

Фармакогенетика и Фармакогеномика



Pharmacogenetics-Pharmacogenomics.ru

№2, 2015



- Независимая научная организация в области изучения экономики программ здравоохранения
- Более 190 исследований в области оценки медицинских технологий
- Опубликовано около 200 научных работ в рецензируемых медицинских журналах
- Партнёры – 40 ведущих зарубежных и российских фармацевтических компаний

Основные направления научной деятельности

- разработка научно-методических основ фармакоэкономических, фармакоэпидемиологических исследований и оценки качества жизни
- развитие методологии проведения оценки медицинских технологий

ПОЛНЫЙ СПЕКТР УСЛУГ ПО ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ

- фармакоэкономические исследования
- фармакоэпидемиологические исследования
- наблюдательные неинтервенционные исследования
- не прямые сравнительные исследования
- оценка технологий здравоохранения
- оценка качества жизни, связанного со здоровьем
- систематический литературный обзор и мета-анализ
- разработка математических моделей и локальная адаптация
- анализ больших баз данных
- создание мобильных приложений и интерактивных онлайн-презентаций
- формирование доказательной базы
- экспертиза и разработка клинико-экономического досье
- образовательные услуги
- информационно-консультационные услуги

№2, 2015 г.

Главный редактор

Сычёв Дмитрий Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последипломного образования, г. Москва

Заместитель главного редактора

Лифшиц Галина Израилевна — д.м.н., профессор Медицинского факультета Новосибирского государственного университета, зав. лабораторией персонализированной медицины Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск

Научный редактор

Загородникова Ксения Александровна — к.м.н., доцент кафедры терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

Члены редколлегии

Батулин Владимир Александрович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии Ставропольской государственной медицинской академии, г. Ставрополь

Вавилин Валентин Андреевич — д.м.н., проф., руководитель лаборатории фармакокинетики и метаболизма лекарств НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАН, г. Новосибирск

Генерозов Эдуард Викторович — к.б.н., доцент, зав. лабораторией молекулярной генетики человека в ФГБУН НИИ ФХМ ФМБА России, г. Москва

Готов Андрей Сергеевич — к.б.н., научный сотрудник ООО «Биоглот», с.н.с., НИИАГ им. Д.О. Отта СЗО РАН, г. Санкт-Петербург

Дурнев Андрей Дмитриевич — д.м.н., проф., член-корр. РАН, руководитель лаборатории лекарственной токсикологии НИИ им. В.В. Закусова, г. Москва

Затейщиков Дмитрий Александрович — д.м.н., профессор кафедры кардиологии и общей терапии Учебно-научного медицинского центра УДП РФ, г. Москва

Казakov Руслан Евгеньевич — к.б.н., начальник отдела клинической фармакогенетики и персонализированной медицины Центра клинической фармакологии НЦ ЭСМП Минздрава, г. Москва

Клейменова Елена Борисовна — д.м.н., зам. директора Медицинского центра Банка России, г. Москва

Ларионова Валентина Ильинична — д.м.н., проф., Санкт-Петербургского Педиатрического университета, г. Санкт-Петербург

ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА

Заведующий редакцией:

Белоусов Дмитрий Юрьевич — генеральный директор ООО «Издательство ОКИ», г. Москва

E-mail: clinvest@mail.ru

Сайт: www.lzdat-Ok.ru

Тел.: +7 (910) 449-22-73

Дизайн, вёрстка: www.Design2pro.ru

Типография: ООО «Тверской Печатный Двор», г. Тверь, с. Никольское, д. 26

Подписано в печать: 12.12.2015 г.

Тираж: 400 экз. Свободная цена.

Учредитель: ООО «Издательство ОКИ»

Подписка на журнал на 2016 г.: объединённый каталог «Пресса России» в каждом почтовом отделении РФ — индексу 45073.

Отсутствует плата за опубликование рукописей аспирантов

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Редакция не несёт ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах.

НАШИ ПРОЕКТЫ:

Сайты:

Pharmacokinetics.ru
ClinVest.ru
Clinical-Pharmacy.ru
Pharmacogenetics-Pharmacogenomics.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru

WEB-порталы:

HealthEconomics.ru
Market-Access-Solutions.ru
lzdat-Ok.ru

Журналы:

Фармакокинетика и Фармакодинамика
Качественная клиническая практика
Клиническая фармакология
Фармакогенетика и Фармакогеномика
Антибиотики и Химиотерапия

Центр фармакоэкономических исследований
Market Access Solutions
Издательство ОКИ

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Доказательная фармакогенетика: возможно ли это?

Сычёв Д.А. 3

АКТУАЛЬНЫЕ ОБЗОРЫ

Артериальная гипертензия: молекулярно-генетические и фармакогенетические подходы

Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. 4

Кашель и ангионевротический отёк на фоне приёма ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: генетические маркёры

Данцев И.С., Синицина И.И., Сычёв Д.А. 9

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ассоциация полиморфизмов генов eNOS и AGTR2

с дебютом ИБС: стабильной и нестабильной стенокардии, инфарктом миокарда

Хохлов А.Л., Поздняков Н.О., Мирошников А.Е., Комаров Д.П., Царёва И.Н., Могутова И.С. 14

Первый мета-анализ отечественных фармакогенетических исследований клопидогрела

Чернов А.А., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. 19

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние полиморфизмов гена CYP2C9 на уровень вальпроевой кислоты в крови у женщин репродуктивного возраста с эпилепсией

Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Говорина Ю.Б., Муравьева А.В., Котловский Ю.В., Бочанова Е.Н., Фатеева Е.А., Дедюк Н.А., Мустафаева А.В. 24

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Многофакторный алгоритм прогнозирования антиагрегантного действия клопидогрела, как потенциальный способ повышения эффективности и безопасности антиагрегантной терапии

Курчева Н.П., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. 29

ЛЕКЦИЯ

История фармакогенетики в психиатрии

Иващенко Д.В., Насырова Р.Ф., Иванов М.В., Незнанов Н.Г. 33

Editor-in-chief

Sychev Dmitry Alekseevich — PhD, professor, Head of department of clinical pharmacology and therapy, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Deputy Editor-in-chief

Lifshits Galina Israelevna — PhD, professor, Head of personalized medicine laboratory in the Institute of chemical biology and fundamental medicine SB RAS, professor Department of internal medicine, Faculty of medicine Novosibirsk State University, Novosibirsk

Science editor

Zagorodnikova Ksenia Alexandrovna — MD, assistant of professor of Department of clinical pharmacology and therapy Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

MEMBERS OF EDITORIAL BOARD

Durnev Andrey Dmitrievich — PhD, professor, Member-correspondent of RAS, Head of laboratory of drug toxicology, Research Institute named after V.V. Zakusov, Moscow

Generozov Eduard Viktorovich — PhD, associate professor, Head of laboratory of human molecular genetics research Institute in FGBUN FHM FMBA of Russia, Moscow

Glotov Andrey Sergeyevich — PhD, researcher in LLC «Bioglot», c.n.s., NIAG named after D.O. Otta NWB RAS, St. Petersburg

Kazakov Ruslan Evgenievich — PhD, head of Department of clinical pharmacogenetics and personalized medicine in the Center of Clinical Pharmacology NC ESMP Ministry of Health, Moscow

Khokhlov Alexander Leonidovich — PhD, professor, Head of Department of clinical pharmacology, Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl

Kleimenova Elena Borisovna — PhD, Deputy of director in the Medical Center of the Bank of Russia, Moscow

Larionova Valentina Ilinichna — PhD, professor, St. Petersburg Pediatric University, St. Petersburg

Moskowskyi Sergey Alexandrovich — PhD, Head of Department of personalized medicine FGBU «IBMC» RAS, Moscow

Nasyrova Regina Faritovna — PhD, leading researcher in St. Petersburg neuropsychiatric research institute named after V.M. Bekhterev, St. Petersburg

Piatkova Irina — PhD, UWS Blacktown Molecular Research Laboratory, Western Sydney Local Health District, NSW, Australia

Reshetko Olga Vilorovna — PhD, professor, Head of Department of Pharmacology, Saratov State Medical University named after Razumovsky, Saratov

Savelyeva Marina Ivanovna — PhD, leading researcher a group of clinical and pharmacological technologies SIC Russian Medical Academy of Postgraduate Education (RMAPO), professor of the Department of clinical pharmacology and therapy RMAPO, Moscow

Shnayder Natalia Alekseyevna — PhD, professor, Head of Department of medical genetics and clinical neurophysiology IPO Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk

Sirotkina Olga Vasilyevna — PhD, professor of the Department of clinical laboratory diagnostics and genetics FMITS named after V.A. Almazov, St. Petersburg

Suleymanov Salavat Sheyhovich — PhD, Academician RANS, Khabarovsk

Vavilin Valentin Andreyevich — PhD, professor, Head of laboratory pharmacokinetics and drug metabolism Institute of Molecular Biology and Biophysics SB RAS, Novosibirsk

Zateyschikov Dmitry Alexandrovich — PhD, professor Department of cardiology and general therapy Teaching and Research Medical Center UDP RF, Moscow

PUBLISHING GROUP

Head of Publishing Group:

Belousov Dmitry Urievich — CEO in LLC «Publishing OCl», Moscow

E-mail: clinvest@mail.ru

Website: www.lzdat-oki.ru

Tel.: +7 (910) 449-22-73

Design, layout: www.Design2pro.ru

Printing house: LLC «Tver Pechatnyi Dom», Tver, village Nikolskoe, 26

Signed in print: 12.12.2015

Circulation: 400 copies. Free price.

Founder: LLC «Publishing OCl»

Subscription on 2016: common catalog «Press of Russia» in every post office in the Russian Federation - index 45073.

Publication of manuscripts is free for post-graduate students

Copyright material does not necessarily reflect the views of the publisher.

We take no responsibility for the information contained in promotional materials.

OUR PROJECTS:

Sites:

Pharmacokinetics.ru
ClinVest.ru
Clinical-Pharmacy.ru
Pharmacogenetics-Pharmacogenomics.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru

WEB-portals:

HealthEconomics.ru
Market-Access-Solutions.ru
Izdat-OKI.ru

Journals:

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
Good Clinical Practice
Clinical Pharmacy
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics
Antibiotics and Chemotherapy

Center of Pharmacoeconomics research
Market Access Solutions
Publisher OCl

FROM EDITOR

Evidence pharmacogenetics: is it possible?
Sychev D.A. 3

CURRENT REVIEWS

Cough and angioedema from angiotensin-converting enzyme inhibitors: genetic markers
Dantsev I.S., Sinitsina I.I., Sychev D.A. 4

Arterial hypertension: molecular-genetic and pharmacogenetic approaches
Kokh N.V., Slepukhina A.A., Lifshits G.I. 9

PHARMACOGENETIC STUDIES

Association of gene polymorphisms of eNOS and AGTR2 with the debut of ischemic heart disease: stable and unstable angina, myocardial infarction
Khokhlov A.L., Pozdnyakov N.O., Miroshnikov A.E., Komarov D.P., Tsaryova I.N., Mogutova I.S. 14

The first meta-analysis of domestic pharmacogenetic studies of clopidogrel
Chernov A.A., Mirzaev K.B., Sychev D.A. 19

PHARMACOKINETIC STUDIES

Effect of polymorphisms in the CYP2C9 gene on valproic acid levels in the blood of women's in a reproductive age with epilepsy
Schnayder N.A., Dmitrenko D.V., Govorina Y.B., Muraveva A.V., Kotlovsky J.V., Bochanova E.N., Fateeva E.A., Dedyuk N.A., Mustafayeva A.V. 24

POINT OF VIEW

A multifactorial algorithm to predict on-clopidogrel platelet reactivity as a potential way to improve the efficacy and safety of antiplatelet therapy
Kurcheva N.P., Mirzaev K.B., Sychev D.A. 29

LECTURE

The history of pharmacogenetics in psychiatry
Ivashchenko D.V., Nasyrova R.F., Ivanov M.V., Neznakov N.G. 33



ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКА: ВОЗМОЖНО ЛИ ЭТО?

Лавинообразное увеличение числа публикаций, касающихся фармакогенетики и фармакогеномики показывает, что это направление вызывает повышенный интерес со стороны не только учёных, но и практикующих врачей, в том числе и в России. Однако качество подобных исследований к сожалению, не претендует на высокие уровни доказательности. В большинстве случаев это когортные исследования, исследования с историческим «контролем». Число проспективных рандомизированных исследований не велико, но они стали появляться, однако часто в них используются «суррогатные» конечные точки. Самой главной причиной такого положения вещей является факт того, что данные исследования не имеют спонсора (за исключением тех лекарственных препаратов, которые продвигаются вместе с генетическим тестом, прогнозирующим его эффективность и/или безопасность), а подчас даже не выгодны фармацевтическим компаниям и выполняются в рамках небольших грантовых программ.

Тем не менее, доказательная база некоторых фармакогенетических тестов, в том числе и в виде мета-анализов и систематических обзоров (фармакогенетические тесты для прогнозирования эффективности клопидогрела, эффективности и безопасности некоторых противоопухолевых препаратов, безопасности абакавира и т.д.) позволяет им появляться в клинических руководствах на уровнях IIb, что уже вселяет надежду. Появляются и фармакоэкономические анализы, посвящённые фармакогенетическому тестированию в различных областях. Однако противоречивость доказательной базы, приводит к тому, что, хотя и для ряда лекарственных средств фармакогенетическое тестирование регламентировано в инструкциях, утверждённых FDAⁱ (для 140 лекарственных средств (ЛС) — в большинстве случаев не как рекомендации, а как «информация для размышления»), пока место фармакогенетического тестирования — это оптимизация фармакотерапии пациентов с высоким риском побочных реакций или резистентности к лечению. При этом, для того чтобы выявленная ассоциация стала фармакогенетическим тестом для реальной клинической практики, необходимо пройти нелёгкий путь целой серии клинических исследований, которые направлены на:

- наличие выраженной ассоциации между выявляемым аллелем того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом (развитие нежелательных лекарственных реакций (НЛР) или недостаточная эффективность);
- выявляемые полиморфизмы генов должны часто встречаться в популяции;
- 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 (фармакоэкономические анализы);
- фармакогенетическое тестирование должно быть регламентировано в стандартах (включая медико-экономические стандарты), руководствах и т.д.

Во втором номере журнала опубликованы обзоры и результаты клинических исследований как раз оценивающих ассоциации между полиморфизмами генов и развитием не адекватного ответа на ЛС (эффективность и безопасность антигипертензивных препаратов, ангионевротический отёк и сухой кашель при применении ингибиторов АПФ, фармакокинетика антиконвульсантов, особенности течения ИБС). Также в номер включён короткий обзор алгоритмов персонализации применения антиагреганта клопидогрела на основе результатов фармакогенетического тестирования. Завершает номер исторический очерк развития фармакогенетики в психиатрии.

**Главный редактор
д.м.н., профессор
Сычёв Дмитрий Алексеевич**

ⁱ Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>

Артериальная гипертензия: молекулярно-генетические и фармакогенетические подходы

Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И.

Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск

Резюме. В обзоре представлено описание эффектов полиморфных вариантов генов AGT, ACE, ATGR1, ATGR2, CYP11B2, ADD1, ADRB1, ADRB2, hANP, eNOS, GNB3, продемонстрировавших влияние на различные патогенетические звенья артериальной гипертензии. Обсуждаются их место в патогенезе, значимость в формировании предрасположенности к заболеванию. Описаны установленные фармакогенетические особенности некоторых из этих генов: гены CYP11B2, ADD1 связаны с чувствительностью к диуретикам и общей восприимчивостью к соли, ген ADRB1 с эффективностью терапии β -блокаторами, преимущественный выбор между блокаторами кальциевых каналов и диуретиков на основе генотипа hANP.

Ключевые слова: гипертензионная болезнь, антигипертензивная терапия, генетическая предрасположенность, фармакогенетика

Arterial hypertension: molecular-genetic and pharmacogenetic approaches

Kokh N.V., Slepukhina A.A., Lifshits G.I.

Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SBAS, Russia, Novosibirsk

Abstract. The review presents a description of the effects of polymorphic variants of genes AGT, ACE, ATGR1, ATGR2, CYP11B2, ADD1, ADRB1, ADRB2, hANP, eNOS, GNB3, which demonstrated effects on different pathogenetic links of arterial hypertension. Discusses their role in the pathogenesis, significance in the formation of predisposition to the disease. Described installed pharmacogenetic features of some of these genes: genes CYP11B2, ADD1 associated with sensitivity to diuretics and general susceptibility to salt, ADRB1 gene with the efficacy of therapy with β -blockers, with the preferred choice between calcium channel blockers and diuretics based on genotype hANP.

Key words: hypertension, antihypertensive therapy, genetic predisposition, pharmacogenetics

Автор, ответственный за переписку:

Лившиц Галина Израилевна — д.м.н., зав. лабораторией персонализированной медицины Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск; адрес: 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8; тел.: (383) 363-01-87, (383) 333-15-94; e-mail: gl62@mail.ru

Гипертензионная болезнь (ГБ) — является многофакторным заболеванием, для которой в настоящее время известны средовые этиологические факторы и генетические маркеры, влияющие на индивидуальный риск и особенности течения заболевания и формирование осложнений [31]. Носительство «аллелей предрасположенности» к гипертензии, приводит к реализации патологии в более молодом возрасте при воздействии факторов риска окружающей среды.

