

# Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике

Д. А. Сычев

*Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, отдел клинической фармакогенетики и персонализированной медицины Центра клинической фармакологии ФГБУ «НЦ ЭСМП» Минздрава России, г. Москва*

## Введение

Клиническая фармакогенетика — это раздел клинической фармакологии и клинической генетики, изучающий место и роль генетических факторов в формировании ответа организма человека на лекарственные средства (ЛС): эффективность, неэффективность, развитие неблагоприятных побочных реакций (НПР) [1]. Закономерности, выявляемые фармакогенетикой, позволяют врачу индивидуально подходить к выбору как самих ЛС, так и их доз у каждого конкретного пациента, обеспечивая максимально эффективную и безопасную фармакотерапию [2].

Предметом изучения клинической фармакогенетики выступают особенности генетического аппарата, которые ассоциированы с изменениями фармакологического ответа (генетически детерминированный фармакологический ответ) у пациента. Клиническая фармакогенетика является смежной дисциплиной на стыке клинической фармакологии и клинической генетики [3, 4]. Хотя роль наследственности в формировании индивидуального ответа на ЛС известна давно, понимание механизмов, связывающих генетические особенности пациента с изменением эффективности и безопасности фармакотерапии, стало возможным лишь к настоящему времени, в связи с развитием соответствующих методов молекулярной биологии и реализацией международной программы «Геном человека» [5].

Эти генетические факторы (а по сути, генетические особенности пациента), как правило, представляют собой полиморфные участки генов, продукты которых, так или иначе, участвуют в осуществлении различных фармакокинетических и фармакодинамических процессов [4, 6].

К первой группе относятся гены, кодирующие ферменты биотрансформации и транспортеры, которые осуществляют всасывание, распределение и выведение ЛС из организма. В настоящее время, активно изучается роль генов, контролирующих синтез и работу ферментов биотрансформации лекарственных средств, в частности изоферментов цитохрома P-450 (CYP2 D6, CYP2 C9, CYP2 C19 и т.д.), ферментов II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансферазы, глутатион-S-трансферазы)

и транспортеров ЛС (P-гликопротеин, транспортеры органических анионов и катионов) [4].

Во вторую группу входят гены, кодирующие «молекулы-мишени» ЛС или функционально связанные с данными структурами белки (рецепторы, ферменты, ионные каналы). Также сюда включены гены, продукты которых участвуют в различных патологических процессах (факторы свертывания крови, аполипопротеины, гены системы HLA и т.д.), «против» которых направлена соответствующая фармакотерапия [4].

Выше описанные генетические особенности пациентов, ассоциированные с изменениями фармакологического ответа, выявляются при проведении фармакогенетического тестирования [2].

Фармакогенетический тест — это выявление конкретных генотипов, ассоциированных с изменением фармакологического ответа. В основе таких тестов лежит полимеразная цепная реакция (ПЦР). При этом в качестве источника ДНК для ПЦР (т.е. генетического материала) используются чаще всего кровь больного или соскоб буккального эпителия [2]. Сбор этого биологического материала у больного не требует предварительной подготовки. Результаты фармакогенетического теста представляют собой идентифицированные генотипы больного по тому или иному полиморфному маркеру. Как правило, врач-клинический фармаколог интерпретирует результаты фармакогенетического теста — формулирует рекомендации по выбору ЛС и его режима дозирования для конкретного пациента. Применение таких тестов позволяет заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС и персонализировано подойти к выбору ЛС и его режима дозирования, а иногда и тактику ведения пациентов. Предполагается, что внедрение новых технологий тестирования, основанных на «микрочипах» (*microarray-technology*, ДНК-чипы), позволит определять не отдельные полиморфизмы конкретных генов, а проводить тотальный скрининг сразу всех (или почти всех) аллельных вариантов в геноме человека, ассоциированных с изменением фармакологического ответа на то или иное ЛС, что, собственно, и является задачей фармакогеномики. При этом, в будущем, станет возможным составление т.н.

генетического паспорта пациента. С этих позиций фармакогеномика, рассматриваются как перспективные направления персонализированной медицины будущего [7].

**Условия для проведения фармакогенетического тестирования в клинической практике**

*Отбор пациентов для проведения фармакогенетического тестирования.* Фармакогенетическое тестирование особенно показано [2, 4]:

- Пациентам с высоким риском развития НЛР;
- Пациентам с наследственным анамнезом по НЛР.

