

Кукес В.Г., Сычев Д.А., Игнатъев И.В.

Клиническая фармакогенетика и практическое здравоохранение: перспективы интеграции.

Несмотря на достижение медицинской науки и внедрение огромного количества новых лекарственных средств (ЛС), проблемы эффективной и безопасной фармакотерапии сохраняют свою актуальность в настоящее время.

Когда говорят о безопасности фармакотерапии, приводят впечатляющие цифры: только в США, ежегодно регистрируется более 2 миллионов нежелательных лекарственных реакций (НЛР); более 100 тысяч человек умирают по причине НЛР; экономический ущерб от НЛР возрос с 76,6 (1997 год) до 177,4 миллиардов долларов (2001 год) [12]. В тоже время, эффективность фармакотерапии также остается недостаточной. Так, по данным Silber BM, не «отвечают» на фармакотерапию 20-40% больных депрессиями, 20-70% больных язвенной болезнью, 30-75% больных с гиперлипидемиями, 40-75% больных бронхиальной астмой, 50-75% больных сахарным диабетом, 70-100% больных онкологическими заболеваниями, 10-75% больных артериальной гипертензией, 30-60% больных с мигренью, 20-50% больных артрозами, 25-75% больных шизофренией [23].

Очевидно, что одним из путей повышения эффективности и безопасности фармакотерапии является внедрение в клиническую практику технологий т.н. персонализированной (персонифицированной) медицины [1]. В основе этих технологий лежит индивидуальный подход к выбору ЛС и его режима дозирования с учетом факторов, влияющих на фармакологический ответ, которые имеются у конкретного пациента [1, 10, 16]. Известно, что индивидуальный фармакологический ответ зависит от множества подобных факторов, таких как пол, возраст, сопутствующие заболевания, совместно применяемые ЛС, характер питания, вредные привычки и т.д. Однако, 50% неблагоприятных фармакологических ответов (развитие НЛР или недостаточная эффективность) зависят от генетических особенностей пациента [10].

Предмет и задачи клинической фармакогенетики

Итак, клиническая фармакогенетика представляет собой раздел клинической фармакологии, изучающий генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ. Эти генетические особенности, как правило, представляют собой полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике лекарственных средств (ЛС) (рисунок 1) [20]. 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 (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19) и ферментов II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансферазы, УДФ-глюкуронилтрансферазы, тиопуринметилтрансферазы, глутатион SH-S-трансферазы и т.д.). В последние годы начато изучение влияния на фармакокинетику ЛС полиморфизма генов т.н. транспортеров ЛС: транспортеров органических анионов (OATP-C, OAT-1, OAT-3), транспортеров органических катионов (OCT-1) и гликопротеина-Р (MDR1) [2]. Ко второй группе отнесены гены, кодирующие «молекулы-мишени» ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы) и гены, продукты которых вовлечены в патогенетические процессы [27]. Именно выявление конкретных аллельных вариантов этих генов и является сутью фармакогенетических тестов. Очевидно, что применение таких тестов позволит заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС, а, следовательно, индивидуализировано подойти к выбору ЛС и его режима дозирования, а, в некоторых случаях и тактику ведения пациентов [3, 5, 6, 10, 16, 19].

Требования к фармакогенетическому тесту для внедрения в клиническую практику.

По нашему мнению, фармакогенетический тест может считаться пригодным для клинической практики при следующих условиях:

Наличие выраженной ассоциации между выявляемым аллелем того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом (развитие НЛР или недостаточная эффективность).

Выявляемый (как правило минорный) аллель должен встречаться 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.

Внедрению фармакогенетического теста в клиническую практику всегда предшествует серия клинико-фармакогенетических исследований.

Как проводятся клинико-фармакогенетические исследования?

Сначала необходимо найти и доказать наличие ассоциации между носительством конкретного аллельного варианта того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом на определенное ЛС (развитие НЛР или недостаточная эффективность) [18]. В таблицах 1, 2 и 3 приводятся обнаруженные к настоящему времени ассоциации между носительством аллельных вариантов генов, кодирующих I и II фазы биотрансформации, транспортеры и неблагоприятными фармакологическими ответами.

