg A, Lind L.* Angiotensin converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type 1 antagonist treatment in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2001 Oct;19(10):1783–7.
136. *Lau W.C., Gurbel P.A., Watkins P.B.* et al. Contribution of Hepatic Cytochrome P450 3A4 Metabolic Activity to the Phenomenon of Clopidogrel Resistance. *Circulation.* 2004; 109:166–171.
137. *Lau W.C., Waskell L.A., Watkins P.B., et al.* Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug–drug interaction. *Circulation* 2003;107:32–37.
138. *Lee CR, Pieper JA, Frye RF, Hinderliter AL, Blaisdel JA, Goldstein JA.* Differences in flurbiprofen pharmacokinetics between CYP2C9\*1/\*1, \*1/\*2, and \*1/\*3 genotypes *Eur J Clin Pharmacol* 2003;58:791–794.
139. *Lee, Pieper, Hinderliter, Blaisdel, Goldstein.* Evaluation of cytochrome P4502C9 metabolic activity with tolbutamide in CYP2C9\*1 heterozygotes. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:562–71.
140. *Lee CR, Pieper JA, Hinderliter AL, Blaisdel JA, Goldstein JA.* Losartan and E3174 pharmacokinetics in cytochrome P450 2C9\*1/\*1, \*1/\*2, and \*1/\*3 individuals. *Pharmacotherapy.* 2003 Jun;23(6):720–5
141. *Lindpaintner K.* Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Methods Mol Med.* 2004;108:235–60.
142. *Linzzo G., Angiolillo D.J., Bufjon A., et al.* Enhanced response of blood monocytes to in vitro lipopolysaccharide-challenge in patients with recurrent unstable angina. *Circulation* 2001;103:2236–2241.
143. *Laurence D.R., Bennet P.N.* Clinical pharmacology. — Edinburgh: Churchill, 1987. — P. 506–532.
144. *Maidland-van der Zee AH, Stricker BH, Klungel OH, Kastelein JJ, Hofman A, Witterman JC, Bretelet MM, Leufkens HG, van Duijn CM, de Boer A.* The effectiveness of hydroxy-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) in the elderly is not influenced by apolipoprotein E genotype. *Pharmacogenetics.* 2002 Nov;12(8):647–53.
145. *Marandi T, Dahl ML, Rago L, Kitzet R, Sjogvist F.* Debrisoquine and S-mephenytoin hydroxylation polymorphisms in a Russian population living in Estonia. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;53(3–4):257–60.

146. *Marian AJ, Safavi F, Ferlic L, Dunn JK, Gotto AM, Ballantyne CM.* Interactions between angiotensin-1 converting enzyme insertion/deletion polymorphism and response of plasma lipids and coronary atherosclerosis to treatment with fluvastatin: the lipoprotein and coronary atherosclerosis study. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Jan;35(1):89–95.
147. *Martinez C, Blanco G, Ladero JM, Garcia-Martin E, Taxonera C, Gamito FG.* Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use *Br J Pharmacol* 2004;141:205–208.
148. *Maselli M.A., Lance E.T., Damargu L., et al.* Pharmacodynamic profile of short-term abciximab treatment demonstrates prolonged platelet inhibition with gradual recovery from GP IIb/IIIa receptor binding. *Circulation* 1998;97: 1680–1688.
149. *McLeod HL, Evans WE.* Pharmacogenomics: unlocking the human genome for better drug therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:101–121.
150. *Metabolic Drug Interactions/editors Levy R.H., Thummel K.E., Trager W.F., Hansten P.D., Eichelbaum M.* Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2000. 793 p.
151. *Meyer UA.* Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000;356:1667–1671.
152. *Meunij J, John A, Bauer S, Roots I, Gerloff T.* Evidence for inverse effects of OATP-C (SLC21A6) 5 and 1b haplotypes on pravastatin kinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 May;75(5):415–21.
153. *Mulder AB, van Lijf HJ, Bon MA, van den Bergh FA, Touw DJ, Neef C, Vermees I.* Association of polymorphism in the cytochrome CYP2D6 and the efficacy and tolerability of simvastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2001 Dec;70(6):546–51.
154. *Muller I, Besta F, Schulz C., et al.* Prevalence of clopidogrel nonresponders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost.* 2003;89:783–787.
155. *Murphy GM, Kremer C, Rodriguez HE, Schatzberg AF.* Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry* 2003;160:1830–1835.
156. *Muszkat M., Stein C.M.* Pharmacogenetics and response to beta-adrenergic receptor antagonists in heart failure // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2005. — № 77(3). — P. 123–6.
157. *Naughton MA, Battaglia E, O'Brien S, Walport MJ, Botta M.* Identification of thiopurine methyltransferase polymorphisms cannot predict myelosuppression in systemic lupus erythematosus patients taking azathioprine. *Rheumatology* 1999;38:640–4.