*Требования к ЛС для персонализации, применения которого планируется использование фармакогенетического теста* [2, 4]:

- ЛС не имеет альтернатив в той или иной клинической ситуации;
- ЛС с большим спектром и выраженностью нежелательных лекарственных реакций (НЛР);
- ЛС должно применяться длительно/пожизненно;
- ЛС имеет узкий терапевтический диапазон
- ЛС эффективно у ограниченного числа пациентов, что особенно актуально для дорогостоящих ЛС.

*Требования к фармакогенетическому тесту для использования в клинической практике* [2, 4]:

- наличие выраженной ассоциации выявляемого аллельного варианта того или иного гена с изменением фармакологического ответа (развитием НЛР, недостаточной эффективностью или высокой эффективностью);
- фармакогенетический тест должен с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать фармакологический ответ (развитие НЛР, недостаточная эффективность или высокая эффективность);
- должен быть разработан алгоритм применения ЛС, в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования (выбор ЛС, его режима дозирования);
- выявляемый аллельный вариант должен встречаться в популяции с частотой не менее 1 %;
- должны быть доказаны преимущества (в т. ч. и экономические) применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста, по сравнению с традиционным подходом (повышение эффективности, безопасности фармакотерапии и экономическая рентабельность подобного подхода);
- фармакогенетический тест должен быть доступен для врачей и пациентов.

В настоящее время, этим требованиям частично или полностью удовлетворяет ограниченное число фармакогенетических тестов. Ниже приводятся рекомендации по применению в клинической практике фармакогенетических тестов:

- применение которых регламентировано инструкциями по медицинскому применению ЛС, одобренными FDA, ЕМА, Министерством здравоохранения и социального развития РФ [8];

- применение которых рекомендуется экспертами Европейского научного фонда и одобрено участниками Конференции по фармакогенетике и фармакогеномике в Барселоне в июне 2010 года (опубликованы в марте 2011 года) [9].

**Варфарин**

*Показания для применения фармакогенетического теста:*

- Выбор начальной дозы варфарина у пациентов с тромбозами (ТЭЛА, тромбозы глубоких вен и другие венозные тромбозы, артериальные тромбоэмболии, включая эмболический инсульт) и у пациентов с высоким риском тромботических осложнений (постоянная форма фибрилляции предсердий, протезированные клапаны, послеоперационный период, в т. ч. в ортопедической практике).

*Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять.*

- CYP2 C9\*2 (rs1799853) и CYP2 C9\*3 (rs1057910)- аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена CYP2 C9 (кодирует основной фермент биотрансформации варфарина).
- Полиморфный маркер G3673 A (rs9923321) гена VKORC1 (кодирует молекулу-мишень для варфарина — субъединицу 1 витамин К эпиксидредуктазного комплекса).

*Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции.* Частота генотипов по CYP2 C9, соответствующих медленным метаболизаторам (носительство аллельных вариантов CYP2 C9\*2 и CYP2 C9\*3), в российской популяции составляет от 20—35 %, что сопоставимо с европейскими этническими группами [10]. Частота генотипа AA по полиморфному маркеру G1639 A гена VKORC1 в российской популяции составляет 13 %, что сопоставимо с европейскими этническими группами [11].

*Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа.* Однозначно доказано, в т. ч. и в отечественных исследованиях, что носительство аллельных вариантов CYP2 C9\*2 и CYP2 C9\*3 и генотип AA по полиморфному маркеру G1639 A ассоциируются с низкими подобранными дозами варфарина, нестабильность антикоагулянтного эффекта, более частыми кровотечениями при его применении [11—16]. Фармакогенетическое тестирование заключается в определении у пациента генотипов по CYP2 C9 и VKORC1.

*Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования.* Для российской популяции пациентов наиболее оптимальным алгоритмом дозирования варфарина на основе результатов фармакогенетического тестирования является формула Gage FB [17, 18]. Выбор начальной дозы варфарина в соответствии с результатами фармакогенетического тестирования может быть рассчитана с помощью on-line-калькулятора

(www.warfarindosin.org) или с помощью модуля «Фармакогенетика» программы PharmSuite (<http://pharmsuite.ru>): рассчитывается индивидуальная начальная доза варфарина, далее доза препарата подпирается по МНО в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Результаты фармакогенетического тестирования по CYP2 C9 и VKORC1 может прогнозировать диапазон колебания поддерживающей суточной дозы варфарина:

| Генотип VKORC1 | Генотип CYP2 C9 |        |          |          |          |          |
|----------------|-----------------|--------|----------|----------|----------|----------|
|                | *1/*1           | *1/*2  | *1/*3    | *2/*2    | *2/*3    | *3/*3    |
| GG             | 5-7 мг          | 5-7 мг | 3-4 мг   | 3-4 мг   | 3-4 мг   | 0,5-2 мг |
| AG             | 5-7 мг          | 3-4 мг | 3-4 мг   | 3-4 мг   | 0,5-2 мг | 0,5-2 мг |
| AA             | 3-4 мг          | 3-4 мг | 0,5-2 мг | 0,5-2 мг | 0,5-2 мг | 0,5-2 мг |

*Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами.* Использование фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина может способствовать уменьшению сроков подбора его дозы, снижению частоты эпизодов чрезмерной гипокоагуляции в 3 раза, кровотечений в 4,5 раза [19], госпитализаций пациентов по поводу кровотечений и тромботических осложнений а 43% [20], и в конечном итоге, снижению затрат на лечение примерно на 100 рублей на 1 пациента в месяц [21].

*Наличие генетической информации в российской инструкции по медицинскому применению.* В разделе «Фармакокинетика» имеется следующая информация: «Пациенты с полиморфизмом фермента CYP2 C9, включая аллели CYP2 C9\*2 и CYP2 C9\*3, могут иметь повышенную чувствительность к варфарину и повышенный риск развития кровотечений».

*Регуляторный статус теста за рубежом [8, 9]:*

- FDA — рекомендация по применению фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина регламентирована в инструкции
- ЕМА — не регламентировано

*Тест включен в Практические рекомендации по применению фармакогенетического тестирования экспертов Европейского научного фонда (2011) [9].*

### Клопидогрел

*Показания для применения фармакогенетического теста:*

- Прогнозирование развития резистентности к клопидогрелу и персонализированный выбор других антиагрегантов у пациентов:
  - с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве;
  - с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медика-

ментозном лечении и возможности проведения тромболизиса;

- с другими формами ИБС при непереносимости ацетилсалициловой кислоты;
- с ишемическим инсультом;
- с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий.

*Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять.*

- CYP2 C19\*2 (rs4244285) и CYP2 C19\*3 (rs4986893)-аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена CYP2 C19 (кодирует основной фермент биотрансформации клопидогрела (пролекарство), который участвует в образовании его активного метаболита, обладающего антиагрегантным эффектом.

*Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции.* Частота генотипов по CYP2 C19, соответствующих медленным метаболитам (носительство аллельных вариантов CYP2 C19\*2 и CYP2 C19\*3), в российской популяции составляет 11,4%, что сопоставимо с европейскими этническими группами.

*Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа.* У пациентов, являющихся носителями аллельных вариантов CYP2 C19\*2 и CYP2 C19\*3, отмечается слабый антиагрегантный эффект клопидогрела в связи с нарушением образования его активного метаболита в печени, что является основой генетически детерминированной резистентности к данному препарату. Клинические последствия данного феномена, состоят в том, что у носителей аллельных вариантов CYP2 C19\*2 и CYP2 C19\*3, получающих клопидогрел, выше риск сердечно-сосудистых событий, по сравнению с пациентами, не несущими данные аллельные варианты [23].

*Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования.* При выявлении у больного носительства CYP2 C19\*2 или CYP2 C19\*3 (гетерозиготного или гомозиготного носительства) рекомендуется выбрать другой антиагрегант, например, тиклопидин, прасугрел (в России не зарегистрирован), тикагрелол (в России не зарегистрирован) [9].

*Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами.* У пациентов, несущих аллельные варианты CYP2 C19\*2 или CYP2 C19\*3 (гетерозиготного или гомозиготного носительства), применение тиклопидина, прасугрела, тикагрелора вызывают антиагрегантный эффект, сопоставимый с клопидогрелом у пациентов, не несущих данные аллельные варианты [9]. Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору антиагрегантов с традиционным методом применения клопидогрела без предварительного фармакогенетического тестирования.