Повышение артериального давления (АД) возникает изолированно или как следствие хронической болезни почек, ожирения, нарушений гормонального статуса и многих других заболеваний. В целом, распространённость артериальной гипертензии (АГ) находится в диапазоне 30-45% общей популяции, с резким возрастанием по мере старения [10]. Даже небольшое повышение АД ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений.

В эпидемиологических исследованиях показаны известные факторы риска ГБ, такие как избыточный вес и ожирение, курение, чрезмерное употребление алкоголя, высокий уровень потребления соли, стресс [27, 38].

Возрастает роль изучения факторов дисфункции эндотелия в механизмах нарушения регуляции артериального давления.

Патогенез развития АГ можно разделить на несколько стадий. На первом этапе происходит нарушение функционирования L-аргинин — NO-зависимых механизмов, которое может быть восстановлено назначением L-аргинина.

NO-синтаза (полное название фермента L-аргинин, NADPH: кислород оксидоредуктаза) — кальций-кальмодулин-зависимый фермент, катализирующий несколько реакций в организме человека, самая важная из которых — окисление аргинина с образованием оксида азота и цитрулина. Известно три изоформы данного фермента.

У млекопитающих эндотелиальная изоформа является основным генератором NO, который является важной функциональной молекулой в контроле сосудистого тонуса и участвует в регуляции сердечной функции и ангиогенезе. Эндотелиальная NO синтаза экспрессируется в эндотелиальных клетках, помимо этого, она также была обнаружена в клетках эпителия почечных канальцев. Фермент играет важную роль в эмбриональном развитии — морфогенезе коронарных артерий и структур клапанов сердца [30].

В здоровом эндотелии основным физиологическим стимулом к высвобождению NO является давление потока крови на стенку сосуда. В местах турбулентного потока крови нарушается ориентирование клеток эндотелия и уменьшается выделение NO. Именно фактор изменённой гемодинамики при ГБ является одним из главных в инициации раннего атеросклеротического поражения сосудов [4, 7, 11].

На втором этапе данные нарушения сохраняются, кроме того нарастает продукция циклооксигеназных вазоконстрикторов (тромбоксана A2 и простагландина H2). На завершающем этапе наступают необратимые изменения в системе оксида азота при сохранении повышенной продукции вазоконстрикторных простагландинов и переключение вазодилатирующих механизмов на эндотелиальный гиперполяризующий фактор.

Кроме того, отчётливо проявляется роль свободных кислородных радикалов в нарушении эндотелий-зависимого расширения сосудов [29]. В настоящее время оценка сосудистых реакций микроциркуляторного русла к действующим на эндотелий вазоактивным веществам широко используется для определения эндотелиальной дисфункции в клинических и экспериментальных исследованиях [1, 3].

Растёт доказательная база того, что взаимодействие генетических и средовых факторов играют ведущую роль в развитии многофакторных заболеваний включая гипертензию [28].

У больных АГ часто имеется отягощенный по гипертензии семейный анамнез. В 60-х годах прошлого века выдвигалась моногенная теория развития эссенциальной гипертензии (Platt, 1963; McDonough, 1964), которая впоследствии не была подтверждена.

Доказано, что ГБ имеет многофакторную этиологию и относится к полигенным заболеваниям. В ряде исследований показано наличие неблагоприятных вариантов полиморфизма генов, кодирующих прессорные системы регуляции АД, такие как ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), ангиотензиноген, рецепторы к ангиотензину II (АII) и др. Генетическая предрасположенность к АГ может оказывать влияние и на эффективность и переносимость антигипертензивной терапии. В клинической практике важно обнаружить или исключить редкие моногенные формы наследственной АГ. К ним относятся, в частности, патология амилоидчувствительных эпителиальных натриевых каналов, синдром кажущейся избыточности минералокортикоидной активности и гипе-

ральдостеронизм, корригируемый глюкокортикоидами. Генетическое исследование и выявление мутантного гена позволяют в таких случаях выявить причину АГ и в ряде случаев провести патогенетическую терапию.

Большинство известных генетических маркёров ГБ, представляют собой однонуклеотидные замены (полиморфизмы). Эти полиморфизмы довольно широко распространены в популяции.

На данный момент, идентифицировано более 1500 генетических полиморфизмов, ассоциированных с уровнем АД, которые осуществляют свой вклад через различные патогенетические механизмы [22]. Однако степень и достоверность ассоциаций варьирует, для некоторых локусов данные противоречивы. Перспективным направлением становится применение генетического тестирования для индивидуального подбора антигипертензивной терапии, так как существуют генетические маркёры, ассоциированные с эффективностью и безопасностью лечения ГБ. Применение генетических тестов целесообразно при нестандартном течении болезни и подозрении на моногенные формы АГ, которые, однако, встречаются довольно редко [6].

Полигенный характер наследования ГБ предполагает, что уровень риска заболевания у конкретного пациента определяет суммарный вклад неблагоприятных генетических вариантов. При этом обнаружение какого-либо одного «неблагоприятного» полиморфного варианта, в большинстве случаев не имеет клинического значения, наличие же нескольких таких вариантов, особенно определяющих единое звено метаболизма, могут существенно повышать риск заболевания.

Регуляция АД происходит с помощью координированной работы ряда систем — катехоламиновой, ренин-ангиотензиновой и др. Присутствие патологических аллелей генов ключевых белков этих систем повышает вероятность декомпенсации регуляции уровня АД при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды [23]. Ниже представлены наиболее изученные генетические варианты, ассоциированные с уровнем АД.

В гене ангиотензиногена (*AGT*) известен полиморфизм rs699 A>G, приводящий к аминокислотной замене Met235Thr. Данный локус впервые описан *Jeunemaitre X c соавт.* в 1992 г. и далее обращал на себя внимание многих исследователей. Аллель G rs699, который кодирует трионин (Thr235), ассоциирован с более высоким уровнем ангиотензина, риском развития АГ и риском развития гестоза и преэклампсии у женщин во время беременности [21]. Наблюдается значительное различие в частоте встречаемости варианта Thr235 между популяциями, так для африканцев частота Thr235 составляет 92%, тогда как у европейцев — 41%, *Lifton R.P.* (1993 г.) предположил, что данный вариант, способствующий задержке Na⁺, был преимуществом в ранний период, когда соль была менее доступна. В российском исследовании, включавшем 514 пациентов, была показана ассоциация аллеля G rs699 с риском развития АГ у мужчин с отношением шансов 1,95 (p=0,003) [5].

Показано, что межиндивидуальные различия уровня АПФ зависят от наличия полиморфизма инсерция(И)/делеция(D) *Alu* повтора в 16 интроне гена *ACE*, называемого *ACE I/D* полиморфизм. Распространённость варианта DD в европейских популяциях составляет 25-30%. Среднее значение уровня *ACE* в плазме у носителей DD примерно в 2 раза выше, чем у носителей варианта II. Во многих работах была продемонстрирована тенденция к более высоким цифрам АД у носителей аллеля D сравнению с носителями генотипа II [25, 33, 34]. Анализ 145 независимых исследований (общий размер выборки населения составил 49 959 человек) показал, что присутствие варианта D ассоциируется с повышением риска развития ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие генотипа DD соответствует повышению риска развития ишемической болезни сердца в 1,3 раза (в среднем по 30 исследованиям), инфаркта миокарда в 1,5 раза (в среднем по 20 исследованиям), инсульта в 2 раза (5 исследований) и диабетической нефропатии в 1,6 раза (11 исследований) [12].

Ангиотензин-2 взаимодействует с двумя различными субтипами клеточных рецепторов. Рецептор первого типа — *ATGR1* — обуславливает основные негативные сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина-2 — вазоконстрикцию, усиление реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах, секреция альдостерона вазопрессина, эндотелина-1, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов. Описан полиморфный локус rs5186 A>C в некодирующей области гена. Вариант полиморфизма C — фактор риска развития АГ и другой сердечно-сосудистой патологии за счёт усиления активности рецептора [15].

Воздействие ангиотензина-2 на рецептор второго типа — *ATGR2* — приводит к расширению коронарных микрососудов, а значит к улучшению кровоснабжения миокарда, ингибированию пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, торможению гипертрофии кардиомиоцитов. Известен полиморфизм гена рецептора ангиотензина 2 типа rs1403543 A>G. Выявлено, что аллель A ассоциирован с развитием гипертрофии левого желудочка при АГ у молодых мужчин, а аллель G связан с протективным эффектом в отношении сердечно-сосудистой патологии [16].

CYP11B2 — альдостеронсинтаза — фермент, который участвует в синтезе альдостерона. Альдостерон способствует задержке натрия во внеклеточном пространстве, а вместе с ним и воды. Кроме того, альдостерон повышает чувствительность к сосудосуживающим агентам. Описан полиморфизм C>T rs1799998. Вариант *CYP11B2* «Т» rs1799998 приводит к увеличению уровня альдостерона [24]. В исследовании, выполненном на трансгенных мышцах, показано, что мыши с аллелем «Т» *CYP11B2* имели более высокое АД, чем мыши с аллелем «С». Этот эффект усугублялся при диете с высоким уровнем соли [13]. Среди пациентов со слабым ответом на диуретики (спиронолактон, фуросемид) достоверно чаще встречался аллель «Т» rs1799998, чем у пациентов со стандартным ответом,

при этом группы пациентов не отличались по другим клиническим и лабораторным параметрам [39].

Полиморфизм rs4961 G>T в гене *ADD1* (аддуцина), приводит к нарушению обмена натрия в организме: в клетках почек изменённый аддуцин приводит к повышению активности Na^+ - K^+ насоса и нарушению реабсорбции натрия в тубулярном аппарате почек. Замена нуклеотидов G на T в гене *ADD1* приводит к замене аминокислот 460Gly на 460Trp в кодируемом белке. Выявлена ассоциация данного полиморфного локуса с солечувствительной АГ [17]. Пациенты с вариантом Trp460 (генотипы GT и TT), отличаются более значительным снижением АД при приёме гидрохлортиазидных диуретиков [36].

Адренорецептор первого типа обуславливает физиологические эффекты катехоламинов: увеличение частоты и силы сердечных сокращений, расширение коронарных артерий, расслабление гладких мышц кишечника, активация липолиза [9]. Он кодируется геном *ADRB1*. Полиморфная замена rs1801253 C>G приводит к аминокислотной замене Arg389Gly и затрагивает ключевой сайт передачи сигнала. Сигнал, продуцируемый рецептором Arg389 (который соответствует более частому аллелю C), в 3 раза более интенсивный, чем сигнал, передаваемый Gly389. Таким образом, аллель G является протективным в отношении гипертонической болезни. Антигипертензивная терапия β -блокаторами эффективнее у носителей аллеля Arg389. Ещё один полиморфизм (rs1801252) приводящий к замене Ser49Gly в этом же гене, влиял на эффект β -блокаторов, но в меньшей степени [26].

Адренорецепторы 2 типа (*ADRB2*), присутствующие на мембранах клеток гладкой мускулатуры (бронхиол, матки, артерий скелетных мышц) более чувствительны к адреналину, чем к норадреналину. Активация *ADRB2* приводит к расслаблению гладких мышц; воздействие адреналина на клетки печени вызывает гликогенолиз и выход глюкозы в кровь; в скелетных мышцах распад гликогена также усиливается. Полиморфизм rs1042714 приводит к аминокислотной замене Gln27Glu (аллель rs1042714C кодирует Gln) и может приводить к устойчивости рецептора к агонистам рецепторов [20].

Предсердный натрийуретический пептид — гормон, секретируемый кардиомиоцитами и являющийся мощным вазодилататором, кодируется геном *hANP*. Этот гормон усиливает выведение Na^+ и воды, повышая скорость клубочковой фильтрации, тормозя реабсорбцию Na^+ в проксимальных канальцах и ингибируя секрецию ренина и альдостерона. Он синтезируется в мышечных клетках предсердий в ответ на повышение артериального давления. Таким образом, предсердный натрийуретический гормон препятствует задержке Na^+ и воды. Присутствие однонуклеотидного полиморфизма rs5065 T>C в гене натрийуретического пептида показало ассоциацию с АГ во многих работах, о чём свидетельствуют данные мета-анализа [14, 35]. Большое исследование было посвящено изучению влияния генотипа на эффективность антигипертензивной терапии. Сравнивали эффект препаратов четырёх видов: мочегонные, антагонисты кальция,

ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и β -блокаторы на степень снижения давления и развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у 38 462 пациентов с гипертонией в возрасте старше 55 лет. При генотипе Т/Т достоверно эффективнее были блокаторы кальциевых каналов, тогда как при генотипе С/С лучший эффект был при лечении диуретиками [32].

NO-синтаза (полное название фермента L-аргинин, NADPH: кислород оксидоредуктаза) — кальций-кальмодулин-зависимый фермент, катализирующий несколько реакций в организме человека, самая важная из которых — окисление аргинина с образованием оксида азота и цитрулина. Полиморфизм VNTR (вариабельное число тандемных повторов) в 4-м интроне гена *eNOS*, может быть представлен либо 4, либо 5 повторами по 27 пар нуклеотидов. Нормальный вариант содержит 5 повторов, патологический вариант 4 повтора. Однонуклеотидная замена rs1799983 G>T приводит к аминокислотной замене в положении Glu298Asp белковой последовательности. Эндотелиальная NO-синтаза с Asp в 298 положении является объектом селективного протеолиза в клетках эндотелия, в результате чего нарушается её ферментативная активность, приводя к снижению продукции NO со снижением вазодилатации. Патологическое влияние варианта 4R связано с нарушением экспрессии гена *NOS3*, а rs1799983T со снижением активности работы фермента, что приводит к уменьшению выработки NO и является фактором риска развития эндотелиальной дисфункции, коронарного атеросклероза и инфаркта миокарда [18, 19, 37]. Курение в значительной степени усугубляет отрицательный эффект патологических аллелей гена *eNOS*.

Ген *GNB3* кодирует многофункциональный белок G. Этот белок локализуется в клеточных мембранах кардиомиоцитов, гладкомышечных клетках сосудов, фибробластах и вовлечён в процессы передачи сигнала с поверхности клеток, от рецепторов, регулирующих сосудистый тонус. Полиморфизм rs5443 C>T, расположенный в экзоне 10 гена *GNB3* был описан в 1998 году, аллель Т был связан с повышением активности G-белка. В нескольких ассоциативных исследованиях, показано связывание аллеля Т с широким спектром заболеваний и патологических состояний — артериальной гипертонией, ожирением и депрессией. Данную полиморфную замену связывают с развитием АГ в раннем возрасте. Обнаружена ассоциация генотипа ТТ с более высоким индексом массы тела у женщин.

Мы провели собственное исследование по проверке ассоциаций функциональных полиморфных вариантов генов, продукты которых участвуют в регуляции сосу-

дистого тонуса, с гипертонической болезнью у пациентов моложе 50 лет, проживающих в Сибирском регионе (Новосибирск, Иркутск). На данный момент выборка составляет 48 пациентов с ГБ и 24 пациента без эпизодов повышения артериального давления, группы сопоставимы по полу и возрасту. Обе группы пациентов прогенотипированы методом ПЦР по следующим полиморфным локусам: rs4646994 *ACE*, rs4961 *ADD1*, rs1801253 *ADRB1*, rs1801253 *AGT*, rs5186 *ATGR1*, rs1403543 *ATGR2*, rs1799998 *CYP11B2*, rs5065 *hANP*, rs1799983 *NOS3(e)*, rs5443 *GNB3*, которые были отобраны на основании обзора литературы и были ассоциированы с гипертонией в нескольких исследованиях зарубежных авторов. Была выявлена ассоциация генотипа Т/Т rs5443 гена *GNB3* с дебютом гипертонической болезни в возрасте моложе 50 лет, у пациентов Западной Сибири (отношение шансов = 3,5 доверительный интервал = [1.544-7.868] $\chi^2 = 9.61$, $p=0.002$). Носительство аллеля С являлось протективным признаком. Вероятно, присутствие генотипа Т/Т приводит к усилению сосудосуживающих реакций в ответ на стресс. Генотипирование пациентов по полиморфному локусу rs5443 может быть полезно для выявления лиц с высоким риском развития ГБ, с целью дальнейшей индивидуальной профилактики. По другим полиморфным локусам достоверных ассоциаций не получено.

В продолжении собственных исследований на следующем этапе работы будет проводиться сопоставление молекулярно-генетических результатов с состоянием здоровья пациентов; дополнительное кардиологическое дообследование пациентов с выявленными полиморфизмами в генах предрасположенности к патологии сосудистой стенки. Далее будут разрабатываться рекомендации по персонализированной профилактике и лечению заболеваний с учётом особенностей генотипа. Представляется особенно важным в современных условиях комплексное изучение патогенетических и фармакогенетических механизмов артериальной гипертонии, так как использование новых знаний позволит снизить количество сердечно-сосудистых осложнений АГ, таких как острый инфаркт миокарда и инсульт головного мозга, сохраняя высокое качество жизни пациентов [8].

Изучение взаимодействия молекулярно-генетических маркёров и средовых факторов риска способствует развитию широко обсуждаемой в последнее время персонализированной предиктивной медицины, которая призывает использовать новые методы молекулярного анализа для улучшения оценки предрасположенности к болезни и повышения эффективности профилактики и лечения [2].