При изучении полиморфизма генов ферментов биотрансформации и транспортеров ЛС, проводят определение концентрации ЛС в группах лиц, разделенных 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 транспортера, полиморфизм гена которого изучается. На первом этапе в клинические испытания (КИ) включают небольшое количество здоровых добровольцев (12-30 человек), а ЛС применяется однократно, при этом анализируются не только фармакокинетические параметры, но и, если это возможно, фармакодинамические эффекты (например, АД – для антигипертензивных ЛС, уровень глюкозы в крови – для пероральных гипогликемических ЛС и т.д.). Однако в случаях, 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 фармакокинетических 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 несет. В последующем, проводятся КИ, также с участием здоровых добровольцев, при этом ЛС применяется длительно. В этих КИ, как правило, изучается равновесная концентрация ЛС, регистрируются фармакодинамические эффекты в т.ч. и НЛР. После этого проводятся КИ с участием пациентов. Они также делятся в зависимости от носительства аллельных вариантов того или иного гена и получают ЛС в течение длительного времени. При этом иногда проводятся фармакокинетические исследования ЛС, как правило, укороченные (до 4-6 часов), однако чаще ограничиваются определением равновесной концентрации ЛС. В данных КИ, наряду с НЛР, изучается 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 при однократном и длительном применении. В этих КИ участвует также небольшое количество испытуемых. При изучении полиморфизма генов, продукты которых вовлечены в патогенетические пути

заболеваний, в КИ включают обычно только пациентов, страдающих данными заболеваниями.

Подобные рода КИ 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 проводилось в Германии. Wootke и соавт. (2002) опросив 1200 немецких врачей, изучили генотип CYP2D6 у 26 пациентов с серьезными нежелательными реакциями метопролола (коллапс, асистолия, выраженная брадикардия, А-V блокады III степени) 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 серьезные НЛР при применении метопролола [28]. 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 КИ. Этот подход можно назвать фармакогенетикой с позиций доказательной медицины. Лишь небольшое количество подобных ассоциаций подтверждено в мультицентровых исследованиях. Кроме того, не секрет, что большинство проводимых в настоящее время мультицентровых КИ 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 КИ финансируются крупными фармацевтическими компаниями, при этом нет гарантий, что данные по найденным ассоциациям всегда публикуются.

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

Следует отметить, что основные принципы проведения фармакогенетических исследований изложены в специальных рекомендациях FDA, принятых в марте 2005 [15].

Проблемы фармакогенетических тестов на пути к клинической практике

Следует отметить, что к настоящему времени для большого числа аллельных вариантов различных генов данные по подобным ассоциациям, полученные в КИ, противоречивы или они получены только в единичных КИ. Так, в настоящее время проведено 8 КИ, в которых изучалось влияние аллельного варианта C3435T гена MDR1, кодирующего гликопротеин-P, на фармакокинетику дигоксина. В 5 исследованиях показано, что уровень дигоксина в плазме крови выше у лиц с ТТ генотипом, в 2 КИ- у лиц с СС генотипом, и в 1 исследовании не найдено ассоциации между носительством аллельного варианта C3435T и уровнем дигоксина в плазме крови [8]. Исключение составляют несколько генов ферментов биотрансформации, для которых фармакогенетические тесты уже разработаны и внедрены в клиническую практику (таблица 4). Кроме того, не все ассоциации между носительством аллельного варианта того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом проверены в мультицентровых КИ. Этому есть объективные причины, такие как незаинтересованность фирм-спонсоров в подобных исследованиях или умышленное утаивание результатов. Такие исследования скорее являются исключением, чем правилом. Например, в 2001 г. компания «Genaissance» начала исследование STRENGTH, целью которого являлось изучение влияния генетических особенностей пациентов на

эффективность и безопасность статинов, что позволяет выбирать наиболее эффективный и безопасный препарат для каждого больного с учетом его генотипа [17].