*Наличие генетической информации в российской инструкции по медицинскому применению.* В разделе «Пациенты с генетически обусловленным снижением

функции изофермента CYP2 C19» имеется следующая информация: «Ослабление метаболизма с помощью изофермента CYP2 C19 может приводить к уменьшению эффекта клопидогрела. Оптимальный режим дозирования для пациентов с ослабленным метаболизмом с помощью изофермента CYP2 C19 еще пока не установлен».

*Регуляторный статус теста за рубежом [8, 9]:*

- FDA — рекомендация по применению фармакогенетического тестирования для персонализации выбора антиагрегантов регламентирована в инструкции
- EMA — не регламентировано

*Тест включен в Практические рекомендации по применению фармакогенетического тестирования экспертов Европейского научного фонда (2011) [9].*

**Статины**

*Показания для применения фармакогенетического теста:*

- Прогнозирование развития миопатий (в т. ч. и рабдомиолиза) у пациентов, которым планируется применение статинов и персонализированный выбор максимальной дозы статинов.

*Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять.*

- SLCO1 B1\*5 (с.521 T>C, rs4149056)-аллельный вариант (полиморфный маркер) гена SLCO1 B1 (кодирует полипептид, транспортирующий органические анионы, участвующий в выведении статинов печенью в желчь).

*Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции.* Частота генотипов по SLCO1 B1, в российской популяции неизвестна, в других европейских этнических группах — 8—20% [24].

*Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа.* Носительство аллельного варианта SLCO1 B1\*5 ассоциируется с высоким риском развития миопатии, вплоть до рабдомиолиза, при применении статинов: симвастатина, аторвастатина, правастатина, розувастатина [24].

*Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования.* При выявлении гетерозиготного (генотип с. 521 TC) или гомозиготного (генотип с. 521 CC) носительства аллельного варианта SLCO1 B1\*5 (с.521 T>C) максимальная доза статинов должна быть ниже по сравнению с носителями генотипа с. 521 TT («дикий» тип) [9]:

| Препарат     | с. 521 TT   | с. 521 TC   | с. 521 CC   |
|--------------|-------------|-------------|-------------|
| Симвастатин  | 80 мг/сутки | 40 мг/сутки | 20 мг/сутки |
| Аторвастатин | 80 мг/сутки | 40 мг/сутки | 20 мг/сутки |
| Правастатин  | 80 мг/сутки | 40 мг/сутки | 40 мг/сутки |
| Розувастатин | 40 мг/сутки | 20 мг/сутки | 20 мг/сутки |
| Флувастатин  | 80 мг/сутки | 40 мг/сутки | 80 мг/сутки |

*Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами.* Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору доз статинов с традиционным методом применения статинов без предварительного фармакогенетического тестирования.

*Наличие генетической информации в российской инструкции по медицинскому применению.* В инструкциях по медицинскому применению статинов генетической информации нет.

*Регуляторный статус теста за рубежом [9]:*

- FDA — не регламентировано
- EMA — не регламентировано

*Тест включен в Практические рекомендации по применению фармакогенетического тестирования экспертов Европейского научного фонда (2011) [9].*

**Тамоксифен**

*Показания для применения фармакогенетического теста:*

- Прогнозирование низкой эффективности тамоксифена у пациенток с постменопаузальным эстроген-позитивным раком молочной железы.

*Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять.*

- CYP2 D6\*3 (rs35742686), CYP2 D6\*4 (rs3892097), CYP2 D6\*5 (делеция гена), CYP2 D6\*6 (rs5030655), CYP2 D6\*7 (rs5030867), CYP2 D6\*9 (rs5030656), CYP2 D6\*10 (rs1065852), CYP2 D6\*41 (rs28371725)-аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена CYP2 D6 (кодирует фермент биотрансформации тамоксифена, превращающий его в активный метаболит).

*Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции.* Частота носительства аллельного варианта CYP2 D6\*4 (гомозиготное и гетерозиготное носительство) в российской популяции составляет до 30 %, в других европейских этнических группах — до 10% [22].

*Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа.* Носительство «медленных» аллельных вариантов CYP2 D6\*3, CYP2 D6\*4, CYP2 D6\*5, CYP2 D6\*6, CYP2 D6\*7, CYP2 D6\*9, CYP2 D6\*10, CYP2 D6\*41 ассоциируется с замедлением образования активного метаболита тамоксифена (эндоксифена) в печени и низкой эффективностью тамоксифена (короткая длительность ремиссии) у пациенток с постменопаузальным эстроген-позитивным раком молочной железы [25].

*Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования.* Выявление как гомозиготного, так и гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов CYP2 D6\*3, CYP2 D6\*4, CYP2 D6\*5, CYP2 D6\*6, CYP2 D6\*7, CYP2 D6\*9, CYP2 D6\*10, CYP2 D6\*41 прогнозирует низкую эффективность тамоксифена, в таких случаях следует отка-

заться от применения тамоксифена и выбрать ингибиторы ароматазы [9].

*Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами.* Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору схем лечения с традиционным методом применения тамоксифена без предварительного фармакогенетического тестирования.

*Наличие генетической информации в российской инструкции по медицинскому применению.* В инструкциях по медицинскому применению тамоксифена генетической информации нет.

*Регуляторный статус теста за рубежом:*

- FDA — не регламентировано
- ЕМА — не регламентировано

*Тест включен в Практические рекомендации по применению фармакогенетического тестирования экспертов Европейского научного фонда (2011) [9].*

### Иринотекан

*Показания для применения фармакогенетического теста:*

- Прогнозирование развития нейтропении при применении иринотекана у пациентов с колоректальным раком.

*Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять.*

- UGT1 A1\*28-аллельный вариант (полиморфный маркер) гена UGT1 A1 (кодирует фермент биотрансформации активного метаболита иринотекана SN-38, превращающий его в неактивный глюкуронид).

*Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции.* Частота носительства аллельного варианта UGT1 A1\*28 (гомозиготное носительство) в российской популяции не известна, в других европейских этнических группах — до 13 % [26].

*Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа.* Гомозиготное носительство аллельного варианта UGT1 A1\*28 (генотип UGT1 A1\*28/\*28) ассоциируется с нарушением биотрансформации активного метаболита иринотекана SN-38, накоплением его в организме и высоким риском развития нейтропении и тяжелой диареи [27].

*Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования.* При выявлении носительства полиморфизма гена UGT1 A1 (аллельный вариант UGT1 A1\*28) рекомендуется начинать лечение с минимальных доз препарата- 125 мг/м<sup>2</sup>/сутки [27].

*Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами.* Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору дозы иринотекана с традиционным методом применения иринотекана без предварительного фармакогенетического тестирования.

*Наличие генетической информации в российской инструкции по медицинскому применению.* В инструкциях по медицинскому применению иринотекана генетической информации нет.

*Регуляторный статус теста за рубежом [8]:*

- FDA — рекомендация по применению фармакогенетического тестирования для персонализации выбора дозы иринотекана регламентирована в инструкции
- ЕМА — не регламентировано

*Тест не включен в Практические рекомендации по применению фармакогенетического тестирования экспертов Европейского научного фонда (2011) [9].*

### Азатиоприн и 6-меркаптопурин

*Показания для применения фармакогенетического теста:*

- Прогнозирование развития гематологической токсичности при применении азатиоприна и 6-меркаптопурина у пациентов с болезнью Крона или неспецифическим язвенным колитом.

*Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять.*

- ТРМТ\*2 (с.238 G>C, rs1800462), ТРМТ\*3 А (комбинации rs1142345 и rs1800460), ТРМТ\*3 В (с.460 G>A), ТРМТ\*3 С (rs1142345)-аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена ТРМТ (кодирует фермент биотрансформации азатиоприна и 6-меркаптопурина до неактивных метилированных метаболитов).

*Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции.* Частота носительства аллельных вариантов ТРМТ\*2, ТРМТ\*3 А, ТРМТ\*3 В, ТРМТ\*3 С в российской популяции не известна, в других европейских этнических группах — до 4 % [28].

*Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа.* Носительство аллельных вариантов ТРМТ\*2, ТРМТ\*3 А, ТРМТ\*3 В, ТРМТ\*3 С ассоциируется с высоким риском развития гематологической токсичности в первую неделю применения азатиоприна или 6-меркаптопурина, назначаемых в стандартных дозах [29].

*Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования.* При выявлении гомозиготного носительства аллельных вариантов ТРМТ\*2, ТРМТ\*3 А, ТРМТ\*3 В, ТРМТ\*3 С рекомендуется начинать лечение азатиоприном или 6-меркаптопурина с дозы, составляющей 10 % от стандартной рекомендованной, при гетерозиготном носительстве — 50 % от стандартной рекомендованной [9]. Коррекция дозы азатиоприна или 6-меркаптопурина у таких пациентов должна проводиться с учетом результатов терапевтического лекарственного мониторинга: определения концентрации азатиоприна или 6-меркаптопурина в плазме крови.

*Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами.*

ми. Не проводились исследования, сравнивающие фармакогенетический подход к выбору дозы азатиоприна или 6-меркаптопурина с традиционным методом применения препаратов без предварительного фармакогенетического тестирования.

*Наличие генетической информации в российской инструкции по медицинскому применению.* В инструкциях по медицинскому применению азатиоприна и 6-меркаптопурина генетической информации нет.

*Регуляторный статус теста за рубежом [8, 9]:*

- FDA — рекомендация по применению фармакогенетического тестирования или определению активности ТРМТ (фенотипирование) для персонализации выбора дозы азатиоприна и 6-меркаптопурина регламентирована в инструкции
- ЕМА — не регламентировано

*Тест включен в Практические рекомендации по применению фармакогенетического тестирования экспертов Европейского научного фонда (2011) [9].*

### **Абакавир**

*Показания для применения фармакогенетического теста:*

- Прогнозирование развития синдрома гиперчувствительности при применении абакавира у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

*Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять.*

- HLA-B\*5701-аллельный вариант (полиморфный маркер) одного из генов главного комплекса гистосовместимости (HLA).

*Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции.* Частота носительства аллельного варианта HLA-B\*5701 в российской популяции не известна, в других европейских этнических группах — до 5% [30].

*Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа.* Носительство аллельного варианта HLA-B\*5701 ассоциируется с развитием синдрома гиперчувствительности при применении абакавира: у 50% пациентов, несущих аллельный вариант HLA-B\*5701 (гомозиготное или гетерозиготное носительство), при применении абакавира развивается синдром гиперчувствительности [30].

*Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования.* При выявлении носительства аллельного варианта HLA-B\*5701 (гомозиготного или гетерозиготного) следует отказаться от применения абакавира [9].

*Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами.* Скрининг пациентов на носительство аллельного варианта HLA-B\*5701 позволяет снизить частоту развития синдрома гиперчувствительности при применении абакавира до 0% [30].

*Регуляторный статус теста за рубежом:*

- FDA — не регламентировано
- ЕМА — не регламентировано

*Тест включен в Практические рекомендации по применению фармакогенетического тестирования экспертов Европейского научного фонда (2011) [9].*

### **Такролимус**

*Показания для применения фармакогенетического теста:*

- Персонализация дозирования такролимуса для профилактики развития нейротоксичности у пациентов, на диализе, которым предстоит трансплантация почки или в первый день после трансплантации.

*Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять.*

- CYP3 A5\*3 (rs776746)-аллельный вариант (полиморфный маркер) гена CYP3 A5 (кодирует главный фермент биотрансформации такролимуса).

*Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции.* Частота носительства аллельного варианта CYP3 A5\*3 в российской популяции не известно, в других европейских этнических группах — от 7 до 30% [31].

*Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа.* Носительство аллельного варианта CYP3 A5\*3 ассоциируется с развитием нефротоксичности при применении такролимуса с помощью стандартного режима дозирования (в дозе 0,25 мг/кг/сутки) [32].

*Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования.* При выявлении генотипа CYP3 A5\*3/\*3 начальная доза такролимуса должна составлять 0,15 мг/кг/сутки, CYP3 A5\*1/\*3—0,20 мг/кг/сутки, CYP3 A5\*1/\*1—0,25 мг/кг/сутки. Генотипирование по CYP3 A5 не заменяет применения терапевтического лекарственного мониторинга (определение концентрации такролимуса в плазме крови) [9].

*Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами.*

*Наличие генетической информации в российской инструкции по медицинскому применению.* В инструкциях по медицинскому применению такролимуса генетической информации нет.

*Наличие генетической информации в российской инструкции по медицинскому применению.* Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору дозы такролимуса с традиционным методом применения препаратов без предварительного фармакогенетического тестирования.

*Регуляторный статус теста за рубежом [8, 9]:*

- FDA — рекомендация по обязательному применению фармакогенетического тестирования для персонализации выбора дозы такролимуса регламентирована в инструкции

- ЕМА — рекомендация по обязательному применению фармакогенетического тестирования для персонализации выбора дозы такролимуса регламентирована в инструкции

Тест включен в *Практические рекомендации по применению фармакогенетического тестирования экспертов Европейского научного фонда (2011)* [9].