Работа выполнена при поддержке программы РАН «Фундаментальные науки — медицине» (ФНМ — 2012 — 20).

Литература

1. Дзукоев С.Г., Можяева И.В., Такоева Е.А. и др. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции. // *Fundamental research*. — 2014. — Vol. 4. — P.198-204.
2. Лифшиц Г.И., Николаева А.А. Семейные подходы к организации первичной профилактики ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. В кн.: Семейные подходы к организации первичной профилактики ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии / Под редакцией А.А. Николаевой. — Новосибирск: Наука, 2000. — С.6-28.

3. *Лифшиц Г.И., Николаев К.Ю.* Новые методические подходы к оценке сосудистого баланса и выбора препаратов для лечения больных АГ и ИБС. В кн.: Семейные подходы к организации первичной профилактики ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. — Новосибирск: Наука, 2000. — С.86-93.
4. *Лутай М.И.* Атеросклероз: современный взгляд на патогенез. // Укр. кардіол. журн. — 2004. — № 1. — С. 22-34.
5. *Максимов В.Н., Орлов П.С., Малютна С.К., и др.* Ассоциация генетических маркеров с артериальной гипертензией в сибирской популяции. // Российский кардиологический журнал. — 2014. — Т.10, №114. — С. 73-76.
6. *Маркель А.Л.* Генетика артериальной гипертензии. // Вестник Российской академии наук. — 2008. — Т. 78. № 3. — С. 235-246.
7. *Николаева А.А., Николаев К.Ю., Лифшиц Г.И., Попова Л.В.* Сосудистая реактивность при коронарном атеросклерозе и социально-значимых факторах риска (курение и алкоголь), возможности её использования для профилактики, скрининга и лечения. — Новосибирск: ГПНТБ СО РАН, 2011. — 220 с.
8. *Николаева А.А., Отева Э.А., Егорова Н.А. и др.* Кабинет семейного консультирования в крупной поликлинике города как первое звено первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2001. — Т.80. № 1. — С.102-104.
9. *Николаев К.Ю., Куроедов А.Ю., Лифшиц Г.И., Николаева А.А.* Вариант эссенциальной артериальной гипертензии с выраженной симптоматикой вегетативных дисфункций. // Артериальная гипертензия. — 2000. — Т.6. № 1. — С.5557.
10. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. — 2014. — № 1(105). — С.7-94.
11. *Рунович А.А., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е. и др.* Атеросклероз и клеточная терапия. / Под редакцией А.А. Руновича, Ю.И. Пивоварова, Т.Е. Курильской. — Иркутск, 2005. — 298 с.
12. *Agerholm-Larsen B., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A.* ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. // Arterioscler Thromb Vasc Biol. — 2000. — V.20. № 2. — P.484-92.
13. *Andersen K.* Aldosterone synthase inhibition in hypertension. // Curr Hypertens Rep. — 2013. — V.15. № 5. — P.484-8.
14. *Barbato E., Bartunek J., Mangiacapra F. et al.* Influence of rs5065 atrial natriuretic peptide gene variant on coronary artery disease. // J Am Coll Cardiol. — 2012. — V.59. № 20. — P.1763-70.
15. *Baudin B.* Polymorphism in angiotensin II receptor genes and hypertension. // Exp Physiol. — 2005. — V.90. № 3. — P.277-82.
16. *Carstens N., van der Merwe L., Revera M. et al.* Genetic variation in angiotensin II type 2 receptor gene influences extent of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy independent of blood pressure. // J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. — 2011. — V.12. № 3. — P.274-80.
17. *Cusi D., Barlassina C., Azzani T. et al.* Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. // Lancet. — 1997. — V.349. № 9062. — P.1353—1357.
18. *Dellamea B.S., Pinto L.C.F., Leitão C.B., et al.* Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis. // BMC Medical Genetics. — 2014. — V. 15. № 1. — P. 9.
19. *Ekmekçi A., Ozcan K. S., Güngör B. et al.* The relationship between endothelial nitric oxide synthase 4a/4b gene polymorphism and premature coronary artery disease. // Acta Cardiologica. — V.68. № 5. — P. 464—8.
20. *Gjesing A.P., Andersen G., Burgdorf K.S., et al.* Studies of the associations between functional beta2-adrenergic receptor variants and obesity, hypertension and type 2 diabetes in 7,808 white subjects. // Diabetologia. — 2007. — V. 50. № 3. — P. 563-8.
21. *Hajjar I., Sorond F., Hsu Y.H.* Renin angiotensin system gene polymorphisms and cerebral blood flow regulation: the MOBILIZE Boston study. // Stroke. — 2010. — V.41. № 4. — P.635-40.
22. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies et al, Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. // Nature. — 2011. — V.478. — P.103-9.
23. *Ji L., Cai X., Zhang L., et al.* Association between Polymorphisms in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System Genes and Essential Hypertension in the Han Chinese Population. // PLoS ONE. — 2013. — V.8. № 8. — e72701.
24. *Jia M., Zhang H., Song X., et al.* Association of CYP11B2 polymorphisms with susceptibility to primary aldosteronism: a meta-analysis. // Endocrine Journal. — 2013. — V. 60. № 7. — P. 861870.
25. *Jin J.J., Nakura J., Wu Z.* Association of angiotensin II type 2 receptor gene variant with hypertension. // Hypertens. Res. — 2003. — V. 26. № 7. — P. 547-552.23.
26. *Johnson J.A., Zineh I., Puckett B.J., McGorray S.P., Yarandi H.N., Pauly D.F.* Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol. // Clin Pharmacol Ther. — 2003. — V. 74. № 1. — P.44-52.
27. *Kotchen T.A.* Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. // Am J Hypertens. — 2010. — V. 23. — P.1170—1178.
28. *Kunes J., Zicha J.* Developmental windows and environment as important factors in the expression of genetic information: a cardiovascular physiologist's view. // Clin Sci. — 2006. — V.111. — P. 295—305.
29. *Laplante M., Wu R., Moreau P. et al.* Role of endothelin in the stimulation of NAD(P)H oxydase and superoxyde production in vascular smooth muscle cells following a treatment with angiotensin II. // J. Hypertens. — 2003. — Vol. 21, Suppl. 4. — P. 200-206.
30. *Liu Y., Feng Q.* NOing the heart: role of nitric oxide synthase-3 in heart development. // Differentiation. — 2012. — V.84. № 1. — P.54-61.
31. *Luft F.C.* Twins in cardiovascular genetic research. // Hypertension. — 2001. — V.37. — P.350356.
32. *Lynch A.I., Boerwinkle E., Davis B.R., et al.* Pharmacogenetic association of the NPPA T2238C genetic variant with cardiovascular disease outcomes in patients with hypertension. // JAMA. — 2008. — V.299. № 3. — P.296-307.
33. *Ma F., Yang Y., Li X., et al.* The Association of Sport Performance with ACE and ACTN3 Genetic Polymorphisms: A Systematic Review and Meta-Analysis. // PLoS One. — 2013. — V.8. № 1. — e54685.
34. *Ned R.M., Yesupriya A., Imperatore G., et al.* The ACE I/D polymorphism in US adults: limited evidence of association with hypertension-related traits and sex-specific effects by race/ethnicity. // Am J Hypertens. — 2012. — V.25. № 2. — P.209-15.
35. *Niu W.* The relationship between natriuretic peptide precursor a gene T2238C polymorphism and hypertension: a meta-analysis. // International Journal of Hypertension. — 2011. — e653698.
36. *Psaty B.M., Smith N.L., Heckbert S.R., et al.* Diuretic therapy, the alpha-adducin gene variant, and the risk of myocardial infarction or stroke in persons with treated hypertension. // JAMA. — 2002. — V.287. № 13. — P.1680-9.
37. *Salvi E., Kuznetsova T., Thijs et al.* Target sequencing, cell experiments, and a population study establish endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene as hypertension susceptibility gene. // Hypertension. — 2013. — V. 62. № 5. — P.844—52.
38. *Wang T.J., Vasan R.S.* Epidemiology of uncontrolled hypertension in the United States. // Circulation 2005;112: 1651—1662.
39. *Yang Y.Y., Lin H.C., Lin M.W., et al.* Identification of diuretic non-responders with poor long-term clinical outcomes: a 1-year follow-up of 176 non-azotaemic cirrhotic patients with moderate ascites. // Clin Sci. — 2011. — V.121. №11. — P.509-521.

Кашель и ангионевротический отёк на фоне приёма ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: генетические маркёры

Данцев И.С., Синицина И.И., Сычёв Д.А.

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

Резюме. В то время как кашель остаётся наиболее частым нежелательным явлением (НЯ) при приёме иАПФ, ангионевротический отёк, уступая ему в частоте, по праву считается наиболее грозным осложнением со стороны данной группы препаратов. Риск развития подобных осложнений, как правило, связан с повышением уровня брадикинина и его активных метаболитов вследствие ингибирования АПФ. Одну из ведущих ролей среди факторов, ассоциированных с уровнем АПФ в плазме и частотой развития осложнений, играют генетические. Для поиска ряда генетических маркёров, как правило, применяется кандидатное картирование. При данном методе проводят анализ связи НЯ с полиморфизмом генов. Данный обзор рассматривает взаимосвязь полиморфизмов в генах-кандидатах с частотой развития НЯ со стороны иАПФ. Кроме того, обсуждаются возможные причины развития изолированного висцерального ангионевротического отёка.

Ключевые слова: ангионевротический отёк, кашель, висцеральная боль, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, неблагоприятные реакции, фармакогенетика

Cough and angioedema from angiotensin-converting enzyme inhibitors: genetic markers

Dantsev I.S., Sinitsina I.I., Sychev D.A.

Russian State Academy of Postgraduate Education

Abstract. While coughing remains the most frequent adverse drugs reaction (ADR) when taking ACE inhibitors, angioedema giving him a frequency is considered to be the most threatening complication from this group of drugs. The risk of such complications are usually associated with increased levels of bradykinin and its active metabolites by inhibiting ACE. Genetic factors associated with the level of ACE in plasma and the incidence of complications play a leading role. To search for genetic markers usually used mapping candidate. This method allows analyzing ADR due to gene polymorphism. The present review consider the relationship of polymorphisms in candidate genes with the frequency of ADR of the ACE inhibitor. In addition, we discuss the possible causes of isolated visceral angioedema.

Key words: angioedema, cough, visceral pain, angiotensin-converting enzyme inhibitors, drug-related side effects and adverse reactions, pharmacogenetics

Автор, ответственный за переписку:

Сычёв Дмитрий Алексеевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России; e-mail: dimasychev@mail.ru

Введение

В 1971 году был создан первый ингибитор АПФ (иАПФ) тепротид. А широкое применение в клинической практике препаратов данной группы началось лишь с середины 80-х годов XX века в первую очередь, как препаратов с выраженным антигипертензивным эффектом.

Однако, несмотря на все их преимущества и тот факт, что за последние десятилетия иАПФ по праву заняли одно из ведущих мест в современных стандартах лечения артериальной гипертензии (АГ) и хронической сердеч-

ной недостаточности (ХСН), не стоит забывать о неблагоприятных побочных явлениях (НЯ) этих препаратов.

К НЯ, связанным с применением иАПФ относятся: гипотония, кашель, гиперкалиемия, нарушение функции почек, ангионевротический отёк, кожные сыпи, нейтропения [1]. Данные реакции определяются общими для этой группы свойствами, поэтому фармакологические различия между препаратами не должны оказывать большого влияния на частоту развития НЯ, за исключением тех, которые определяются наличием в составе молекулы препарата определённой группировки, в частности — сульфгидрильной [2].

Патофизиология ангионевротического отёка (АО)

Относительно патофизиологии висцерального АО был предложен целый ряд теорий, но сам механизм развития остаётся до конца не изученным. Уровни C1/C4 и функциональная активность C1 ингибиторов эстеразы в случаях висцерального АО, вызванного иАПФ, как правило, остаются в пределах нормы [3-5]. Ниже представлены несколько из наиболее вероятных механизмов, приводящих к развитию данного состояния:

- приём иАПФ вторично опосредует нарастание уровня брадикинина и субстанции P, что, в свою очередь, может привести к развитию воспалительных реакций и как следствие — повышенной проницаемости сосудистой стенки;
- дефицит комплемента и ферментов карбокси-пептидазы N/альфа-1 антитрипсина;
- реакция антиген-антитела [6];
- воздействие таких гормонов, как эстроген и прогестерон в связи с высокой распространённостью АО у лиц женского пола [7];
- генетическая предрасположенность;
- воспаление, инициированное белками острой фазы;
- дефицит C1 ингибиторов или их дисфункция и многие другие теории, которые активно изучаются [7, 8].

Повышение уровня брадикинина и его метаболитов остаётся наиболее вероятным объяснением механизмов развития отёка Квинке [9]. Во время развития АО вторичного по отношению к иАПФ, уровень брадикинина способен увеличиваться более чем в десять раз от нормы. Однако, в случаях изолированного висцерального отёка его уровень способен оставаться на значениях, не превышающих физиологическую норму [10].

Клинические исследования последних лет позволили установить, что одним из существенных факторов развития НЯ со стороны иАПФ является генетический компонент. А связь наиболее частых и опасных осложнений — с повышением уровня брадикинина и его метаболитов, заставили учёных рассмотреть и изучить целый ряд однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) в генах, кодирующих деградацию брадикинина или ферментов деградации субстанции P, карбокси-пептидазы N, неприлизина, аминопептидазы P (*XPNPEP2*) и дипептидилпептидазы 4 (*DPP-4*), B_2 рецепторов брадикинина (*BDKRB2*) и B_1 рецепторов брадикинина (*BDKRB1*), NK1 рецепторов (*TACR1*) [11-17]. В этих генах кандидатах были отобраны 33 SNPs, которые ранее были связаны с фенотипом или функцией. Также были рассмотрены связи между ингибиторами АПФ-ассоциированным АО и различия на хромосоме 1q13 и 17q21 локусов, которые были связаны с бронхиальной астмой, а также полиморфизмы ассоциированные с уровнем концентрации циркулирующего в сыворотке IgE [18-19].

Кашель

Наиболее частой НЯ при приёме иАПФ является отрывистый сухой кашель, который, как предполагается, связан с повышением уровня брадикинина и повышенной чувствительностью рецепторов бронхиального дерева [2, 20]. Кашель имеет упорный характер, часто провоцирует бронхоспазм и не купируется противокашлевыми препаратами центрального действия. Он может усиливаться в горизонтальном положении и быть настолько сильным, что вызывает охриплость, рвоту и недержание мочи в момент кашля.

По некоторым литературным данным, частота развития данного осложнения колеблется в пределах 1-48% [20].

Развитие кашля на фоне иАПФ почти в 2 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин и у лиц, принадлежащих к определённым расам (негроидной и монголоидной) [2].

Основной причиной развития кашля на фоне терапии иАПФ считают повышение концентрации брадикинина и его метаболитов. Ингибирование АПФ в лёгких может приводить к накоплению брадикинина в верхних дыхательных путях, способствуя развитию данного осложнения.

В гене АПФ был выявлен инсерционно-делеционный полиморфизм, связанный с инсерцией (I) или делецией (D) *Alu* повтора размером 287 пар нуклеотидов в интроне 16 гена АПФ. Данный полиморфизм оказался ассоциирован с уровнем АПФ в плазме крови. При этом отмечалась корреляция между D аллелями и уровнем АПФ в крови, лимфе и тканях. Уровень АПФ в сыворотке у здоровых людей гомозиготных по D аллели (DD-генотип наблюдался примерно у 36% людей) был почти в 2 раза выше, чем у гомозиготных по I аллели (II-генотип, около 17% людей). Так что частота развития кашля среди пациентов, принимающих иАПФ, примерно совпадает с частотой выявления гомозиготности по I-аллели гена АПФ [21].

Ангионевротический отёк

Одним из самых грозных осложнений на фоне терапии иАПФ является ангионевротический отёк, также известный как отёк Квинке. На сегодняшний день частота данного НЯ, вызванного приёмом иАПФ, составляет 30-40% от всех отёков Квинке, поступающих в приёмный покой по скорой помощи [22], а в структуре всех НЯ на фоне применения данной группы препаратов — 0,1-0,3% [2]. При этом преобладает отёк со стороны ЛОР-органов, а применяемая специфическая терапия не приносит должного результата — в 25% случаев развивается удушье. В связи с этим, диагноз иАПФ-индуцированный АО должен быть заподозрен как можно раньше, отталкиваясь от симптомов клинической картины и своевременного полученных анамнестических данных [23].

Ангионевротический отёк, как правило, развивается в течение первых 3-х месяцев после начала использования иАПФ. Однако отмечены случаи, когда симптомы отёка Квинке развивались спустя несколько лет с момента начала использования препаратов этой группы [24].

В течение первого года, суммарная частота развившегося ангионевротического отека на 1000 человек составляет 1,79 (95% доверительный интервал [ДИ] 1,73-1,85), а с учётом последующих лет — 4,38 (95% ДИ, 4,24-4,54) при анализе 1 845 138 пациентов, находящихся на терапии иАПФ [25]. Если использование иАПФ продолжается после инцидента (АО), то частота рецидивов отёков Квинке увеличивается до 187 на 1000 человек в год [26]. После отмены препарата, тенденция к развитию отёка Квинке, как правило, стихает, но может сохраняться в течение последующих месяцев или даже лет [27, 28]. Порой, подобное не поддаётся объяснению, т.к. после отмены иАПФ такие случаи имеют место. Вполне возможно, что подобные явления становятся отражением общей аллергической направленности по отношению к АО, этиология которого по-прежнему остаётся неясна.