158. Nestel P, Simons L, Barter P, Clifton P, Colquhoun D, Hamilton-Craig I, Sikaris K, Sullivan D. A comparative study of the efficacy of simvastatin and gemfibrozil in combined hyperlipoproteinemia: prediction of response by baseline lipids, apo E genotype, lipoprotein(a) and insulin. *Atherosclerosis*. 1997 Mar 21;129(2):231–9.
159. Niemi M, Schaeffeler E, Lang T, Fromm MF, Neutonen M, Kyriklund C, Backman JT, Kerb R, Schneeb M, Neutonen PJ, Eichelbaum M, Kivistö KT. High plasma pravastatin concentrations are associated with single nucleotide polymorphisms and haplotypes of organic anion transporting polypeptide-C (OATP-C, SLCO1B1). *Pharmacogenetics*. 2004 Jul;14(7):429–40.
160. Nishizato Y, Ieiri I, Suzuki H, Kimura M, Kawabata K, Hirota T, Takane H, Irie S, Kusuhara H, Urasaki Y, Urae A, Higuchi S, Osubo K, Sugiyama Y. Polymorphisms of OATP-C (SLC21A6) and OAT3 (SLC22A8) genes: consequences for pravastatin pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2003 Jun;73(6):554–65.
161. Nordin C, Dahl ML, Eriksson M, Sjöberg S. Is the cholesterol-lowering effect of simvastatin influenced by CYP2D6 polymorphism? *Lancet*. 1997 Jul 5;350(9070):29–30.
162. Nozawa T, Taguchi M, Tahara K, Hashimoto Y, Igarashi N, Nonomura M, Kato BI, Igawa A, Inoue H. Influence of CYP2D6 Genotype on Metoprolol Plasma Concentration and beta-Adrenergic Inhibition During Long-Term Treatment: A Comparison With Bisoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005 Nov;46(5):713–720.
163. O'Reilly R.A., Pool J.G., Aggeler P.M. Hereditary resistance to coumarin anticoagulant drugs in man and rat. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1968. — V. 151 (2), Jul 31. — P. 913–931.
164. Ojala JP, Hele E, Ehnholm C, Aalto-Setälä K, Kontula KK, Tikkanen MJ. Effect of apolipoprotein E polymorphism and XbaI polymorphism of apolipoprotein B on response to lovastatin treatment in familial and non-familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med*. 1991 Nov;230(5):397–405.
165. Ordoñas JM, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, Rodriguez C, Park JS, Cole T, Schaefer EJ. Effect of apolipoprotein E and A-IV phenotypes on the low density lipoprotein response to HMG CoA reductase inhibitor therapy. *Atherosclerosis*. 1995 Mar;113(2):157–66.
166. Ortlepp JR, Hamrath P, Meuwissen V, Kiel G, Borggreffe M, Hoffmann R. Variants of the CYP11B2 gene predict response to therapy with candesartan. *Eur J Pharmacol*. 2002 Jun 7;445(1–2):151–2.
167. Page C, Curtis M, Sutter M, Walker M, Hoffman B. *Pharmacology*. Edinburgh. Mosby. 2002.
168. Pearson T.A, Blair S.N., Daniels S.R., et al. AHA guidelines for pri-