### Правила сбора биологического материала для фармакогенетического тестирования

Венозная кровь наливается в специальную пробирку (содержит ЭДТА, выдается лабораторией), закрывается

крышкой и тщательно перемешивается (10 переворотов пробирки), на пробирку наклеивается пластырь, на котором указывается фамилия и инициалы пациента. Пробирка с кровью доставляется в лабораторию или замораживается в любой морозильной камере до момента передачи в лабораторию. Транспортировка пробирки с кровью не требует каких-либо охлаждающих средств.

В будущем ожидается увеличение количества фармакогенетических тестов, которые целесообразно использовать в клинической практике для персонализации выбора ЛС и их доз, также как и повышение доступности фармакогенетического тестирования для российских врачей и пациентов.

### Литература

1. Weber W. W. Pharmacogenetics//Oxford: Oxford University Press, 1997.
2. Innocenti F. Pharmacogenomics: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology)//Humana Press, 2005, 224 p
3. Середенин С. Б. Лекции по фармакогенетике//М.: МИА, 2004. — 303 с.
4. Сычев Д. А., Игнатъев И. В., Раменская Г. В., Кукес В. Г. Клиническая фармакогенетика/Под ред. В. Г. Кукеса, Н. П. Бочкова. — М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. — 248 с.
5. Cohen N. Pharmacogenomics and Personalized Medicine Nadine//Humana Press, 2010, 528 p.
6. Yan Q. Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development//Humana Press, 2010, 504 p.
7. Pharmacogenomics/Edited by Rothstein M. A. — New Jersey: Wiley-Liss, 2003. — P. 368.
8. Table of Valid Genomic Biomarkers in the Context of Approved Drug Labels. URL: <http://www.fda.gov>
9. Vecquemont L, Alfirevic A, Amstutz U, Brauch H, Jacqz-Aigrain E, Laurent-Puig P, Molina MA, Niemi M, Schwab M, Somogyi AA, Thervet E, Maitland-van der Zee AH, van Kuilenburg AB, van Schaik RH, Verstuyft C, Wadelius M, Daly AK. Pharmacogenomics. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. 2010 Jan;12 (1):113—24.
10. Сычев Д. А., Михеева Ю. А., Кропачева Е. С., Игнатъев И. В., Булытова Ю. М., Раменская Г. В., Добровольский А. Б., Панченко Е. П., Кукес В. Г. Влияние полиморфизма гена CYP2 C9 на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий.//Клиническая медицина.- 2007.- № 1.- с. 57—60.
11. Загорская В. Л., Игнатъев И. В., Кропачева Е. С., Михеева Ю. М., Емельянов Н. В., Сычев Д. А., Панченко Е. П., Кукес В. Г. Полиморфный маркер G3673 A гена VKORC1-новый генетический фактор, ассоциированный с развитием геморрагических осложнений при применении непрямых антикоагулянтов.//Клиническая фармакология и фармакоэкономика.- 2008.- № 1.- 29—33.
12. Сироткина О. В., Улитина А. С., Тараскина А. Е. Аллельные варианты CYP2 C92 и CYP2 C93 гена цитохрома CYP2 C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином.//Российский кардиологический журнал. — 2004. — N 6. — 47—50.
13. Михеева Ю. А., Кропачева Е. С., Игнатъев И. В., Сычев Д. А., Добровольский О. Б., Панченко Е. П. Полиморфизм гена цитохрома P4502 C9 (CYP2 C9) и безопасность терапии варфарином.//Кардиология.— 2008. — Том 48, N 3. — 52—57.
14. Гильерв М. Ю., Генерозов Э. В., Магомадова М. У., Морошкина С. Ю., Погода Т. В., Саркисова Н. Д., Сулимов В. А., Сыркин А. Л. Факторы, влияющие на дозировку варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий.//Кардиология. — 2008.- Том 48, № 5.- 65—68.
15. Решетняк Т. М., Кондратьева Л. В., Патрушев Н. Л. Варфарин при лечении антифосфолипидного синдрома.//Терапевтический архив. — 2007. — Том 79, N 5. — 47—54.
16. Лифшиц Г. И., Новикова Я. В. Полиморфные варианты CYP2 C9 и VKORC1 у пациентов с патологией венозной системы нижних конечностей.//Амбулаторная хирургия.- 2007. — N 4. — 153—154.
17. Сычев Д. А., Антонов И. М., Кропачева Е. С., Панченко Е. П. Какой из алгоритмов дозирования варфарина, основанных на результатах фармакогенетического тестирования, подходят российским пациентам?//Кардиология.- 2010.- № 4.- с. 35—37.
18. Gage BF, Eby C, Johnson JA, Deych E, Rieder MJ, Ridker PM, Milligan PE, Grice G, Lenzini P, Rettie AE, Aquilante CL, Grosso L, Marsh S, Langae T, Farnett LE, Voora D, Veenstra DL, Glynn RJ, Barrett A, McLeod HL.//Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin.//Clin Pharmacol Ther. 2008 Sep;84 (3):326—31.
19. Сычев Д. А., Антонов И. М., Игнатъев И. В., Наумова Ю. В., Дмитриев В. А., Кропачева Е. С., Добровольский О. Б., Панченко Е. П., Таишнова А. И., Кукес В. Г. Антикоагулянтное действие и безопасность применения варфарина при его дозировании, основанном на результатах фармакогенетического тестирования: результаты первого российского проспективного исследования.//Кардиология.- 2010.- № 5.- с. 42—46.
20. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, O Kane DJ, Xia F, Verbrugge RR, Gage BF, Teagarden JR. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). J Am Coll Cardiol. 2010 Jun 22;55 (25):2804—12.
21. Герасимова К. В., Авксентьева М. В., Сычев Д. А. Оценка экономического преимущества фармакогенетического подхода к дозированию варфарина по сравнению с традиционным.//Биомедицина.- 2010.- № 3.- с. 39—41.
22. Gaikovitch EA, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, Brockmüller J, Frötschl R, Köpke K, Gerloff T, Chernov JN, Roots I. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2 C9, CYP2 C19, CYP2 D6, CYP1 A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. Eur J Clin Pharmacol. 2003 Aug;59 (4):303—12.