Между тем на передний план изучения НЯ со стороны иАПФ всё чаще, выходит, такое осложнение, как висцеральный отёк Квинке. Наблюдения ряда авторов говорит о том, что АО внутренних органов (висцеральный отёк) может представлять диагностическую дилемму для врача приёмного отделения. При поступлении в стационар пациенты обычно предъявляли жалобы на боли в животе, рвоту и диарею или этих жалоб не было [29]. В то время как в отделении реанимации и интенсивной терапии, наблюдалось нарастание симптомов вплоть до развития АО лица и гортани.

Проведя анализ медицинской литературы за последние 5 лет, нам удалось найти чуть более 30 описанных случаев развития АО у пациентов, принимающих иАПФ. При изучении висцерального отёка (ВО) было отмечено, что данное НЯ при применении иАПФ может протекать, как в сочетании с распространённым отёком Квинке (области головы, шеи, ЛОР-органов), так и изолировано.

Особое внимание в данной ситуации, по мнению ряда авторов, следует отводить именно своевременной диагностике. Этому способствуют грамотный сбор анамнеза, проведение ультразвуковой диагностики органов брюшной полости или КТ исследование, т.к. зачастую после купирования основных симптомов, пациента выписывают, не установив истинную причину сложившегося состояния, и в скором времени пациент вновь поступает с той же клинической картиной. Имеются случаи, когда в отношении таких пациентов прибегали к оперативному вмешательству, что естественно было не оправданным и не приносило должного результата [30].

Генетические маркёры ангионевротического отёка

Определение генетических маркеров отёка Квинке индуцированного иАПФ может помочь объяснить механизм возникновения данного осложнения.

Ряд наблюдений выявил, что риск развития иАПФ-ассоциированного отёка Квинке связан с полом и расовой принадлежностью и предполагает наличие генетических факторов, лежащих в его основе.

Во время ингибирования АПФ, за деградацию брадикинина и субстанции Р отвечают неприлизин, аминоклепидидаза Р и DPP-4.

Эта группа внеклеточных протеиназ крайне важна для избирательного протеолиза белков внеклеточного пространства. Поскольку гидролиз пептидной связи, образованный пролином, может осуществляться очень ограниченным числом протеолитических ферментов [31].

Большие клинические исследования подтверждают роль неприлизина в развитии иАПФ-ассоциированного отёка Квинке. В клинических исследованиях с применением омапатрилата в сравнении с эналаприлом при сердечно-сосудистых заболеваниях (OCTAVE) отмечено, что у пациентов, получавших омапатрилат, комбинированный ингибитор АПФ и неприлизин, риск развития АО был в три раза выше, чем у пациентов которых лечили иАПФ эналаприлом. Данное исследование предполагает, что генетическая вариативность у неприлизина может также способствовать развитию иАПФ-ассоциированному АО [32].

Пролиновые пептидазы участвуют в протеолитическом разрушении многих биологических молекул — интерлейкинов (IL-1 β , IL-2, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13), факторов роста (гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор, эритропоэтин, инсулиноподобный фактор роста I, TNF- β), гормонов (гормон роста, пролактин) [31].

К группе пролиновых пептидаз относятся аминоклепидидаза, дипептидилпептидаза IV и другие.

Из этих ферментов наиболее исследована дипептидилпептидаза 4. Она отрезает от белковой молекулы N-концевые дипептиды, содержащие пролин в трансконформации. Наряду с аминоклепидидазой участвует в деградации и инаktivации брадикинина, активного сосудорасширяющего пептида [31].

Структурные дефекты или недостаток некоторых из приведённых ферментов, включая APP и DPP-4, были описаны у лиц, предрасположенных к отёку Квинке в области головы и шеи. В дальнейшем эти наблюдения подкрепились тем фактом, что приём ингибиторов DPP-4 при сахарном диабете одновременно с иАПФ значительно увеличивал риск развития АО [33].

Брадикинин индуцирует экстравазацию плазмы как посредством прямого воздействия на V2 рецепторы, так и косвенно, V2 рецептор-зависимое высвобождение субстанции Р. В свою очередь, субстанция Р, приводит к трансудации плазмы через рецепторы NK1. Предыдущие исследования изучения роли генетических факторов в регуляции деятельности мембранной аминоклепидидазы Р (APP), определили полиморфизм единичного нуклеотида (SNP) C-2399A (rs3788853) в *XPNPEP2* локализованного в X-хромосоме (кодирующий мембранную APP) [34]. Этот вариант полиморфизма наиболее часто

просматривается у лиц, в истории которых ранее отмечались случаи отёка Квинке на фоне приёма иАПФ, а также у предрасположенных к аллергическим реакциям. В тоже время, в ходе исследования GWAS (полногеномный поиск ассоциаций) у мужчин и женщин, связи между иАПФ индуцированным ангионевротическим отёком и (SNP) *XPNPEP2* не выявлено.

При анализе генов-кандидатов с целью набора данных, использовалось исследование ONTARGET, а выборка Vanderbilt/Marshfield использовалась для репликации. В набранных данных ONTARGET, полиморфизмы в генах, кодирующих неприлизин (*MME*, rs989692) и в *CRBI* (rs2786098), были в значительной степени связаны с иАПФ-ассоциированным АО. Те же самые SNPs в *MME* (rs989692) связаны с иАПФ-ассоциированным отёком Квинке у лиц африканского происхождения в выборке Vanderbilt/Marshfield. В обоих случаях G аллель был в значительной степени связан с иАПФ-ассоциированным отёком Квинке [35].

С помощью GWAS были определены два SNPs (rs500766 и rs2724635) которые, так или иначе, связаны с иАПФ-ассоциированным АО в исследовании Nashville/Marshfield и ассоциированных с отёком Квинке в опытах ONTARGET. Эти два SNPs находятся в генах, принимающих участие в регуляции иммунной системы. Используя подход кандидатного гена, было обнаружено, что полиморфизм в интроне одного гена, кодирующего неприлизин был связан с повышенным риском развития иАПФ-ассоциированного АО участников исследования ONTARGET и у Афроамериканцев, принимающих иАПФ в изучении «случай-контроль» Nashville/Marshfield [35]. Также было установлено, что T аллель rs500766 в *PRKCQ* (ген протеинкиназы C) был связан с уменьшением риска, в то время как G аллель rs2724635 в *ETV6* с увеличением риска развития отёка Квинке [34].

Отмечена связь между генами участвующих в регуляции иммунной системы и развитием отёка Квинке индуцированного приёмом иАПФ. Так, наличие у пациента в анамнезе истории сезонной аллергии может являться риском развития ангионевротического отёка. Кроме того, целый ряд исследований свидетельствуют о повышении рисков, связанных с развитием отёка Квинке у лиц, получающих иммуносупрессивную терапию. Ингибиторы mTOR обычно используемые в трансплантологии вызывают значительное снижение Th1 по отношению к Th2. Это позволяет выдвинуть гипотезу о том, что иАПФ ассоциированный отёк Квинке связан как с экзогенными, так и с генетическими факторами — снижающих соотношение между Th1 и Th2 [36]. Результаты исследования GWAS также демонстрируют потенциальную роль иммунной регуляции в развитии иАПФ-ассо-

циированного АО. Однако, учитывая тот факт, что биологическое объяснение этих результатов основывается на клинических наблюдениях, эти данные следует рассматривать как гипотезы [35].

Таким образом, в ходе проведённых исследований и изучения роли полиморфизмов в генах АПФ, неприлизина, аминопептидазы Р и ДПП IV в развитии отёка Квинке не выявлено достоверной ассоциации ни одного из генетических вариантов с патологией. Однако из-за того, что ангионевротический отёк, как осложнение со стороны иАПФ встречается крайне редко, выборка пациентов была невелика. В связи с этим, для полного исключения вышеописанных НЯ и выявления новых ассоциаций между генотипом и патологией, необходимо изучение большей выборки пациентов.

Заключение

На сегодняшний день висцеральный отёк вторичный по отношению к иАПФ остаётся малоизученным. И отчасти, именно поэтому не всегда вовремя диагностируется.

Механизм развития локализованной формы висцерального отёка до конца неясен. Большинство авторов, так или иначе, склоняется в сторону повышения уровня брадикинина и накопления его метаболитов. Пытаясь подтвердить или опровергнуть данную теорию, некоторые из них проводят параллели с такой группой препаратов, как антагонисты (блокаторы) рецепторов ангиотензина II [33].

Не стоит забывать и о наследственной форме АО. Для исключения которой необходимо определить уровень ингибирования C1 эстеразы и компонента системы комплемента C4. Так как далеко не редкость, когда при отёке Квинке вызванном приёмом иАПФ выявляется дефицит ингибитора C1 эстеразы [23].

Основным ограничением представленного обзора является небольшой процент выборки в анализируемой литературе, однако это не является необычным в исследованиях изучения редких побочных реакций.

Результаты работ по исследованию целого ряда полиморфизмов, связанных с развитием осложнений на фоне приёма иАПФ, противоречивы и во многом зависят от исследуемой популяции.

При этом, необходимо помнить, что строго специфических тестов для диагностики иАПФ индуцированного АО на сегодня нет. Также, как и не существует никаких тестов, которые могли бы предсказать развитие данного осложнения ещё до начала приёма иАПФ. К тому же аллергическая реакция может развиваться отдалённо, через 1-2 недели, а может и спустя несколько лет [24].

Литература

1. Brown N.J., Vaughan D.E. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. // Circulation. 1998;97:1411-14-20.
2. Орлов В.А., Гиляревский С.Р., Урусбиева Д.М., Даурбекова Л.В. Влияние побочных эффектов иАПФ на тактику лечения сердечно-сосудистых заболеваний. // Рос. Кардиологический жур.-2005-№3.
3. Israili Z.H., Hall W.D. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. // Ann Intern Med Aug 1 1992;117(3):234—42.

4. Eck S.L., Morse J.H., Janssen D.A., Emerson S.G., Markovitz D.M. Angioedema presenting as chronic gastrointestinal symptoms. // *Am J Gastroenterol* Mar 1993;88(3):436—9.
5. Shahzad G., Korsten M.A., Blatt C., Motwani P. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor-associated angioedema of the stomach and small intestine: a case report. // *Mt Sinai J Med* Dec 2006;73(8):1123—5.
6. CKB. Tissue specific autoantibodies induced by captopril. // *Clin Res* 1987;35:922A.
7. Bork K., Dewald G. Hereditary angioedema type III, angioedema associated with angiotensin II receptor antagonists, and female sex. // *Am J Med* May 1 2004;116(9):644.
8. Chase M.P., Fiarman G.S., Scholz F.J., MacDermott R.P. Angioedema of the small bowel due to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. // *J Clin Gastroenterol* Oct 2000;31(3):254—7.
9. Molinaro G., Cugno M., Perez M., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema is characterized by a slower degradation of des-arginine (9)-bradykinin. // *J Pharmacol Exp Ther* Oct 2002;303(1):232—7.
10. Pellacani A., Brunner H.R., Nussberger J. Plasma kinins increase after angiotensin-converting enzyme inhibition in human subjects. // *Clin Sci (Lond)* Nov 1994;87(5):567—74.
11. Lu B., Figini M., Emanuelli C., Geppetti P., Grady E.F., Gerard N.P., et al. The control of microvascular permeability and blood pressure by neutral endopeptidase. // *Nat Med*. 1997; 3:904—907. [PubMed:9256283].
12. Kopp U.C., Farley D.M., Smith L.A. Bradykinin-mediated activation of renal sensory neurons due to prostaglandin-dependent release of substance P. // *Am J Physiol*. 1997; 272:R2009—R2016. [PubMed: 9227622].
13. Blais C.J., Rouleau J.L., Brown N.J., Lepage Y., Spence D., Munoz C., et al. Serum metabolism of bradykinin and des-Arg9-bradykinin in patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. // *Immunopharmacology*. 1999; 43:293—302. [PubMed: 10596866].
14. Duan Q.L., Nikpoor B., Dube M.P., Molinaro G., Meijer I.A., Dion P., et al. A variant in XPNPEP2 is associated with angioedema induced by angiotensin I-converting enzyme inhibitors. // *Am J Hum Genet*. 2005; 77:617—626. [PubMed: 16175507].
15. Bouchard L., Faucher G., Tchernof A., Deshaies Y., Lebel S., Hould F.S., et al. Comprehensive genetic analysis of the dipeptidyl peptidase-4 gene and cardiovascular disease risk factors in obese individuals. // *Acta Diabetol*. 2009; 46:13—21. [PubMed:18682883].
16. Cui J., Melista E., Chazaro I., Zhang Y., Zhou X., Manolis A.J., et al. Sequence variation of bradykinin receptors B1 and B2 and association with hypertension. // *J Hypertens*. 2005; 23:55—62. [PubMed:15643125].
17. Seneviratne C., Ait-Daoud N., Ma J.Z., Chen G., Johnson B.A., Li M.D. Susceptibility locus in neurokinin-1 receptor gene associated with alcohol dependence. // *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34:2442—2449. [PubMed: 19553914].
18. Weidinger S., Gieger C., Rodriguez E., Baurecht H., Mempel M., Klopp N., et al. Genome-wide scan on total serum IgE levels identifies FCER1A as novel susceptibility locus. // *PLoS Genet*. 2008; 4:e1000166. [PubMed: 18846228].
19. Sleiman P.M., Flory J., Imielinski M., Bradfield J.P., Annaiah K., Willis-Owen S.A., et al. Variants of DENND1B associated with asthma in children. // *N Engl J Med*. 2010; 362:36—44. [PubMed:20032318].
20. Суворов Н.В., Чельцов В.В., Илларионова Т.С., Астахова А.В., Коровякова Э.А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: неблагоприятные побочные реакции. // *Вестник РУДН, серия Медицина* 2004 №3(27).
21. Rigat B., Hubert C., Corvol P., Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human ACE gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). // *Nucl. Acids Res*. 1990. V.20. P.1433.
22. Banerji A.S., Clark M., Blanda F., LoVecchio, B., Snyder, and C. A. Camargo Jr. 2008. Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. // *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 100:327—332.
23. Samuel Michael Lipski, Georges Casimir, Martine Vanlommel, Mathieu Jeanmaire & Pierre Dolhen. Angiotensin-converting enzyme inhibitors-induced angioedema treated by C1 esterase inhibitor concentrate (Beriner): about one case and review of the therapeutic arsenal. // *Clinical Case Reports* 2015; 3(2): 126—130.
24. Korniyenko A., Alviar C.L., Cordova J.P., Messerli F.H. Visceral angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. // *Cleve Clin J Med* 2011; 78(5): 297—304.
25. Toh S., et al. Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the rennin-angiotensin-aldosterone system. // *Arch. Intern. Med*. 2012;172:1582-1589.
26. Brown N.J., Snowden M., Griffin M.R. Recurrent angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. // *JAMA*. 1997;278:232-233.
27. Beltrami L., Zanichelli A., Zingale L., Vacchini R., Carugo S., Cicardi M. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema. // *J. Hypertens*. 2011;29:2273-2277.
28. Fitzharris P., Jordan A. Investigating recurrent angioedema. // *BMJ*. 2011;343:d6607.
29. Coelho M.L., Amaral R., Curvo-Semedo L., Caseiro-Alves F. Small bowel angioedema induced by angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor: US and CT findings. // *JBR-BTR*. 2014 Jul-Aug;97(4):239-41.
30. Cohen N., Sharon A., Golik A., Zaidenstein R., Modai D. Hereditary angioneurotic edema with severe hypovolemic shock. // *J Clin Gastroenterol* Apr 1993;16(3):237—9.
31. Ежова Г.П., Бабаев А.А., Новиков В.В. Биоинформационные аспекты протеомики и деградации белка. // *Учебно-методические материалы/ Нижний Новгород* 2007.
32. Kostis J.B., Packer M., Black H.R., Schmieder R., Henry D., Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. // *Am J Hypertens*. 2004; 17:103—111. [PubMed: 14751650].
33. Prashanth M., Thalanayar, Ibrahim Ghobrial, Fritz Lubin, Reena Karnik, and Robin Bhasin. Drug-induced visceral angioedema. // *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* 2014, 4: 25260.
34. Woodard-Grice A.V., Lucisano A.C., Byrd J.B., Stone E.R., Simmons W.H., Brown N.J. Sex-dependent and race-dependent association of XPNPEP2 C-2399A polymorphism with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. // *Pharmacogenet Genomics*. 2010; 20:532-536.
35. Guillaume Parea, Michiaki Kuboj, James B. Byrde, Catherine A. McCarty, Alencia Woodard-Grice, Koon K. Teob, Sonia S. Anand, Rebecca L. Zuvichh, Yuki Bradford, Stephanie Rossa, Yusuke Nakamura, Marylyn Ritchie, and Nancy J. Brown. Genetic variants associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. // *Pharmacogenet Genomics*. 2013 September; 23(9): 470—478. doi:10.1097/FPC.0b013e328363c137.
36. Delgoffe G.M., Pollizzi K.N., Waickman A.T., Heikamp E., Meyers D.J., Horton M.R., et al. The kinase mTOR regulates the differentiation of helper T cells through the selective activation of signaling by mTORC1 and mTORC2. // *Nat Immunol*. 2011; 12:295—303.