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%. При этом, в связи с тем, что носительство «медленных» аллельных вариантов гена TPMT ассоциируется с серьезными поражениями костного мозга при применении 6-меркаптопурина, выявление подобных генетических особенностей пациентов используется для индивидуализированного выбора режима дозирования данного ЛС, что значительно повышает безопасность проводимой терапии [27]. 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, высокая. В тоже время, внедрение того же фармакогенетического теста будет менее актуальным, если частота выявляемого аллельного варианта в этнических группах, проживающих на данной территории, наоборот низкая. Например, частота «медленных» аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, носительство которых ассоциируется с высоким риском кровотечением при приеме варфарина, в европейских этнических группах составляет 11% и 7%, а в азиатских 0,1% и 3% соответственно [29]. Из этого следует, что перед внедрением в клиническую практику фармакогенетического теста в определенном регионе необходимо изучить частоту выявляемого аллельного варианта в этнических группах, проживающих в нем. Подобные исследования активно проводятся в различных странах и, на наш взгляд, особенно актуальны для многонациональных государств, таких как Россия. Так, в Воронеже проведено исследование частоты аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома P-450 и гликопротеина-P в этнической группе русских [13]. Нами изучалась частота «медленных» аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 в этнических группах Чукотского АО, а именно у чукчей, эвенков и русских. Оказалось, что частота «медленных» аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 у чукчей составляет 3% и 9%, эвенков- 3% и 7% и у русских- 7,4% и 6,6%, соответственно.

Важными характеристиками фармакогенетического теста являются значения чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительного (PPV) и отрицательного результата (NPV). 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 [22]. Значения PPV и NPV некоторых фармакогенетических тестов представлены в таблице 5.

Тактика применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетических тестов разработаны только для тех тестов, которые уже применяются в клинической практике (таблица 4). Наиболее хорошо разработана тактика индивидуализации терапии варфарином с учетом результатов генотипирования по CYP2C9. Так, на рисунке 2 представлена модель выбора начальной дозы варфарина в зависимости от генотипа CYP2C9, а также возраста и наличия сахарного диабета.

Экономические последствия внедрения фармакогенетических тестов в клиническую практику, в большинстве случаев рассчитаны лишь теоретически. Так, по подсчетам, сделанным в США, выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2C19 для прогнозирования антисекреторного эффекта ингибиторов протонного насоса и выбора их режима дозирования, может сохранить примерно 5000 долларов на каждые 100

протестированных пациентов из азиатских этнических групп [26]. Только для двух фармакогенетических тестов продемонстрировано, что их применение приводит к снижению затрат на лечение. Это тесты, в которых выявляются «медленные» аллельные варианты гена CYP2C9 для прогнозирования кровотечений при применении варфарина и «медленные» аллельные варианты, а также функциональных аллелей гена CYP2D6 для прогнозирования НЛР и эффективности трициклических антидепрессантов [30]. Так, при сравнении стоимости лечения варфарином с использованием выявления «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 течении 1 года [9].

Таким образом, существование ряда пока неразрешенных проблем связанных с фармакогенетикой является причиной того, что фармакогенетические тесты в клинической практике применяются крайне редко [18]. По данным Gardiner SJ, Begg EJ. (2005) в Австралии и Новой Зеландии за 1 год проводится не больше 1000 тестов. При этом наиболее часто используются определение аллельных вариантов генов TPMT (400 тестов в год) и BCHE (250 тестов в год). А определение «медленных» аллельных вариантов генов CYP2D6 и NAT2 за исследуемый год не применялись ни разу [14]. В России фармакогенетические тесты в клинической практике также редко используются. Их иногда выполняют 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 проводиться подобные исследования, результаты которых должны использовать клиницисты для персонализированного подхода к выбору ЛС и его режима дозирования [4]. Однако, в приказе нет указаний на то какие именно фармакогенетические тесты должны быть использованы и как они должны интерпретироваться. Кроме того, не указана техническая база подобной лаборатории (примерный перечень оборудования и расходных материалов). Поэтому пока, указанный приказ носит лишь декларативный характер.