23. Gladding P, Webster M, Zeng I, Farrell H, Stewart J, Ruygrok P, Ormiston J, El-Jack S, Armstrong G, Kay P, Scott D, Gunes A, Dahl ML. The pharmacogenetics and pharmacodynamics of clopidogrel response: an analysis from the PRINC (Plavix Response in Coronary Intervention) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008 Dec;1 (6):620—7.
24. Search Collaborative Group, Link E, Parish S et al.: SLCO1 B1 variants and statin-induced myopathy — a genomewide study. *N. Engl. J. Med.* 2008, 359 (8), 789—799.
25. Schroth W, Goetz MP, Hamann U: Association between CYP2 D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA*, 2009, 302 (13), 1429—1436.
26. Shatalova EG, Loginov VI, Braga EA, Kazubskaja TP, Sudomoina MA, Blanchard RL, Favorova OO. Association of polymorphisms in SULT1 A1 and UGT1 A1 Genes with breast cancer risk and phenotypes in Russian women. *Mol Biol (Mosk).* 2006 Mar-Apr;40 (2):263—70.
27. Iyer L, Das S, Janisch L, Wen M, Ramirez J, Karrison T, et al. UGT1 A1\*28 polymorphism as a determinant of irinotecan disposition and toxicity. *Pharmacogenomics J* 2002;2:43—47.
28. Samochatova EV, Chupova NV, Rudneva A, Makarova O, Nasedkina TV, Fedorova OE, Glotov AS, Kozhebaeva Zh, Maiorova OA, Roumyantsev AG, Krynetski EY, Krynetskaia NF, Evans WE, Ribeiro RC. TPMT genetic variations in populations of the Russian Federation. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 Feb;52 (2):203—8.
29. Schwab M, Schaffeler E, Marx C. Azathioprine therapy and adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease: impact of thiopurine S-methyltransferase polymorphism. *Pharmacogenetics*, 2002, 12 (6), 429—436.
30. Mallal S, Phillips E, Carosi G. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N. Engl. J. Med.* 2008, 358, 568—579.
31. Makeeva O, Stepanov V, Puzyrev V, Goldstein DB, Grossman I. Global pharmacogenetics: genetic substructure of Eurasian populations and its effect on variants of drug-metabolizing enzymes. *Pharmacogenomics.* 2008 Jul;9 (7):847—68.
32. Zhao W, Elie V, Roussey G et al.: Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of tacrolimus in de novo pediatric kidney transplant recipients. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009, 86 (6), 609—618.