Ассоциация полиморфизмов генов eNOS и AGTR2 с дебютом ИБС: стабильной и нестабильной стенокардии, инфарктом миокарда

Хохлов А.Л.¹, Поздняков Н.О.¹, Мирошников А.Е.¹, Комаров Д.П.¹, Царёва И.Н.², Могутова И.С.³

¹ — Кафедра клинической фармакологии с курсом ИПДО Ярославской государственной медицинской академии, г. Ярославль

² — Клиническая лаборатория «ДКБ на ст. Ярославль ОАО «РЖД», г. Ярославль

³ — Отделение функциональной диагностики ГБУЗ ЯО КБ №3, г. Ярославль

Резюме. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из основных причин смертности населения. Морфологическим субстратом ИБС в большинстве случаев является атеросклероз, в основе которого могут лежать структурные полиморфизмы генов eNOS и AGTR2. Целью исследования являлась оценка влияния полиморфизмов 894G>T гена eNOS и 1675 G>A гена AGTR2 у пациентов с ИБС на возраст дебюта заболевания. В исследовании приняли участие 121 пациент в возрасте от 36 до 88 лет ($62,7 \pm 11,4$) с разными формами ИБС: стабильная и нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда. Определение полиморфизмов генов производилось методом ПЦР в реальном времени на анализаторе нуклеиновых кислот IQ 5 Bio-Rad. Статистический анализ данных проводили с помощью программы Statistica 10.0. В результате исследования выявлено, что мутантный аллель T гена eNOS ассоциирован с более ранним началом ИБС, по сравнению с нормальным аллелем G.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, полиморфизм генов, eNOS, AGTR2

Association of gene polymorphisms of eNOS and AGTR2 with the debut of ischemic heart disease: stable and unstable angina, myocardial infarction

Khokhlov A.L.¹, Pozdnyakov N.O.¹, Miroshnikov A.E.¹, Komarov D.P.¹, Tsaryova I.N.², Mogutova I.S.³

¹ — Department of clinical pharmacology Yaroslavl State Medical Academy, Russia, Yaroslavl

² — Clinical Laboratory «CST on station Yaroslavl JSC «Russian Railways», Russia, Yaroslavl

³ — Department of functional diagnostics GBUZ CB NW №3, Russia, Yaroslavl

Abstract. Coronary heart disease (CHD) is a major cause of mortality. Morphological substrate of CHD in most cases is atherosclerosis, which is based on structural genes polymorphism eNOS and AGTR2. The aim of the study was to evaluate the effect of polymorphism 894G>T gene eNOS and 1675 G>A gene AGTR2 in patients with CHD at the age of onset of the disease. The study involved 121 patients aged 36 to 88 years (62.7 ± 11.4) with different forms of CHD: stable and unstable angina, myocardial infarction. Determination of gene polymorphisms was performed by real-time PCR analyzer of nucleic acids IQ 5 Bio-Rad. Statistical analysis was performed using Statistica 10.0. The study found that the mutant allele T of eNOS gene is associated with earlier onset of CHD compared with normal allele G.

Key words: coronary heart disease, gene polymorphism, eNOS, AGTR2

Автор, ответственный за переписку:

Поздняков Николай Олегович — аспирант кафедры клинической фармакологии с курсом ИПДО Ярославской государственной медицинской академии; тел.: +7 (910) 824-19-14; e-mail: pozdnyakov.niko@yandex.ru

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) долгое время является одной из основных причин смертности населения во многих странах мира. Российская федерация занимает лидирующее место в Европе по уровню смертности от

сердечно-сосудистых заболеваний [1]. По данным Росстата от 2014 г. ИБС стала причиной смерти для более чем 500 тыс. человек.

Морфологическим субстратом ИБС в большинстве случаев является атеросклероз, в развитии которого большую роль играет эндотелий [2, 3]. Согласно современным

представлениям в атерогенезе основополагающим этапом является эндотелиальная дисфункция [4-6], в основе которой могут лежать структурные полиморфизмы генов, к которым можно отнести гены эндотелиальной NO-синтазы (*eNOS*), рецептора ангиотензина II 2 типа (*AGTR2*), продукты кодирования которых являются одними из основных регуляторов тонуса сосудистой стенки.

Эндотелиальная NO-синтаза вырабатывает оксид азота, который обеспечивает вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии и агрегацию тромбоцитов, оказывающий антипролиферативное, антиапоптотическое и антитромботическое действие [7], а также модулирует высвобождение вазоактивных медиаторов, ингибирует адгезию лейкоцитов, участвует в регуляции ремоделирования сосудистой стенки, подавляет экспрессию провоспалительных генов, адгезию и агрегацию тромбоцитов, ингибирует миграцию и пролиферацию ГМК [8].

Рецептор AT₂, впервые обнаруженный в эмбриональных тканях, является частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, участвующей в регуляции кровотока и сосудистого тонуса [9, 10], а также обладает широким спектром функций: от участия в регуляции апоптоза [11, 12] до вазодилатации, с привлечением механизмов увеличения продукции оксида азота [13-15].

Таким образом, экспрессия этих генов оказывает взаимозависимые эффекты, осуществляемые через синтез оксида азота, что, при их мутации, может значительно изменить эффекторный ответ.

На данный момент описано 5 полиморфных вариантов гена *AGTR2* [16]. Аллель А полиморфного варианта C3123A связана с риском развития артериальной гипертензии [17]. У варианта G1675A выявлена связь с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [18], а также с эссенциальной гипертензией у мужчин, тогда как у полиморфного варианта G4599A обнаружена связь в развитии эссенциальной гипертензии у женщин [19].

В гене *eNOS3* выявлено несколько полиморфных сайтов. Интерес представляют полиморфизм 4a/4b в пятом интроне, полиморфизм промоторной области гена — 786T<C и структурная замена в 7 экзоне 894G<T (Glu298Asp), приводящая к замене глутамата на аспарат в 298 положении в аминокислотной последовательности белка [20-24].

Полиморфизм в интроне 4 представлен двумя аллелями — b (4b), состоящими из 5 повторяющихся фрагментов 27bp, и аллелем a (4a), в котором только 4 таких повтора [25]. В европейской белой популяции более распространен аллель b. Распределение частот аллелей в популяции составляет соответственно: bb — 0,41; ba — 0,46; aa — 0,13 [26].

Исследование полиморфизма — 786T>C у жителей Европейского Севера (n=168 человек) выявило следую-

щее соотношение нормальных гомозигот (ТТ), гетерозигот (ТС) и патологических гомозигот (СС): 42,6; 46,1 и 11,3 % соответственно [27].

Многочисленные исследования, посвященные полиморфизму 894G>T (rs1799983), выявили ассоциацию минорного аллеля Т894 с инфарктом миокарда и гипертензией [28, 29]. Распространенность аллеля Т894 в смешанной североамериканской популяции составляет 24% [20]. Однако ряд работ выявил, что гомозиготность по мутантному аллелю Т894 (Asp/Asp) связана с повышенным риском развития таких сосудистых патологий, как инфаркт миокарда [30], ИБС [31], ишемическая болезнь мозга [32]. Однако в ряде других исследований такая связь не была найдена [33-35]. Распространенность *eNOS* Glu/Glu, Glu/Asp у итальянской популяции составляет 42,1%, 51,8% и 6,1% соответственно [36].

Вместе с тем, распространенность полиморфизмов 894 G>T в европейской популяции в сравнении с разными формами ИБС до сих пор не уточнена.

Таким образом, изучение полиморфизмов 894G>T гена *eNOS* и 1675 G>A гена *AGTR2* у пациентов с ИБС является перспективным для получения данных о генетических предикторах заболеваний сосудов сердца.

Цель исследования

Оценить влияние полиморфизмов 894G>T гена *eNOS* и 1675 G>A гена *AGTR2* у пациентов с ИБС в разных формах стенокардии и инфаркта миокарда на возраст дебюта заболевания.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 121 пациент из стационаров больниц г. Ярославля, обоего пола, в возрасте от 36 до 88 лет (62,7±11,4). Пациенты, в зависимости от заболевания, были распределены на 3 подгруппы: пациенты со стабильной стенокардией, пациенты с нестабильной стенокардией и пациенты с инфарктом миокарда. Демографические данные пациентов представлены в табл. 1.

Средняя продолжительность болезни в группе пациентов со стабильной стенокардией 12,6±13,9 лет; с нестабильной стенокардией 4,3±5,1 года; с инфарктом миокарда 6,7±10,4 лет (табл. 2).

Определение полиморфизмов генов производилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR) на анализаторе нуклеиновых кислот IQ 5 Bio-Rad в генетической лаборатории НУЗ «ДКБ на ст. Ярославль ОАО «РЖД».

Статистический анализ данных проводили с помощью программы Statistica 10.0. Анализ ассоциации генов с началом ИБС проводили с помощью регрессионного анализа.

Таблица 1

Демографические данные пациентов, участвующих в исследовании

Пол	n	Возраст	Стабильная стенокардия	Нестабильная стенокардия	Инфаркт миокарда (ОИМ+ПИКС)
Мужчины	69	58,9±10,8	11 (9,1%)	17 (14,1%)	41 (33,8%)
Женщины	52	67,8±10,1	27 (22,4%)	9 (7,4%)	16 (13,2%)
Всего	121		38	26	57

Таблица 2

Возрастные характеристики пациентов, участвующих в исследовании

Характеристики	Инфаркт миокарда (ОИМ+ПИКС)	Стабильная стенокардия	Нестабильная стенокардия
Средний возраст включения пациентов в исследование	59,1±11,8	69,4±8,8	60,1±9,8
Возраст начала ИБС	52,2±10,9	56,7±11,1	57,1±9,9
Длительность течения заболевания	6,9±15,5	12,3±13,9	3,6±9,9

Результаты и обсуждение

Полиморфизм гена *eNOS* представлен, в большей степени, гетерозиготными мутациями в группах пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией, в то время как для гена *AGTR2* характерно более равномерное распределение аллелей во всех группах пациентов.

Частота встречаемости аллелей гена *eNOS* в подгруппе пациентов, с инфарктом миокарда составляет GG — 50,9%, GT — 40,4%, TT — 8,7%, со стабильной стенокардией GG — 36,8%, GT — 60,5%, TT — 2,7%, с нестабильной стенокардией GG — 50,0%, GT — 50,0%, TT — 0%.

Частота встречаемости аллелей гена *AGTR2* в подгруппе пациентов с острым инфарктом миокарда составляет GG — 43,9%, GA — 17,5%, AA — 38,6%, со стабильной стенокардией GG — 31,6%, GA — 34,2%, AA — 34,2%, с нестабильной стенокардией GG — 42,3%, GA — 15,4%, AA — 42,3%.

Вышеперечисленные результаты исследования представлены в табл. 3.

В группе пациентов с инфарктом миокарда была выделена подгруппа больных, у которых ИБС дебютировала стенокардией и позднее перешло в ИМ (n=35); и подгруппу исследуемых людей, у которых ИБС началась с ИМ (n=22) (табл. 4).

Таблица 3

Распространённость полиморфизмов генов *eNOS* и *AGTR2*

Ген	Аллели	Инфаркт миокарда (ОИМ + ПИКС)	Стабильная стенокардия	Нестабильная стенокардия
<i>eNOS</i> rs1799983 G894T	Норма гомозигота (GG)	29 (50,9%)	14 (36,8%)	13 (50,0%)
	Гетерозигота (GT)	23 (40,4)	23 (60,5%)	13 (50,0%)
	Мутация гомозигота (TT)	5 (8,7%)	1 (2,7%)	0 (0%)
Всего		100%	100%	100%
<i>AGTR2</i> rs1403543	Норма гомозигота (GG)	25 (43,9%)	12 (31,6%)	11 (42,3%)
	Гетерозигота (GA)	10 (17,5%)	13 (34,2%)	4 (15,4%)
	Мутация гомозигота (AA)	22 (38,6%)	13 (34,2%)	11 (42,3%)
Всего		100%	100%	100%

Таблица 4

Данные пациентов с инфарктом миокарда

		Пациенты с дебютом ИБС в форме стенокардии, приведшей к ИМ (n=35)	Пациенты с дебютом ИБС в форме ИМ (n=22)
Возраст начала ИБС		50,6±9,0	54,7±13,5
Стаж ИБС		7,8±8,9	5,3±12,1
Ген	Аллели		
<i>eNOS</i> rs1799983 G894T	GG	17 (48,6%)	12 (54,5%)
	GT	15 (42,9%)	8 (36,4%)
	TT	3 (8,5%)	2 (9,1%)
<i>AGTR2</i> rs1403543	GG	15 (42,9%)	10 (45,5%)
	GA	5 (14,2%)	5 (22,7%)
	AA	15 (42,9%)	7 (31,8%)

Проведённый регрессионный анализ ассоциации различных вариантов полиморфизма гена *eNOS* выявил, что наличие мутантного аллеля Т имеет связь с более ранним началом ИБС, в тоже время, подобный анализ не выявил аналогичной связи с мутантным аллелем А гена *AGTR2* (табл. 5).

Таблица 5

Наличие связи возраста начала ИБС с наличием мутантных аллелей генов *eNOS* и *AGTR2*

Сравниваемые переменные	n	b	p
Мутантный аллель гена <i>eNOS</i>	121	0,27	0,003
Мутантный аллель гена <i>AGTR2</i>	121	0,15	0,09

Наличие сопутствующих факторов риска: мужской пол, отягощённая кардиальная наследственность и курение, увеличивают достоверность наличия связи полиморфных вариантов гена *eNOS* и *AGTR2* с более ранним началом ИБС (табл. 6).

Таблица 6

Наличие связи возраста начала ИБС с наличием мутантных аллелей генов *eNOS* и *AGTR2* в сочетании с факторами риска

Сравниваемые переменные	n	b	p
Мутантный аллель гена <i>eNOS</i>	121	0,29	0,001
Мутантный аллель гена <i>AGTR2</i>	121	0,16	0,07
Мужской пол	121	0,26	0,02
Отягощённая кардиальная наследственность	121	0,17	0,04
Курение	121	0,24	0,02

Выводы

Подводя итог, можно сделать следующий вывод: наличие мутантного аллеля Т гена *eNOS* имеет связь с более ранним началом ИБС, а в сочетании с другими факторами риска, данная ассоциация становится более достоверной.

Работа выполнялась на базе кафедры клинической фармакологии с курсом ИПДО ЯГМА.

Литература

1. Сычев Д.А., Кулес В.Г. Отечественный опыт применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина: реальная возможность для российского врача. // Consilium medicum 2013,10:111-115.
2. Михин В.П., Дюмина Н.В., Колтунова Т.Ю., Шарова В.Г., Зуева О.Н. Дисфункция сосудистого эндотелия и методы ее коррекции цитопротекторами. // Поликлиника 2008, № 5:52-55
3. Veerasamy M., Bagnall A. Endothelial Dysfunction and Coronary Artery Disease: A State of the Art Review. // Cardiol Rev. 2015 May-Jun;23(3):119-29.
4. Rader D.L. Inflammatory marker sof coronary risk. // N Engl J Med. 2000,343:1179—82.
5. Акимцева Е.А., Котовицкова Е.Ф. Маркеры эндотелиальной дисфункции как предикторы развития ретромбозов коронарных стентов. // Медицинские науки 2012,8:271-273.
6. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. // N Eng J Med. 1999,340:115—26.
7. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез. // Укр. кардіол. журн. 2004,1:С. 22-34.
8. Затеищиков Д.А., Манушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Полиморфизм генов NO-синтазы и рецептора ангиотензина II 1-го типа и эндотелиальный гемостаз у больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология 2000, № 11 (Т. 40):28-32.
9. Елисеева Ю.Е. Ангиотензин-превращающий фермент, его физиологическая роль. // Вопросы медицинской химии 2001, 1:15-21.
10. Решетников Е.А., Акулова Л.Ю., Батлуцкая И.В. Молекулярно-генетические механизмы функционирования сердечно-сосудистой системы и роль ренин-ангиотензиновой системы в обеспечении сердечно-сосудистых реакций в организме. // Научные ведомости 2013,11:179-183.
11. Ming-Sheng Zhou, Ivonne H. Schulman, and Leopoldo Raij. Nitric Oxide, Angiotensin II, and Hypertension. // Seminars in Nephrology 2004, No 4 (Pt24): 366-378.
12. Yamada T., Horiuchi M., Dzau V.J. Angiotensin II type 2 receptor mediates programmed cell death. // Proc Natl Acad Sci U S A. 1996; 93(1): 156–160.
13. Gendron L., Payet M.D., Gallo-Payet N. The angiotensin type 2 receptor of angiotensin II and neuronal differentiation: from observations to mechanisms. // Journal of Molecular Endocrinology 2003,31:359—372.
14. Перепеч Н.Б. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в поисках «фармакологической ниши». // Consilium Medicum, 2007,5(Т.9):36—44.
15. Сидорова Л.Л. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в лечении больных с артериальной гипертензией. // Здоровье Украины. 2008, № 5/1:36-37.
16. Jin J.J., Nakura J., Wu Z. Association of angiotensin II type 2 receptor gene variant with hypertension. // Hypertens. Res. 2003, 7(Pt26):547-552.
17. Jones A. Genetic variants of angiotensin II receptors and cardiovascular risk in hypertension. // Hypertension 2003, 42(4): 500-6.
18. Рыбачкова Ю.В. Фармакоэпидемиологические и генетические аспекты хронической сердечной недостаточности на фоне артериальной гипертензии. (Автореф....) 2013.
19. Hayet Soualmia. Candidate Genes in Hypertension, Genetics and Pathophysiology of Essential Hypertension. Genetics and Pathophysiology of Essential Hypertension Edited by Prof. Madhu Khullar 2012:139-168.
20. Щёктова А.П. и др. Эндотелиальная дисфункция и полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота (nos3) при хронических заболеваниях печени. // Современные проблемы науки и образования 2012,2.
21. Casas J.P., Bautista L.E., Humphries S.E., Hingorani A.D. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic disease. Meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects. // Circulation 2004, 109:1359-1365.