Серьезным препятствием к внедрению фармакогенетических тестов в клиническую практику является низкий уровень знаний в области клинической фармакогенетики у врачей и организаторов здравоохранения. Профессор Felix W. Fruech, являющийся директором Офиса геномики в клинической фармакологии и биоинформатики FDA, утверждает, что фармакогенетике уделяется недостаточное внимание как в рамках додипломного, так и последипломного образования [11]. По результатам специальной программы по изучению додипломного преподавания фармакогенетики, организованной FDA, было отмечено следующее:

чаще всего основы фармакогенетики преподают на 2 курсе в рамках курса фармакологии; лишь в некоторых медицинских вузах на старших курсах имеется электив по клинической фармакогенетики;

приоритетным является изучение аллельных вариантов генов изоферментов цитохрома P-450 (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19) и аллельных вариантов, используемые для индивидуализации фармакотерапии в онкологии (TPMT, DPDG);

недостаточно учебников и учебных пособий по клинической фармакогенетики;

имеется много медицинских вузов, в которых фармакогенетика вообще не преподается [11].

В качестве идеала, Felix W. Fruech приводит систему додипломного преподавания в Израиле, где основы фармакогенетики преподают в рамках курса фармакологии в течении 4 часов, а на старших курсах имеется электив по клинической фармакогенетики [11]. В медицинских вузах России фармакогенетике также уделяется недостаточно внимания. 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 [7]. Что касается 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» [5, 6].

Заключение

За последние несколько десятков лет фармакогенетика достигла серьезных успехов. Количество фармакогенетических исследований растет как снежный ком. В сети Internet даже существует постоянно обновляемый ресурс, на котором собраны результаты всех проведенных фармакогенетических исследований: www.pharmgkb.org [24]. И в настоящее время уже нет никаких сомнений в том, что внедрение фармакогенетических тестов в клиническую практику, является реальным путем к персонализированной медицине, и, как следствие повышение эффективности и безопасности фармакотерапии [18]. Уже разработан ряд фармакогенетических тестов, кроме того активно ведется разработка 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 стремительными. Предстоит еще решить ряд проблем, для того чтобы клиническая фармакогенетика стала прикладной наукой, а фармакогенетические тесты стали бы рутинными исследованиями в повседневной клинической практике.



Рисунок 1. Ответ на ЛС зависит от фармакокинетики и фармакодинамики. Полиморфизмы генов ферментов биотрансформации и транспортеров ЛС могут влиять на фармакокинетику, в то время, как полиморфизмы генов белков-мишеней ЛС и белков, участвующих в патогенетических путях заболеваний, могут влиять на фармакодинамику.