- mary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation* 2002; 106:388–391.
169. Pedro-Bolet J, Schaefer EJ, Bakker-Arkema RG, Black DM, Stein EM, Corella D, Ordoñas JM. Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner. *Atherosclerosis*. 2001 Sep;158(1):183–93.
170. Pelz HJ., Rost S., Hueneberg M. et al. The genetic basis of resistance to anticoagulants in rodents. // *Genetics*. — 2005. — May 6.
171. Perini J, Vianna-Jorge R, Suarez-Kurtz G. Influence of CYP2C9 genotypes on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of piroxicam in Brazilians. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 403–414.
172. Peters RJ.G., Mehta S.R., Fox K.A.A., et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Observations from the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108:1682–1687.
173. *Pharmacogenomics* / edited by Rothstein M.A. Willy-liss. New Jersey. 2003. 368 p.
174. Pullar T, Hunter JA, Capell HA. Effect of acetylator phenotype on efficacy and toxicity of sulphasalazine in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1985;44:831–7.
175. Rau T, Wohleben G, Wuttke H, Thuermer N, Lunkenheimer J, Lanczik M, et al. CYP2D6 genotype: impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants-a pilot study. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:386–93.
176. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Pharmacology*. Edinburgh. — 2003.
177. Redon J, Luque-Otero M, Martell N, Chaves EJ, POLPRI Investigators. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: relationship with blood pressure and microalbuminuria in telmisartan-treated hypertensive patients. *Pharmacogenomics J*. 2005;5(1):14–20.
178. Reisma HP, Heijden JF, Groot AP, Rosendaal FR, Buller HR. A C1173T Dimorphism in the VKORC1 Gene Determines Coumarin Sensitivity and Bleeding Risk. // *PLoS Medicine*. — 2006. — V. 2 (10). — P. 996–998.
179. Rieder MJ., Reiner A.P., Gage B.F. et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — V. 352 (22), Jun 2. — P. 2285–2293.
180. Rost S., Fregin A., Iwaskevicius V. et al. Mutations in VKORC1 cause

warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. // *Nature*. — 2004. — V. 427, N. 6974 (Feb 5). — P. 537–541.

181. *Ruano G, Messer C, Dain B*. Variability in the ABCA1 but not HMG-CoA reductase predicts low-density lipoprotein lowering effects of statins. In: Presented at the 52nd Scientific Sessions of American College of Cardiology, 2003.

182. *Saxena, R.; Shaw, G. L.; Relling, M. V.; Frame, J. N.; Moir, D. T.; Evans, W. E.; Caporaso, N.; Weiffenbach, B.* : Identification of a new variant CYP2D6 allele with a single base deletion in exon 3 and its association with the poor metabolizer phenotype. *Hum. Molec. Genet.* 3: 923–926, 1994.

183. *Sekino K, Kubota T, Okada Y, Yamada Y, Yamamoto K, Horiuchi R, Kimura K, Iga T*. Effect of the single CYP2C9\*3 allele on pharmacokinetics and pharmacodynamics of losartan in healthy Japanese subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003 Nov;59(8–9):589–92

184. *Silber BM* in «*Pharmacogenomics*», Ed. *Kalow W., Meyer U., Tyndale R.F.* New York, NY, USA: Marcel Dekker, 2001.

185. *Sim SC, Risinger C, Dahl ML, Akilla E, Christensen M, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M*. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 Jan;79(1):103–113.

186. *Shaw AA, Ziemiak J, Liu S, Chervenick SA, Rackley RG*. Pharmacokinetic disposition of nebirolol in extensive and poor CYP2D6 metabolizers. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Mar;77(2).

187. *Sofowora G.G., Dishy V., Muskat M., Xie H.G., Kim R.B., Harris P.A., Prasad H.C., Byrne D.W., Nair U.B., Wood A.J., Stein C.M.* A common beta1-adrenergic receptor polymorphism (Arg389Gly) affects blood pressure response to beta-blockade // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2003. — № 73(4). — P. 366–371.