22. Hingorani A.D., Jia H., Stevens P.A. et al. A common variant in exon 7 of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene. // Clin. Sci. 1995,88:21.
23. Naber C.K., Oldenburg O., Frey U. et al. Relevance of the T-786C and Glu298Asp variants in the endothelial nitric oxide synthase gene for cholinergic and adrenergic coronary vasomotor responses in man. // Circulation 2003,106:1042.
24. Yoshimura M., Yasue H., Nakayama M. et al. A missense Glu298Asp variant in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm in the Japanese. // Hum. Genet. 1998, 10 3:65-69.
25. Wang X.L., Sim A.S., Badenhop R.F., McCredie R.M., Wilcken D.E. A smoking-dependent risk of coronary artery disease associated with a polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene. // Nat Med 1996;2:41-45.
26. Зотова И.В., Затеищников Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза. // Кардиология 2003,4:58-67.
27. Бебякова Н.А., Хромова А.В., Феликсова О.М. Взаимосвязь периферической вазоконстрикции с полиморфизмом т-786с гена эндотелиальной синтазы оксида азота. // Медицинские науки 2013,12(2):176-179.
28. Li J., Cun Y., Tang W. R. et al. Association of eNOS gene polymorphisms with essential hypertension in the Han population in southwestern China. // Genet Mol Res. 2011 Sep 27,10(3):2202-12.
29. Rai H., Fitt J., Sharma A.K. et al. Lack of association between Glu298Asp polymorphism and coronary artery disease in North Indians. // MolBiol Rep. 2011. Dec 30.
30. Shimasaki Y., Yasue H., Yoshimura M., et al. Association of the missense Glu298Asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene with myocardial infarction. // J Am Coll Cardiol. 1998 Jun;31(7):1506-10.
31. Hingorani A.D., Liang C.F., Fatibene J., et al. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (Glu298-->Asp) is a major risk factor for coronary artery disease in the UK. // Circulation. 1999,100(14):1515-20.
32. Markus H.S., Ruigrok Y., Ali N., Powell J.F. Endothelial nitric oxide synthase exon 7 polymorphism, ischemic cerebrovascular disease, and carotid atheroma. // Stroke 1998,29(9):1908-11.
33. Cai H., Wilcken D.E., Wang X.L. The Glu298-->Asp (894G-->T) mutation at exon 7 of the endothelial nitric oxide synthase gene and coronary artery disease. // J Mol Med. 1999,77(6):511-4.
34. MacLeod M.J., Dahiyat M.T., Cumming A., et al. No association between Glu/Asp polymorphism of NOS3 gene and ischemic stroke. // Neurology 1999,53(2):418-20.
35. Poirier O., Mao C., Mallet C., et al. Polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene — no consistent association with myocardial infarction in the ECTIM study. // Eur J Clin Invest. 1999,29(4):284-90.

Первый мета-анализ отечественных фармакогенетических исследований клопидогрела

Чернов А.А.¹, Мирзаев К.Б.², Сычёв Д.А.¹

¹ — кафедра терапии и клинической фармакологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

² — НИЦ ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

Резюме. Введение. Проведено большое количество научных исследований по изучению влияния полиморфизма CYP2C19 на фармакогенетику клопидогрела. Наибольшую доказательную ценность несут в себе мета-анализы, вобравшие в себя результаты большого количества исследований. К сожалению, российские исследования на данную тему не входили в охват зарубежных мета-анализов, в связи с низким качеством исследований и языковым барьером. Данный мета-анализ на тему влияния полиморфизма CYP2C19 на эффективность терапии клопидогрелом вобрал в себя результаты российских исследований и является первым в своём роде. Материалы и методы. Поиск литературы проводили с использованием электронной базы данных Elibrary. В исследования были включены пожилые (55-65 лет) российские пациенты с ИБС (как в форме стенокардии, так и в форме острого коронарного синдрома), которым назначали двойную антитромбоцитарную терапию. Количественный синтез данных проводили с использованием MIX Pro 2.0. Основным критерием различия эффекта между опытной и контрольной группами являлся OR (отношение шансов) для каждого из исходов. Однородность анализируемых исследований была проверена с помощью Q-теста Кокрана. Помимо прочего, в мета-анализе изучалось влияние наличия полиморфизма CYP2C19*2 на риск возникновения тромботических осложнений. Результаты. По результатам трёх проспективных исследований наличие полиморфизма CYP2C19*2 достоверно повышало риск развития конечной точки развития в виде таких осложнений как сердечно-сосудистая смерть/ОИМ/тромбоз стента/ИИ/ТИА (OR=2,85, 95%ДИ 0,31-0,78; p=0,01). При проведении теста на гетерогенность не выявлено статистически значимых различий между результатами исследований (Q=1,71; p=0,77). Выводы. По результатам первого в России мета-анализа в по изучению влияния полиморфизма гена CYP2C19 на фармакогенетику клопидогрела было выявлено, что наличие полиморфизма CYP2C19*2 достоверно повышало риск развития таких осложнений как сердечно-сосудистая смерть/ОИМ/тромбоз стента/ИИ/ТИА.

Ключевые слова: мета-анализ, фармакогенетика, клопидогрел, антитромбоцитарная терапия, полиморфизм, генотипирование, аллель, тромботические осложнения, кровотечение, активность тромбоцитов

The first meta-analysis of domestic pharmacogenetic studies of clopidogrel

Chernov A.A.¹, Mirzaev K.B.², Sychev D.A.¹

¹ — Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, GBOU DPO «Russian Medical Academy of Postgraduate Education», Russia, Moscow

² — SIC GBOU DPO «Russian Medical Academy of Postgraduate Education», Russia, Moscow

Abstract. Introduction. A large number of scientific studies on the impact of CYP2C19 polymorphism in the pharmacogenetics of clopidogrel. The greatest evidentiary value shall be a meta-analysis, which absorbed a large number of research results. Unfortunately, the Russian exploration on the subject were not included in the coverage of international meta-analysis, due to the low quality of research and language barriers. This meta-analysis on the impact of CYP2C19 polymorphisms on the effectiveness clopidogrel therapy incorporates the results of Russian studies and is the first of its kind. Materials and methods. A literature search was conducted using electronic database Elibrary. The following included Russian mature patients (55-65 years) with IHD (such as in the form of angina pectoris and in the form of an acute coronary syndrome), which is assigned a dual antiplatelet therapy. Quantitative data synthesis performed using MIX Pro 2.0. The main criterion for distinction between the effect of the experimental and control groups was OR (odds ratio) for each of the outcomes. Uniformity analyzed studies was tested using Q-Cochran

test. Among other things, in a meta-analysis examined the effect of the presence of polymorphism of CYP2C19*2 on the risk of thrombotic complications. **Results.** According to the results of three prospective studies presence of a polymorphism CYP2C19*2 significantly increased the risk of the end point of development in the form of complications such as cardiovascular death / MI / stent thrombosis / AI / TIA (OR=2,85, 95% CI 0,31-0, 78; p=0,01). The test for heterogeneity revealed no statistically significant differences between the results of studies (Q=1,71; p=0,77). **Conclusions.** As a result of Russia's first meta-analysis on the impact of CYP2C19 polymorphism in the pharmacogenetics of clopidogrel it has been found that the presence of CYP2C19*2 polymorphism significantly increased risk of developing complications such as cardiovascular death / MI / stent thrombosis / AI / TIA.

Key words: meta-analysis, pharmacogenetics, clopidogrel, antiplatelet therapy, polymorphism, genotyping, allele, thromboembolic complications, bleeding, platelet activity

Автор, ответственный за переписку:

Сычёв Дмитрий Алексеевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последидипломного образования» Минздрава России. E-mail: dimasychev@mail.ru

Введение

Для лечения и профилактики атеротромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом применяется двойная антитромбоцитарная терапия [1, 2]. Современная антитромбоцитарная терапия включает в себя ацетилсалициловую кислоту и блокаторы P2Y₁₂-рецепторов (в частности клопидогрел) [1, 2]. Количество пациентов, которым, согласно современным рекомендациям, должна назначаться антитромбоцитарная терапия, огромно, однако её эффективность имеет определённые ограничения. Так, например, недостаточная эффективность такой терапии может приводить к рецидивам тромботических событий, несмотря на стандартную дозу препарата. В настоящее время недостаточную эффективность антитромбоцитарной терапии связывают не только с тяжестью основного заболевания и нарушением функции тромбоцитов, но и с вариабельностью чувствительности к данной терапии среди различных пациентов. Одной из причин вариабельности является полиморфизм (различные аллели) гена *CYP2C19* (CYP-450, семейство 2, подсемейство C, полипептид 19), который кодирует фермент — цитохром CYP, влияющий на превращение пролекарства клопидогрел в активный тиольный метаболит в печени. Поэтому фармакологическая эффективность препарата зависит от полиморфных маркеров гена *CYP2C19* [3, 4].

Описано большое количество аллельных вариантов гена *CYP2C19* [7], часть которых влияет на активность цитохрома *CYP2C19*. Наиболее часто встречаются варианты дикого (обычного) аллеля *CYP2C19*1*, при котором у пациентов наблюдается нормальный метаболизм клопидогрела; медленные варианты аллеля *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, при которых наблюдается сниженный уровень метаболизма клопидогрела; быстрый вариант аллеля *CYP2C19*17*, при котором наблюдается усиленный метаболизм клопидогрела.

Проведено большое количество научных исследований по изучению влияния полиморфизма *CYP2C19* на фармакогенетику клопидогрела [3-6]. Безусловно, наибольшую доказательную ценность имеют мета-анализы, вобравшие в себя результаты большого количества

исследований [8]. Подобные мета-анализы неоднократно проводились за рубежом [9, 10]. В большинстве мета-анализов подтверждена достоверная связь между полиморфизмом *CYP2C19* и фармакологическим ответом на клопидогрел. В остальных мета-анализах связь была недостоверна за счёт малого охвата научных исследований или же небольшого количества респондентов в них. К сожалению, российские исследования на данную тему не входили в охват зарубежных мета-анализов, в связи с низким качеством исследований и языковым барьером.

Данный мета-анализ на тему влияния полиморфизма *CYP2C19* на эффективность терапии клопидогрелом вобрал в себя результаты российских исследований [11-17] и является первым в своём роде.

Материалы и методы

Поиск литературы проводили с использованием электронной базы данных Elibrary (www.elibrary.ru) с охватом научных исследований с 2012 по 2014 год. В мета-анализ были включены три проспективных российских исследования, а также два поперечных (Комаров А.Л., 2012 г.; Голухова Е.З., 2013 г.; Сумароков А.Б., 2012 г.; Галявич А.С., 2012 г.; Мацкеплишвили С.Т., 2013 г.), где изучалось влияние полиморфизма гена *CYP2C19* на риск развития сердечно-сосудистых событий и резистентность к клопидогрелу [11, 12, 14, 16, 17].

В исследования были включены пожилые российские пациенты (55-65 лет) с ишемической болезнью сердца (ИБС), как в форме стенокардии, так и в форме острого коронарного синдрома (ОКС), которым назначали двойную антитромбоцитарную терапию в виде комбинации клопидогрела (нагрузочная доза — 300 мг, поддерживающая доза 75 мг, и ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг).

Не существовало никаких ограничений включения на основе характеристик пациента, вида издания (журнал, статья, реферат, конференции) или языка опубликованного исследования.

Количественный синтез данных проводили с использованием MIX Pro 2.0. Мета-анализ был выполнен на основе первичных результатов исследований. Основным критерием различия эффекта между опытной и кон-

трольной группами являлся OR (отношение шансов) для каждого из исходов. Однородность анализируемых исследований была проверена с помощью Q-теста Кокрана и расчёта изменений в разных исследованиях, обусловленных неоднородностью данных.

Сам мета-анализ проводился по трём конечным точкам: влияние наличия полиморфизма *CYP2C19**2 на риск возникновения тромботических осложнений, риск возникновения кровотечений и активность тромбоцитов у пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию.

Результаты

Для мета-анализа было найдено семь научных исследований по изучению влияния полиморфизма гена *CYP2C19* на эффективность терапии клопидогрелом [11-17]. В двух исследованиях первичные данные были представлены неполноценно [13, 15], поэтому данные исследования не были включены в мета-анализ. Остальные пять исследований определили общее количество пациентов по трём конечным точкам, по которым проводился сам мета-анализ: влияние наличия полиморфизма *CYP2C19**2 на риск возникновения тромботических осложнений, риск возникновения кровотечений и активность тромбоцитов у пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию (табл. 1).

Все исследования были относительно небольшие (от 55 до 399 человек). При этом частота встречаемости генотипов во всех исследованиях соответствовала закону Харди-Вайнберга.

По результатам трёх проспективных исследований наличие полиморфизма *CYP2C19**2 достоверно повышало риск развития конечной точки развития в виде таких осложнений, как сердечно-сосудистая смерть/ОИМ/тромбоз стента/ИИ/ТИА (OR=2,85, 95%ДИ 0,31-0,78; $p=0,01$) (рис. 1). При проведении теста на гетерогенность не выявлено статистически значимых различий между результатами исследований ($Q=1,71$; $p=0,77$) (табл. 2).

Носительство полиморфизма *CYP2C19**2 среди пациентов не влияло на риск кровотечений, ($p=0,68$) (рис. 2). Это может быть связано с недостаточным количеством пациентов, у которых были отмечены данный исход и малым числом исследований, включённых в мета-анализ. Тест на гетерогенность исследований: ($Q=0,08$; $p=0,77$) (табл. 3).

При изучении влияния полиморфизма *CYP2C19**2 на активность тромбоцитов, тест на гетерогенность результатов исследований показал, различия результатов исследований неслучайны ($Q=7,4$; $p=0,005$) (табл. 4). В связи с этим дальнейшие расчёты были бессмысленны, так как наша выборка оказалась негетерогенной.

Обсуждения

По результатам первого в России мета-анализа по изучению влияния полиморфизма гена *CYP2C19* на фармакогенетику клопидогрела было выявлено, что наличие полиморфизма *CYP2C19**2 достоверно повышало риск развития таких осложнений как сердечно-сосудистая смерть/ОИМ/тромбоз стента/ИИ/ТИА.

Это заключение помогает сделать вывод о том, что у российских пациентов, которые получают антитромбоцитарную терапию, и имеют высокий риск тромботических осложнений, целесообразно проводить генотипирование с целью выявления полиморфизма *CYP2C19**2.

Данное заключение также подтверждает результаты зарубежных мета-анализов по данной тематике [9, 10].

Также в процессе выполнения мета-анализа стала заметной необходимость повышения качества проведения российских исследований по изучению влияния полиморфизма гена *CYP2C19* на фармакогенетику клопидогрела и полноценное представление результатов подобных исследований. Это позволило бы получать более достоверные данные, особенно о влиянии полиморфизма *CYP2C19**2 на терапию клопидогрелом в отношении активности тромбоцитов и вероятности повышения риска кровотечений.