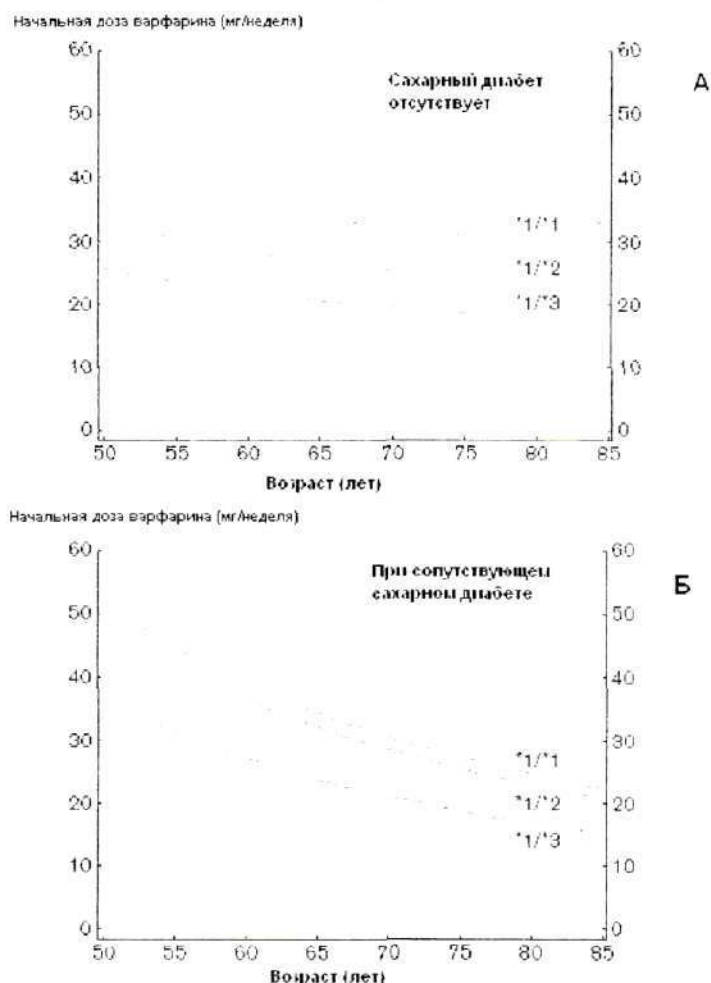


Рисунок 2. Номограммы выбора начальной дозы варфарина (мг/неделя) в зависимости от генотипа CYP2C9, возраста и наличия сахарного диабета (А- для больных без сахарного диабета, Б- для больных с сопутствующим сахарным диабетом).

Литература

- Бочков Н.П. Генетические подходы к оценке безопасности и эффективности лекарственных средств. Клинические исследования лекарственных средств в России 2002; 2: 4-6.
- Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.: Реафарм, 2004, с. 113-120.
- Ляхович В.В., Вавилин В.А., Гришанова А.Ю., Макарова С.И., Коваленко С.П. Фармакогенетика и современная медицина. Вестник РАМН 2004; 10: 40-45.
- Приказ Минздрава РФ от 22 октября 2003 г. N 494 "О совершенствовании деятельности врачей - клинических фармакологов".
http://www.pharmvestnik.ru/issues/0320/documents/0320_17.html
- Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. – М.: МИА, 2004. – 303 с.
- Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика. В кн. Клиническая фармакология под ред. Кукеса В.Г. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004, с. 154-167.
- 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.
- Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Раменская Г.В., Колхир С.В., Кукес В.Г. Значение полиморфизма гена MDR1, кодирующего гликопротеин-P, для индивидуализации фармакотерапии. Клиническая фармакология и терапия 2005; 1: 92-96.

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.

Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med*. 2003 Feb 6;348(6):538-49.

Fruech FW. Education in pharmacogenomics: closing the gap between possibility and reality. <http://www.fda.gov/cder/genomics/presentations.htm>.

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>.

Gaikovitch EA, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, Brockmoller J, Frotschl R, Kopke K, Gerloff T, Chernov 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.

Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetic testing for drug metabolizing enzymes: is it happening in practice? *Pharmacogenet Genomics*. 2005 May;15(5):365-9.

Guidance for industry. Pharmacogenomics data submissions. FDA. March 2005.

Kalow W. Pharmacogenomics: historical perspective and current status. *Methods Mol Biol*. 2005;311:3-16.

Kewal J. Personalized Medicine // Current Opinion in Molecular Therapeutics. Basel: Current Drugs. 2002. Vol. 4 (6). P. 548–558 <http://www.genomica.net/FARMACI/Genaissance.htm>.

Kirchheiner J, Fuhr U, Brockmoller J. Pharmacogenetics-based therapeutic recommendations--ready for clinical practice? *Nat Rev Drug Discov*. 2005 Aug;4(8):639-47.

Lindpaintner K. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Methods Mol Med*. 2004;108:235-60.

McLeod HL, Evans WE. Pharmacogenomics: unlocking the human genome for better drug therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:101-121.

Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000;356:1667-1671.

Pharmacogenomics/ edited by Rothstein M.A. Wiley-liss. New Jersey. 2003. 368 p.

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

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

Weber W.W. Pharmacogenetics. Oxford: Oxford University Press, 1997.

Wedlund PJ. The CYP2C19 enzyme polymorphism. *Pharmacology* 2000;61:174-83.

Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2003;348:529-537.

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.

Xie HG, Prasad HC, Kim RB, Stein CM. CYP2C9 allelic variants: ethnic distribution and functional significance *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54:1257-1270.

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.