188. *Sookoian S, Castano G, Garcia SI, Viudez P, Gonzalez C, Pirolo CJ*. A166C angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism may predict hemodynamic response to losartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol.* 2005 Mar;100(3):636–42.

189. *Spiering W, Kroon AA, Fuss-Lejeune MJ, de Leeuw PW*. Genetic contribution to the acute effects of angiotensin II type 1 receptor blockade. *J Hypertens.* 2005 Apr;23(4):753–8.

190. *Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. III, et al.* Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction for Events During Observation. *JAMA* 2002;288:2411–2420.

191. *Stephen D.W., Elliott M.A.* Clopidogrel Resistance: A New Chapter in

a Fast-Moving Story. *Circulation* 2004;109:3064–3067.

192. *Stolk JN, Boerbooms AT, De Abreu RA et al.* Reduced thiopurine methyltransferase activity and development of side effects of azathioprine treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1858–66.

193. *Tachibana-Imori R, Tabara Y, Kushiara H, Kohara K, Kawamoto R, Nakura J, Tokunaga K, Kondo I, Sugiyama Y, Miki T*. Effect of genetic polymorphism of OATP–C (SLCO1B1) on lipid-lowering response to HMG-CoA reductase inhibitors. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2004 Oct;19(5):375–80.

194. *Taguchi M, Nozawa T, Igawa A, Inoue H, Takesono C, Tabara K, Hashimoto Y*. Pharmacokinetic variability of routinely administered bisoprolol in middle-aged and elderly Japanese patients. *Biol Pharm Bull.* 2005 May;28(5):876–81.

195. *Tang C, Shou M, Rushmore TH, Mei Q, Sandhu P, Woolf EJ*. In vitro metabolism of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, by allelic variant forms of human liver microsomal cytochrome P450 2C9: correlation with CYP2C9 genotype and in vivo pharmacokinetics *Pharmacogenetics* 2001;11:223–235.

196. *Terra SG, Pauly DF, Lee CR, Patterson JH, Adams KF, Schofield RS, Belgado BS, Hamilton KK, Aranda JM, Hill JA, Varanti HN, Walker JR, Phillips MS, Gelfand CA, Johnson JA*. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/extended release in heart failure. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Mar;77(3):127–37.

197. *Thorn CF, Klein TE, Altman RB*. PharmGKB: The Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base. *Methods Mol Biol.* 2005;311:179–92.

198. *Tucker GT, Housijn JB, Huang SM*. Optimizing drug development: to assess drug metabolism / transporter interaction potential toward a consensus. *Clinical pharmacology and therapeutics.* 2001; v. 70; № 2.

199. *Urano W, Taniguchi A, Yamataka H, Tanaka E, Nakajima H, Matsuda Y*. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene were associated with both the efficacy and toxicity of methotrexate used for the treatment of rheumatoid arthritis, as evidenced by single locus and haplotype analyses. *Pharmacogenetics* 2002;12:183–90.

200. *van Ede AE, Laan REJM, Blom HJ*. The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene—a genetic risk factor for methotrexate-related elevation of liver enzymes in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2001;44:2525–30.

201. *van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, De Abreu RA, van de Putte LB*.



- Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update with focus on mechanisms involved in toxicity. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:277–92.
202. *van Venrooij FV, Stolk RP, Banga JD, Sijmonsma TP, van Tol A, Erkelens DW, Dallinga–The GM; DALI Study Group*. Common cholesterol ester transfer protein gene polymorphisms and the effect of atorvastatin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Apr;26(4):1216–23.
203. *Verstuyft C, Marcelin F, Morand-Joubert L, Lannoy O, Brendel K, Mentre F, Peygaire G, Gerard L, Becquemont L, Abouker JP, ANRS081 Study Group*. Absence of association between MDR1 genetic polymorphisms, indinavir pharmacokinetics and response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2005 Dec 2;19(18):2127–31.
204. *Vianna-Jorge R, Perini JA, Rondinelli E, Suarez-Kurtz G*. CYP2C9 genotypes and the pharmacokinetics of tenoxicam in Brazilians. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 Jul;76(1):18–26.
205. *Von dem Borne A, Decary F*. Nomenclature of platelet specific antigens. *Transfusion* 1990;30:477.
206. *Wang A, Yu BN, Luo CH, Tan ZR, Zhou G, Wang LS, Zhang W, Li Z, Liu J, Zhou HH*. Association of polymorphism in the cytochrome CYP2D6 and the efficacy and tolerability of simvastatin. *Clin Pharmacol Ther*. 2001 Dec;70(6):546–51.
207. *Weber W.W*. Pharmacogenetics. Oxford: Oxford University Press, 1997.
208. *Weiss EJ, Bray P.F., Tayback M.* et al. A Polymorphism of a Platelet Glycoprotein Receptor as an Inherited Risk Factor for Coronary Thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334:1090–1094.
209. *Wedlund PJ*. The CYP2C19 enzyme polymorphism. *Pharmacology* 2000;61:174–83.
210. *Weekers L, Bouhanick B, Hadjadj S, Gallois Y, Roussel R, Pean F, Ankotche A, Chatellier G, Allenc-Gelas F, Lefebvre PJ, Marre M*. Modulation of the Renal Response to ACE Inhibition by ACE Insertion/Deletion Polymorphism During Hyperglycemia in Normotensive, Normoalbuminuric Type 1 Diabetic Patients. *Diabetes*. 2005 Oct;54(10):2961–7.
211. *Weinsilboum R*. Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2003;348:529–537.
212. *Wuttke H, Rau T, Heide R, Bergmann K, Bohm M, Weil J, Werner D, Eschenhagen T*. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Oct;72(4):429–37.
213. *Xie HG, Prasad HC, Kim RB, Stein CM*. CYP2C9 allelic variants: ethnic distribution and functional significance *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54:1257–1270.
214. *Yasar U, Eliasson E, Forslund-Bergengren C, Tybirk G, Gadd M, Sjogvist F, Dahl ML*. The role of CYP2C9 genotype in the metabolism of diclofenac in vivo and in vitro. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001 Dec;57(10):729–35
215. *Yasar U, Forslund-Bergengren C, Tybirk G, Dorado P, Lerena A, Sjogvist F, Eliasson E, Dahl ML*. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:89–98.
216. *You JH, Chan FW, Wong RS, Cheng G*. The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenetics-oriented management of warfarin therapy — a decision analysis. *Thromb Haemost*. 2004 Sep;92(3):590–7.
217. *Yuan HY, Chen JJ, Lee MT, Wang JC, Chen YF, Chang MJ, Lu MJ, Hung CR, Wei CY, Chen CH, Wu JY, Chen YT*. A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity. *Hum Mol Genet*. 2005 Jul 1;14(13):1745–51.
218. *Zhang W, Yu BN, He YJ, Fan L, Li Q, Liu ZQ, Wang A, Liu YL, Tan ZR, Fen-jiang, Huang YF, Zhou HH*. Role of BCRP 421C>A polymorphism on rosuvastatin pharmacokinetics in healthy Chinese males. *Clin Chim Acta*. 2006 May 13.
219. *Zhang Y, Zhong D, Si D, Guo Y, Chen X, Zhou H*. Lornoxicam pharmacokinetics in relation to cytochrome P450 2C9 genotype. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Jan;59(1):14–7.
220. *Zineh I, Beitelshes AL, Gaedigk A, Walker JR, Pauly DF, Eberst K, Leeder JS, Phillips MS, Gelfand CA, Johnson JA*. Pharmacokinetics and CYP2D6 genotypes do not predict metoprolol adverse events or efficacy in hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 Dec;76(6):536–44.





**Рис. 4-3.** Крововызлияния в кожу в области левого коленного сустава у больной Р., возникшие на 5-й день приёма варфарина в дозе 5 мг/сут