Таблица 1

Общее количество пациентов в мета-анализе по трём конечным точкам

№	Автор	Число пациентов с событием *1/*2+*2/*2	Число пациентов без события *1/*2+*2/*2	n (группа *1/*2+*2/*2)	Число пациентов с событием в группе контроля (*1/*1)	Число пациентов без событий в группе контроля (*1/*1)	N (группа *1/*1)
<i>CYP2C19</i> и сердечно-сосудистая смерть/ОИМ/тромбоз стента/реваскуляризация/ИИ/ТИА							
1	Комаров А.Л., 2012 г.	12	34	46	8	90	98
2	Голухова Е.З., 2013 г.	5	11	16	6	33	39
3	Галявич А.С., 2012 г.	0	20	20	3	73	76
<i>CYP2C19</i> и кровотечения							
1	Комаров А.Л., 2012 г.	4	63	67	9	105	114
3	Галявич А.С., 2012 г.	0	20	20	1	75	76
<i>CYP2C19</i> и активность тромбоцитов							
4	Сумароков А.Б., 2012 г.	1	11	12	12	27	39
5	Мацкеплишвили С.Т., 2013 г.	13	21	34	4	46	50

Таблица 2

Тест на гетерогенность

Q	p	
1,714560256	0,424314596	
H	ci-	ci+
1	1	3,100569282
I ²	ci-	ci+
0,00%	0,00%	89,60%
t ²	ci-	ci+
0	0	20,7189355

Таблица 3

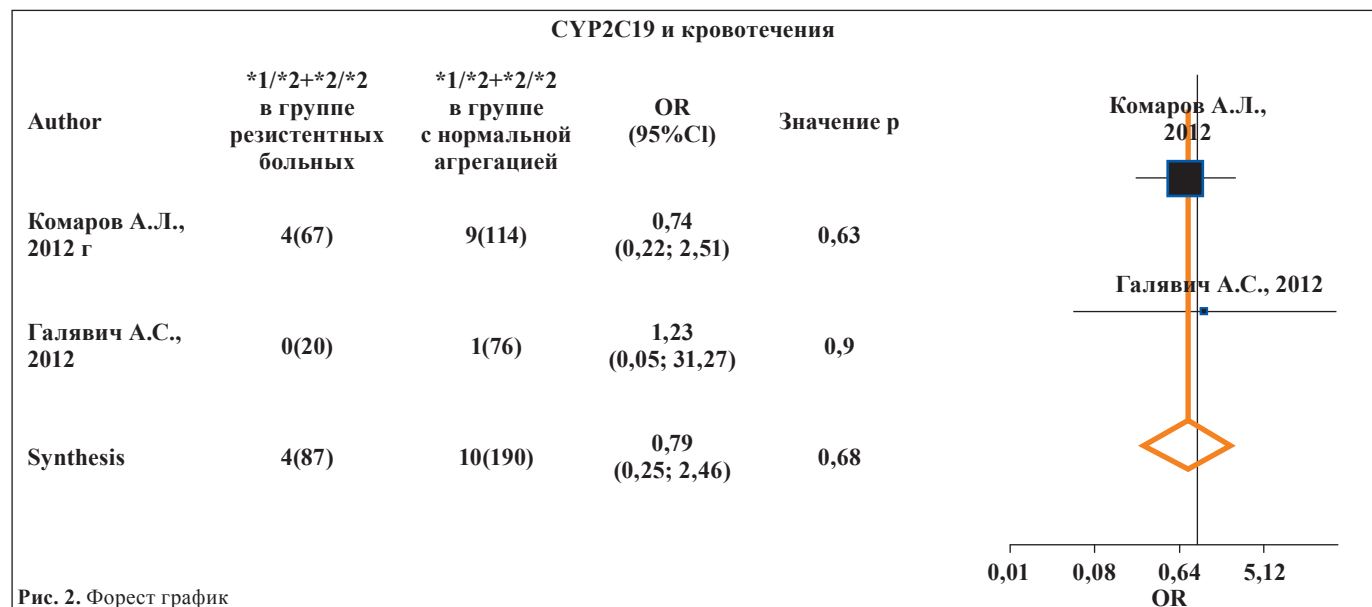
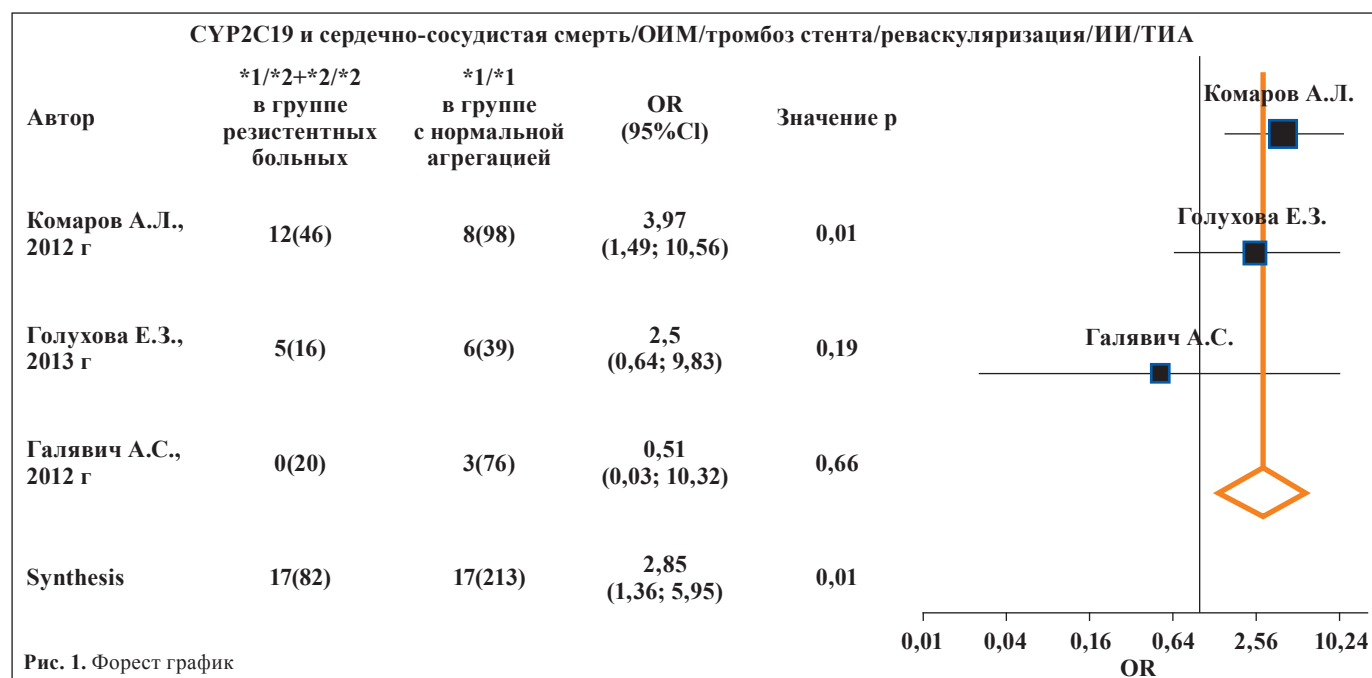
Тест на гетерогенность

Q	p	
0,081929605	0,774699303	
H	ci-	ci+
1	-	-
I ²	ci-	ci+
0,00%	-	-
t ²	ci-	ci+
0	-	-

Таблица 4

Тест на гетерогенность

Q	p	
7,838364625	0,005114886	
H	ci-	ci+
2,799707954	-	-
I ²	ci-	ci+
87,24%	-	-
t ²	ci-	ci+
4,740230024	-	-



Литература

1. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. // Eur Heart J 2013;34(38):2949—3003.
2. Steg P.G., James S.K., Atar D., et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). // Eur Heart J 2012;33(20):2569—619.
3. Fabian Stimpfle, Athanasios Karathanos, Michal Droppa, Janina Metzger, Dominik Rath, Karin Muller.(et.al.) Impact of point-of-care testing for CYP2C19 on platelet inhibition in patients with acute coronary syndrome and early dual antiplatelet therapy in the emergency setting S0049-3848(14)00270-9.
4. Tong Yin, Toshiyuki Miyata, et. al. Pharmacogenomics of clopidogrel: Evidence and perspectives. Institute of Geriatric Cardiology, General Hospital of People's Liberation Army, Beijing, China. Department of Molecular Pathogenesis, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan.
5. Noel C. Chan, John W. Eikelboom, Jeffrey S. Ginsberg, Mandy N. Lauw, et. al. Role of phenotypic and genetic testing in managing clopidogrel therapy. Population Health Research Institute, Hamilton, Canada; Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute, Hamilton, Canada; Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Canada; and Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.
6. Wei Y.Q., Wang D.G., Yang H., Cao H. et. al. Cytochrome P450 CYP 2C19*2 Associated with Adverse 1-Year Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. July 6;10(7):e0132561. // Collection 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0132561.
7. Jin T., Zhang M., Yang H., Geng T., Zhang N., et. al. Genetic polymorphisms of the drug-metabolizing enzyme CYP2C19 in the Uyghur population in northwest China. // Xenobiotica. 2015 Nov 2:1-7.
8. Meta-analysis in medical research. Haidich AB Department of Hygiene and Epidemiology, Aristotle University of Thessaloniki School of Medicine, Thessaloniki, Greece.
9. Tim Bauer, Heleen J. Bouman, Jochem W van Werkum, Neville F. Ford, Jurriën M ten Berg, et. al. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis. Department of Pharmacology, University Hospital of Cologne, D-50931 Cologne, Germany; Department of Biochemistry, Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM).
10. Liu Mao, Chen Jian, Liu Changzhi, Huang Dan, et. al. Cytochrome CYP2C19 polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel-treated patients: A meta-analysis based on 23,035 subjects. Department of Cardiology, The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Zhuhai.
11. Голухова Е.З., Рябинина М.Н., Булаева Н.И., Григорян М.В. Реактивность тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии после стентирования коронарных артерий: генетический полиморфизм и клинические варианты. // Креативная кардиология, № 2, 2013.
12. Галявич А.С., Валеева Д.Д., Миннетдинов Р.Ш. и соавт. Полиморфизм гена CYP2C19 у больных инфарктом миокарда, применяющих клопидогрел. // Кардиология, 4, 2012, 20-24.
13. Кнауэр Н.Ю., Лифшиц Г.И., Воронина Е.Н., Коледа Н.В. Информативность генетических маркеров для оптимизации персонализированной терапии клопидогрелом. // Кардиология, 8, 2013, 72-75.
14. Комаров А.Л., Панченко Е.П., Донников А.Е., Шахматова О.О. и соавт. Факторы, определяющие клиническую эффективность клопидогрела и прогноз у больных стабильной формой ишемической болезнью сердца. // Кардиология, 2, 2011, 8-11.
15. Мазуров А.В., Зюряев И.Т., Хаспекова С.Г., Якушкин В.В. и соавт. Факторы, влияющие на агрегационную активность тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом. // Терапевтический архив, 9, 2014.
16. Мацкеплишвили С.Т., Прохорчук Е.Б., Арутюнова Я.Э., Кокишенева И.В. и соавторы. Роль генетических факторов в развитии резистентности к клопидогрелу у больных, направляемых на чрескожные коронарные вмешательства. // Кардиоваскулярная терапия и практика, 12(4), 2013.
17. Сумароков А.Б. Новые дезагрегантные препараты. Часть 2. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2011;7(5).

Влияние полиморфизмов гена CYP2C9 на уровень вальпроевой кислоты в крови у женщин репродуктивного возраста с эпилепсией

Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Говорина Ю.Б., Муравьева А.В., Котловский Ю.В.,
Бочанова Е.Н., Фатеева Е.А., Дедюк Н.А., Мустафеева А.В.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ,
г. Красноярск

Резюме. На уровень противосудорожного препарата (ПЭП) в крови влияют индивидуальные генетически-детерминированные особенности метаболизма человека. Цель исследования — изучение влияния однонуклеотидных полиморфизмов гена CYP2C9 изофермента 2C9 цитохрома P450 печени на концентрацию вальпроевой кислоты (ВК) в крови женщин детородного возраста, страдающих эпилепсией, и принимающих в качестве основного ПЭП — вальпроаты. Методы: исследование концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови и молекулярно-генетическое тестирование полиморфизмов в гене CYP2C9. Результаты: частота кумуляции ВК в крови у носительниц CYP2C9*2/CYP2C9*3 была в 8 раз выше, у гетерозиготных носителей полиморфизма CYP2C9*2 — в 2,6 раза выше и у гетерозиготных носителей CYP2C9*3 в 3 раза выше, чем у гомозиготных носителей полиморфизма CYP2C9*1. Выводы: снижение активности изофермента 2C9 цитохрома P450 печени у носителей полиморфных аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 требует индивидуального титрования препаратов ВК для снижения риска развития нежелательных побочных реакций и риска дозозависимого тератогенеза.

Ключевые слова: эпилепсия, женщина, репродуктивный возраст, фармакогенетика, вальпроевая кислота, CYP2C9, ген, однонуклеотидный полиморфизм, терапевтический лекарственный мониторинг, тератогенез

Effect of polymorphisms in the CYP2C9 gene on valproic acid levels in the blood of women's in a reproductive age with epilepsy

Schnayder N.A., Dmitrenko D.V., Govorina Y.B., Muraveva A.V., Kotlovsky J.V.,
Bochanova E.N., Fateeva E.A., Dedyuk N.A., Mustafayeva A.V.

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Russia, Krasnoyarsk

Abstract. On the level of antiepileptic drugs (AEDs) in the blood, affect individual genetically determined features of the human metabolism. The purpose: the study of the effect of SNPs CYP2C9 gene cytochrome P450 2C9 isoenzyme liver concentrations of valproic acid (VA) in the blood of women's in a reproductive age with epilepsy and taking as the main AED — valproate. Methods: The study of the concentration of valproic acid in the blood plasma, and molecular genetic testing polymorphisms in the gene CYP2C9. Results: Frequency cumulation VA in the blood of carriers CYP2C9*2/CYP2C9*3 was 8 times higher for heterozygous carriers of polymorphism CYP2C9*2 — 2.6 times higher than for heterozygous carriers and CYP2C9*3 is 3 times higher than the homozygous polymorphism CYP2C9*1. Conclusions: The decrease in activity 2C9 isoenzyme cytochrome P450 liver in carriers of polymorphic allelic variants CYP2C9*2 and CYP2C9*3 requires individual titration of drugs VA to reduce the risk of adverse side effects and the risk of dose-related teratogenesis.

Key words: epilepsy, woman, reproductive age, pharmacogenetics, valproic acid, CYP2C9, gene single nucleotide polymorphism, therapeutic drug monitoring, teratogenesis

Автор, ответственный за переписку:

Шнайдер Наталья Алексеевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ГБОУ ВПО «Красноярский государственный университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ; адрес: 660111, г. Красноярск-111, а/я 22759; e-mail: NASchnaider@yandex.ru

Введение

Физиологические, психологические и гормональные различия между женщиной и мужчиной обуславливают дифференцированный подход к лечению эпилепсии в зависимости от пола пациента. Специфика терапии женской эпилепсии обусловлена, с одной стороны, структурно-функциональными особенностями гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы с циркадным и цирхоральным ритмами, влияющими на колебания концентрации противоэпилептических препаратов (ПЭП), в то время как стабильная концентрация ПЭП в крови способствует достижению эффективного контроля над приступами, с другой стороны — с развитием нежелательных лекарственных явлений (НЯ), влияющих на репродуктивную функцию [12]. Развитие НЯ связано, как с фармакокинетикой (высвобождением лекарства, абсорбцией, распределением, метаболизмом, экскрецией), так и с фармакогенетикой (генетически детерминированным снижением активности фермента, участвующего в метаболизме ПЭП) [1, 3, 13]. Вклад генетических факторов в развитие НЯ является дискуссионным, однако подбор эффективной дозы ПЭП и минимизация НЯ должны осуществляться с учётом индивидуальных особенностей фармакогенетики ПЭП [2]. Это объясняет актуальность изучаемой нами проблемы персонализированного подхода к терапии эпилепсии у женщин детородного возраста в условиях современной демографической ситуации в России.

Цель исследования

Целью исследования было изучение влияния однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена *CYP2C9* изофермента 2C9 цитохрома P450 печени на концентрацию вальпроевой кислоты в крови женщин детородного возраста, страдающих эпилепсией, и принимающих в качестве основного ПЭП вальпроаты.

Материалы и методы

В исследование включены 352 пациентки, фертильного возраста, страдающие эпилепсией. Работа выполнена в рамках комплексных исследований по теме «Эпидемиологические, генетические и нейрофизиологические аспекты заболеваний нервной системы (центральной, периферической и вегетативной) и превентивная медицина» (номер государственной регистрации 0120.0807480) на базе неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники (г. Красноярск). Исследование одобрено на заседании Локального этического комитета ГБОУ ВПО «Красноярский государственный университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ. Включение пациенток в исследование осуществлялось после подписания добровольного информированного согласия.

Методы исследования: ретроспективный анализ жалоб и анамнеза (по амбулаторным картам); анализ суточных доз ПЭП; лабораторные методы исследования, включая

биохимический скрининг, исследование концентрации противоэпилептических препаратов в плазме крови, молекулярно-генетическое исследование полиморфных аллельных *CYP2C9*. Исследование концентрации вальпроевой кислоты (ВК) в плазме крови проводилось методом хемилюминесцентного иммуноанализа (в мкг/мл) в одной точке (через 2 часа после приёма ПЭП), так и (по показаниям) в трёх точках: до приёма ПЭП, через 2 часа после приёма ПЭП и на истощении дозы ПЭП. Анализ проводился на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Красноярский государственный университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ (г. Красноярск), лаборатории «Инвитро» (г. Красноярск), лаборатории ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАН (г. Красноярск). Референсный коридор уровня вальпроевой кислоты в крови составил 50-100 мкг/мл. Субтоксический уровень вальпроевой кислоты определён в диапазоне от 90 до 100 мкг/мл, токсический уровень — свыше 100 мкг/мл.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием образцов олигонуклеотидных меченных флуорофором агентов (технология TaqMan, «Rotor-Gene 6000», Corbet Life Science, Австралия). Проведено исследование полиморфных аллельных вариантов гена *CYP2C9* на хромосоме 10q24.1 — 24.3, кодирующего изофермент 2C9 цитохрома P450 печени, включая: аллельный вариант «дикого» типа *CYP2C9*1*, не имеющий мутации в виде однонуклеотидной замены; полиморфный аллельный вариант *CYP2C9*2* (*R144C*, с.430 C>T — однонуклеотидная замена цитозина на тимин в положении 430); полиморфный аллельный вариант *CYP2C9*3* (*I359L*, с.1075 A>C — однонуклеотидная замена аденина на цитозин в положении 1075). Для молекулярно-генетического исследования использовали образцы крови из кубитальной вены, собранные в вакутейнер с этилендиаминтетрауксусной кислотой (EDTA — ethylenediaminetetraacetic acid, англ.) в объёме 5 мл. Молекулярно-генетическое исследование проводилось на базе Межкафедральной лаборатории медицинской генетики и Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Красноярский государственный университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ (г. Красноярск), лаборатории «Инвитро» (г. Красноярск). Всего выделено ДНК у 148 из 199 (74,4%) пациенток, принимающих препараты вальпроевой кислоты, и подписавших добровольное информированное согласие. Генотипы были определены в зависимости от наличия или отсутствия продукта амплификации с использованием двух ДНК-зондов (в 2 направлениях полиморфизма *CYP2C9*), каждый из которых содержал флуоресцентный знак и супрессоры флуоресценции. Наличие того или иного изучаемого ОНП (*CYP2C9*2* или *CYP2C9*3*), определялось наличием флуоресценции в амплифицированной смеси. Отрицательный контроль был включён в каждом эксперименте, где матрица ДНК для ПЦР была заменена на дистиллированную воду.