Таблица 1

Ассоциации между носительством аллельных вариантов генов, кодирующих I фазу биотрансформации, и неблагоприятными фармакологическими ответами

Ген	Аллельные варианты	Изменение активности фермента	Лекарственные средства	Изменение фармакологического ответа
CYP2D6	«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, гипотония, брадикардия, AV-блокада, асистолия
			Флекаинид	Желудочковые тахикардии
			Пропафенон	Нейротоксичность, бронхоспазм
			Фенформин	Молочнокислый ацидоз
			Пропафенон	Нейротоксичность
			Нортриптилин и другие трициклические антидепрессанты	Гипотония, ажитация, сонливость
			Галоперидол	Экстрапирамидные расстройства
			Дексфенфлурамин ^A	Тошнота, рвота, головная боль
			Симвастатин	Повышение уровня трансаминаз, миалгии
			Пергекселина малеат ^A	Гепатотоксичность
			Прокаинамид	Снижение риска развития волчаночноподобного синдрома
			Трамадол	Недостаточное анальгетическое действие
			Кодеин	Недостаточное анальгетическое действие
	Копии функциональных аллелей CYP2D6*1, CYP2D6*2	Повышение активности изофермента цитохрома P-450 2D6 (CYP2D6)	Миртазапин	Гипотония
			Трициклические антидепрессанты	Отсутствие антидепрессивного действия
			Антидепрессантов из группы ингибиторов обратного захвата серотонина	Отсутствие антидепрессивного действия
			Симвастатин	Отсутствие гиполлипдемического действия

			Ондансетрон	Отсутствие противорвотного действия
CYP2C9	«Медленные» аллельные варианты: CYP2C9*2, CYP2C9*3	Снижение активности изофермента цитохрома P-450 2C9 (CYP2C9)	Непрямые антикоагулянты	Кровотечения
			НПВС	Желудочно-кишечные кровотечения
			Пероральные гипогликемиче- ские ЛС	Гипогликемия
			Лозартан	Ослабление гипотензивного действия
			Ирбесартан	Усиление гипотензивного действия
			Торсемид	Увеличение экскреции калия, натрия, хлора. Угнетение экскреции мочевой кислоты.
CYP2C19	«Медленные» аллельные варианты: CYP2C19*2, CYP2C19*3	Снижение активности изофермента цитохрома P-450 2C19 (CYP2C19)	Ингибиторы протонного насоса	Усиление антисекреторного действия
CYP2B6	«Медленные» аллельные варианты: CYP2B6*5, CYP2B6*6	Снижение активности изофермента цитохрома P-450 2B6 (CYP2B6)	Циклофосфамид	Нефротоксичность
			Метадон ^A	Низкая эффективность у больных с опиатной зависимостью
CYP3A4	«Медленные» аллельные варианты: A290G, CYP3A4*4	Снижение активности изофермента цитохрома P-450 3A4 (CYP3A4)	Аторвастатин, симвастатин	Усиление гиполипидемического действия
CYP3A5	«Медленный» аллельный вариант CYP3A5 *3	Снижение активности изофермента цитохрома P-450 3A5 (CYP3A5)	Фентанил	Инттоксикация при применении фентанила
DPDG	Asp971Ala, Cys24Arg, Arg886His	Снижение активности дигидропири- - мидиндигидр о-геназы (DPDG)	5-фторурацил	Нейротоксичность, кардиотоксичность

BCHE	«Медленные» аллельные варианты: A209G и некоторые другие аллельные варианты	Снижение активности бутрилхолин-эстеразы (BCHE)	Суксаметоний (дитилин)	Длительное апноэ
Примечание: ^A - препарат в России не зарегистрирован				

Таблица 2

Ассоциации между носительством аллельных вариантов генов, кодирующих II фазу биотрансформации, и неблагоприятными фармакологическими ответами

Ген	Аллельные варианты	Изменение активности фермента	Лекарственные средства	Изменение фармакологического ответа
UGT1A1	«Медленные» аллельные варианты: UGT1A1*1B, UGT1A1*28, UGT1A1*60	Снижение активности изофермента глюкуронил-трансферазы 1A1 (UGT1A1)	Иринотекан	Гипербилирубинемия, диспепсия
NAT2	«Медленные» аллельные варианты: NAT2*5, NAT2*6, NAT2*7, NAT2*14 и др. (всего более 20)	Снижение активности ацетилтрансферазы 2 (NAT2)	Изониазид	Полиневриты
			Сульфасалазин	Диспепсия
			Гидралазин	Волчаночноподобный синдром
			Прокаинамид	Волчаночноподобный синдром
TPMT	«Медленные» аллельные варианты: TPMT*2, TPMT*3, TPMT*8	Снижение активности тиопурин-метилтрансферазы (TPMT)	6-меркаптопурин, азатиоприн	Миелотосичность
GSTT1	Нулевые аллели	Снижение активности глутатион-трансферазы GSTT1	Троглитазон	Гепатотосичность
GSTM1	Нулевые аллели	Снижение активности глутатион-трансферазы GSTM1	Троглитазон	Гепатотосичность
			D-пеницилламин	Повышение эффективности терапии ревматоидного артрита

Таблица 3

Ассоциации между носительством аллельных вариантов генов, кодирующих транспортеры лекарственных средств, и неблагоприятными фармакологическими ответами

Ген	Аллельные варианты	Изменение активности транспортера	Лекарственные средства	Изменение фармакологического ответа
MDR1	C3435T, G2677T, G2677A, C1236T	Снижение активности гликопротеина-P	Дигоксин	Гликозидная интоксикация
			Лоперамид	Миоз (сужение зрачка)
			Нортриптиллин	Гипотония
			Циклоспорин	Нефротоксичность, нейротоксичность
			Ингибиторы протонного насоса	Усиление антисекреторного действия
			Антиконвульсанты	Повышение эффективности терапии эпилепсии
			Аторвастатин	Усиление гиполипидемического действия
			Блокаторы медленных кальциевых каналов	Гиперплазия десен
OATP-C	OATP-C*1b, OATP-C*15, T521C, -G11127A	Снижение активности транспортера органических анионов C (OATP-C)	Правастатин, аторвастатин, симвастатин	Ослабление гиполипидемического действия

Таблица 4

Фармакогенетические тесты, использующиеся в клинической практике для индивидуализации фармакотерапии

Лекарственные средства	Показания к применению	Фармакогенетический тест	Тактика
Трастузумаб * (Херцептин)	Рак молочной железы	Выявление экспрессии HER2 в опухоли	При выявлении экспрессии HER2 в опухоли показано применение трастузумаба
6-меркаптопурин*	Лимфобластный и миелобластный лейкозы	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена TPMT	При выявлении гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов показано назначение 6-меркаптопурина в минимальной дозе (50

			мг/м ² /сутки); при выявлении гомозиготного носительства- воздержаться от применения 6- меркаптопурина.
Тиоридазин*	Шизофрения, 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
Атомоксетин * ^А (Страттера)	Синдром гиперактивности и нарушения внимания у детей	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6	При выявлении «медленных» аллельных вариантов: допускается применение атомоксетина только под контролем терапевтического лекарственного мониторинга (концентрация атомоксетина в плазме крови); не допускаются комбинации с пароксетином, флуоксетином, хинидином
Пергекселина малеат ** ^А	Стенокардия напряжения	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6	При выявлении «медленных» аллельных вариантов следует отказаться от применения пергекселина
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/сутки, при выявлении гомозиготного носительства- 1,25 мг/сутки
Сукцинилхолин	Миорелаксация при	Выявление	При выявлении

(дитилин)	проведении оперативных вмешательств	«медленных» аллельных вариантов гена BCHE	«медленных» аллельных вариантов следует отказаться от применения сукцинилхолина
Сульфасалазин	Ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена NAT2	При выявлении «медленных» аллельных вариантов поддерживающая доза сульфасалазина не должна превышать 1,5 г/сутки.

Примечание: *- фармакогенетический тест одобрен FDA

** - фармакогенетический тест применяется только в Австралии и Новой Зеландии

A - препарат в России не зарегистрирован

Таблица 5

Предсказательные ценности положительного и отрицательного результатов некоторых фармакогенетических тестов

Лекарственное средство	Прогнозируемое изменение фармакологичес кого эффекта	Фармакогенетичес кий тест	PPV %	NPV %
Трициклически е антидепрессант ы	Гипотония, ажитация, сонливость	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6	63	80
Варфарин	Кровотечения	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2C9	16	97
D- пеницилламин	Высокая эффективность при ревматоидном артрите	Выявление нулевых аллелей гена GSTM1	30	87
Изониазид	Полневриты	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена NAT2	24	94

Примечание: PPV- предсказательная ценность положительного результата

NPV- предсказательная ценность отрицательного результата