Описательная статистика для качественных учётных признаков представлена в виде абсолютных значений, процентных долей и ошибок долей. Данные для вариационных рядов с непараметрическим распределением описаны в виде медианы и 25 и 75 перцентилей — Ме [P₂₅:P₇₅]. Для выбора критерия оценки значимости различий проверяли соответствие формы распределения нормальному, используя критерий Шапиро-Уилкса. Общее межгрупповое различие оценивалось при помощи Н-критерия Крускала-Уоллиса. В случае обнаружения различия нескольких выборок проводили множественное сравнение с использованием непараметрических вариантов критериев: Даннета (для сравнения всех выборок с контрольной выборкой — без мутации гена) и Ньюмена-Кейлса (для попарного сравнения выборок). Для проверки гипотезы о равенстве долей использовали критерий χ^2 с процедурой попарного сравнения (Мараскуило). Для всех критериев критическое значение уровня значимости принималось $p \leq 0,05$. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакетов прикладных программ STATISTICA v. 7.0, SPSS Statistics 17.0, XLSTAT.

Результаты и их обсуждение

Молекулярно-генетическое исследование полиморфных аллельных вариантов гена *CYP2C9* изофермента 2C9 цитохрома P450 печени проведено у 148/199 (74,4±3,1%) пациенток, принимающих препараты вальпроевой кислоты. Возраст больных варьировал от 16 до 47 лет; медиана возраста (Ме [P₂₅:P₇₅]) составила 27 [23:33] лет. В результате статистической обработки полученных данных, нами показано, что распространённый гомозиготный генотип *CYP2C9**1/*1 диагностирован у 100/148 (67,6%) пациенток. Гетерозиготный генотип *CYP2C9**1/*2 встречался у 18/148 (12,2±2,7%) женщин, а *CYP2C9**1/*3 — у 28/148 (18,9±3,2%). Компаунд-гетерозигота (генотип *CYP2C9**2/*3) встречалась реже — у 2/148 (1,4±0,9%) женщин (табл. 1).

Частота встречаемости генотипов у наблюдаемых пациенток (N=148)

Генотип	Количество, n	Встречаемость, %
<i>CYP2C9</i> *1/*1	100	67,6
<i>CYP2C9</i> *1/*2	18	12,2
<i>CYP2C9</i> *2/*2	0	0
<i>CYP2C9</i> *1/*3	28	18,9
<i>CYP2C9</i> *3/*3	0	0
<i>CYP2C9</i> *2/*3	2	1,4

Полученные нами результаты молекулярно-генетического исследования носительства полиморфных аллельных вариантов гена *CYP2C9* цитохрома P450 у женщин фертильного возраста, жительниц Красноярского края, по частоте встречаемости генотипа *CYP2C9**2 коррелируют с данными, полученными в странах Европы и европейской части России — 12,2%, а по частоте встречаемости генотипа *CYP2C9**3 (18,9%) — превышают частоту встречаемости в странах Европы (8-10%) и в европейской части

России, но сопоставимы с частотой встречаемости в Турции (17,2%) [3] и Италии (14,5%) [4]. Частота носительства компаунд-гетерозигот *CYP2C9**2/*3 (1,4%) сопоставима с частотой встречаемости в Турции (1,1%) [3] и Италии (2,0%) [4]. Высокую частоту встречаемости полиморфного аллельного варианта *CYP2C9**3 в исследуемой нами выборке можно объяснить меньшим влиянием дрейфа генов европейской популяции и большим влиянием дрейфа генов азиатской популяции на население центральной и восточной Сибири. Так, в проведённых ранее исследованиях показано, что у азиатов полиморфизм *CYP2C9**3 встречается чаще, чем полиморфизм *CYP2C9**2 [5-8].

Частота встречаемости аллелей гена в локусе *CYP2C9* изофермента 2C9 цитохрома P450 печени у наблюдаемых пациенток представлена в табл. 2.

Таблица 2

Частота встречаемости аллелей гена в локусе *CYP2C9* изофермента 2C9 цитохрома P450 печени у наблюдаемых пациенток (n = 148, в абс. цифрах и на 100 больных)

Аллель	Абс.	%
430C	276	93,2 ± 1,5
430T	20	6,8 ± 1,5
1075A	266	89,9 ± 1,8
1075C	30	10,1 ± 1,8

Суточная доза вальпроатов у пациенток-носительниц с различными генотипами *CYP2C9* была сопоставима и соответствовала рекомендуемым суточным дозам у взрослых (20-30 мг/кг/сут). Токсическая и субтоксическая концентрации вальпроевой кислоты в крови у наблюдаемых женщин детородного возраста, страдающих эпилепсией, с большей частотой случаев выявлена у носительниц генотипа *CYP2C9**1/*2 (38,5%, $p < 0,01$) и у компаунд-гетерозигот (100%) ($p < 0,01$) и в меньшей мере — у гетерозиготных носительниц *CYP2C9**1/*3 (33,3%). Что так же статистически значимо превышало частоту встречаемости случаев токсической концентрации вальпроевой кислоты в крови на фоне приёма средне-терапевтических доз вальпроатов по сравнению с носительницами распространённого аллельного варианта *CYP2C9**1/*1 (12,5%) (табл. 3).

Суточная доза вальпроатов у пациенток с высоким уровнем ВК в крови при первичном обращении в НЦ УК была нами снижена с учётом фармакогенетического профиля на 20,8% при генотипе *CYP2C9**1/*1, на 16,7% — при генотипе *CYP2C9**1/*2, на 10,0% — при генотипе *CYP2C9**1/*3, на 15,5% — при генотипе *CYP2C9**2/*3 до достижения средне-терапевтической концентрации ВК в крови. Тенденция к кумуляции ВК сохранялась у гетерозиготных носительниц полиморфного аллельного варианта *CYP2C9**1/*2 и после снижения дозировки ПЭП в среднем на 16,7% от исходного (табл. 3 и 4). Две пациентки-носительницы *CYP2C9**2/*3 — после коррекции дозы вальпроатов (снижение дозы в среднем на 15,5% от исходного) на повторный осмотр к неврологу-эпилептологу на момент обработки базы данных не явились. Полученные результаты согласуются с доступными литературными данными [9-12, 14] о более высоком риске кумуляции ВК и других

ксенобиотиков, метаболизирующихся в печени у носителей полиморфного аллельного варианта гена *CYP2C9*1/*2*.

Таким образом, частота кумуляции ВК в крови у носительниц компаунд-гетерозигот была в 8 раз выше, при носительстве *CYP2C9*1/*2* в 2,6 раза выше и у носительниц *CYP2C9*1/*3* в 3 раза выше, чем при гомозиготном носительстве распространённого аллельного варианта *CYP2C9*1/*1*. В целом, больший риск замедления метаболизма вальпроевой кислоты в печени отмечен у носительниц генотипа *CYP2C9*1/*2*, несмотря на меньшую частоту его встречаемости в исследуемой выборке по сравнению с *CYP2C9*1/*3* (13,5% против 20,3% соответственно, $p < 0,01$). Согласно анализу оценки риска, риск кумуляции ВК в крови был в 1,82, 2,1 и 5,46 раза выше при генотипах *CYP2C9*1/*3*, *CYP2C9*1/*2* и *CYP2C9*2/*3* соответственно, чем при генотипе *CYP2C9*1/*1*.

Выводы

Снижение активности изофермента 2C9 цитохрома P450 печени у носительниц генотипов *CYP2C9*1/*2* и *CYP2C9*1/*3* требует индивидуального подбора дозы препаратов вальпроевой кислоты у женщин детородного возраста, принимающих препараты вальпроевой кислоты, поскольку повышается риск кумуляции ВК в крови, что является предиктором развития серьёзных НЛЯ, включая повышение тератогенного потенциала препаратов ВК [15-17]. Таким образом, персонализированный подход к подбору разовой и суточной дозы препаратов ВК с учётом фармакогенетического профиля пациентки является научно и клинически обоснованным и может быть рекомендован к внедрению в повседневную клиническую практику эпилептолога (невролога, психиатра).

Таблица 3

Зависимость уровня вальпроевой кислоты в плазме крови от носительства изучаемых полиморфизмов гена *CYP2C9*

Показатели	Генотип			
	<i>CYP2C9*1/*1</i>	<i>CYP2C9*1/*2</i>	<i>CYP2C9*1/*3</i>	<i>CYP2C9*2/*3</i>
Количество пациенток с исследованным уровнем ВК, n/N (%)	72/100 (72,0%)	13/18 (83,3%)	21/28 (85,7%)	2/2 (100,0%)
Уровень ВК в крови, Ме [P ₂₅ ;P ₇₅], мкг/мл	66 ¹ [53;86]	86 ¹²³⁴ [44;104]	72,5 ¹³⁵ [57,5;96]	100 ¹²⁴⁵
Суточная доза ПВК, Ме [P ₂₅ ;P ₇₅], мг/сут	900 [600;1000]	1000 [600;1250]	950 [612,5;1000]	1125 [1000;1250]
Количество пациенток с суб-, токсическим уровнем ВК в крови, n/N (%)	9/72 (12,5±3,9%)	5/13 ²⁴ (38,5±13,5%) [#]	7/21 ²⁵ (33,3±10,3%)	2/2 ²⁴⁵ (100,0%)
Суточная доза вальпроатов у пациенток с суб-, токсическим уровнем ВК, Ме мг/сут	1200 [1000;1500]	1200 [1000;1250]	1000 [1000;1200]	1125 [1000;1250]

Примечания:

¹ — наличие статистически значимых различий между группами по H-критерию Крускала-Уоллиса при $p < 0,05$;

² — наличие статистически значимых различий с *CYP2C9*1/*1* по критерию Даннета при $p < 0,05$ (различий долей по критерию χ^2);

³ — наличие статистически значимых различий между *CYP2C9*1/*2* и *CYP2C9*1/*3* по критерию Ньюмена-Кейлса при $p < 0,05$ (различий долей по критерию χ^2);

⁴ — наличие статистически значимых различий между *CYP2C9*1/*2* и *CYP2C9*2/*3* по критерию Ньюмена-Кейлса при $p < 0,05$ (различий долей по критерию χ^2);

⁵ — наличие статистически значимых различий между *CYP2C9*1/*3* и *CYP2C9*2/*3* по критерию Ньюмена-Кейлса при $p < 0,05$ (различий долей по критерию χ^2).

Таблица 4

Показатели концентрации вальпроевой кислоты в динамике у пациенток с кумуляцией вальпроевой кислоты в анамнезе

Параметры	Генотип			
	<i>CYP2C9*1/*1</i>	<i>CYP2C9*1/*2</i>	<i>CYP2C9*1/*3</i>	<i>CYP2C9*2/*3</i>
Суточная доза вальпроатов у пациенток с субтоксическим и токсическим уровнем ВК при первичном обращении, Ме, мг/сут	1200 [1000;1500]	1200 [1000;1250]	1000 [1000;1200]	1125 [1000;1250]
Уровень ВК в крови при первичном обращении, Ме [P ₂₅ ;P ₇₅], мкг/мл	104 [96;114]	104 [100;139]	100 [94;106]	100 [100;100]
Уровень ВК в крови после снижения дозы ПВК, Ме, мкг/мл	77 [56;84]	91 [83;99]	73 [68;81]	**

Примечание: ВК — вальпроевая кислота; ** — данных недостаточно, пациентки на контрольный осмотр не явились.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Краевого государственного автономного учреждения «Красноярский краевой фонд поддержки научной и научно-технической деятельности» (грант на выполнение инициативного проекта «Исследование механизмов развития генетически-детерминированных нежелательных лекарственных явлений при приёме противосудорожных препаратов» в рамках Конкурса научно-технического творчества молодежи).

Литература

1. *Anderson G.D.* Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic targeted therapy of antiepileptic drugs. // *Ther. Drug Monit.* — 2008. — Vol. 30. — P. 173—180.
2. *Shnaider N.A., Sychev D.A., Pilyugina M.S., Dmitrenko D.V., Bochanova E.N., Shapovalova E. A.* Importance of the Pharmacokinetics of Valproic Acid in an Individualized Approach to the Treatment of Epileptic Women of Fertile Age. // *Neuroscience and Behavioral Physiology.* — 2012. — Volume 42, Issue 9.- P.963-968. <http://connection.ebscohost.com/c/articles/82916187/importance-pharmacokinetics-valproic-acid-indivi>.
3. *Aynacioglu A.S., Brockmoller J., Bauer S. et al.* Frequency of cytochrome P450 CYP2C9 variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 483. — P. 409—415.
4. *Scordo M.G., Aklillu E., Yasar U. et al.* Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C9 in a Caucasian and a black African population. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 52, № 4. — P. 447—450.
5. *Takahashi H., Echizen H.* Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. // *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 587—603.
6. *Bae J.-W., Kim H.-K., Kim J.-H. et al.* Allele and genotype frequencies of CYP2C9 in a Korean population. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 60. — P. 418—422.
7. *Seng K.C., Gin G.G., Sangkar J.V. et al.* Frequency of cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) alleles in three ethnic groups in Malaysia. // *Asia Pacific J. Mol. Biol. Biotech.* — 2003. — Vol 1. — P. 83—91.
8. *Shnayder N.A., Dmitrenko D.V., Veselova O.F., Bochanova E.N.* Role of pharmacogenetics in prevention of valproate-induced adverse drug reactions from central nervous system. // *Abstract Book International Congress on Neuroscience / Edited by A.B. Salmina, M.M. Petrova, E.A. Pozhilenkova.- Krasnoyarsk, KrasSMU.- 2014.- P.91.*
9. *Rosemary J., Adithan C.* The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: ethnic variation and clinical significance. // *Curr. Clin. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 2, № 1. — P. 93—109.
10. *Tan L., Yu J.T., Sun Y.P. et al.* The influence of cytochrome oxidase CYP2A6, CYP2B6, and CYP2C9 polymorphisms on the plasma concentrations of valproic acid in epileptic patients. // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 2010. — Vol. 112, № 4. — P. 320—323.
11. *Garcia-Martin E., Martinez C., Tabares B. et al.* Interindividual variability in ibuprofen pharmacokinetics is related to interaction of cytochrome P450 2C8 and 2C9 amino acid polymorphisms. // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 76. — P. 119—127.
12. *Dmitrenko D.V., Shnayder N.A., Kiselev I.A., Shulmin A.V., Zhironova N.V., Shapovalova E.A., Kantimirova E.A., Bochanova E.N., Veselova O.F., Panina Yu.S., Muravieva A.V.* Problems of rational therapy for epilepsy during pregnancy. // *Open Journal of Obstetrics and Gynecology.- 2014.- Vol. 4, № 9.- P.506-515.* http://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?paperID=47153#U7ZqmZR_so4.
13. *Kumari R., Lakhan R., Garg R. K. et al.* Pharmacogenomic association study on the role of drug metabolizing, drug transporters and drug target gene polymorphisms in drug-resistant epilepsy in a north Indian population. // *Indian J. Human. Gen.* — 2011. — Vol. 17, № 4. — P. 32—40.
14. *Brusturean-Bota E., Trifa A.P., Coadă C.A. et al.* Impact of CYP2C9 genetic polymorphisms on valproate dosage, plasma concentrations of valproate and clinical response to valproate. // *Hum. Veterinary Med. Int. J. Bioflux Soc.* — 2013. — Vol. 5, № 3. — P. 94—99.
15. *Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Егорова А.Т., Елизарьева Т.Ю.* Ведение беременности у женщин с эпилепсией. // *Федеральный справочник «Здравоохранение России», выпуск 13.* — М., 2013 — С.301-306.
16. *Эпилепсия и беременность: монография / Д.В. Дмитренко, Н.А. Шнайдер, А.Т. Егорова [и др.] — М.: Медика, 2014.- 142 с.*
17. *Говорина Ю.Б., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. и др.* Анализ осведомленности врачей функциональной диагностики об организации медицинской помощи больным эпилепсией в Красноярском крае (пилотное исследование). // *В мире научных открытий. Серия: Естественные и технические науки.* — 2015. — №4.— С.251—272.

Многофакторный алгоритм прогнозирования антиагрегантного действия клопидогрела, как потенциальный способ повышения эффективности и безопасности антиагрегантной терапии

Курчева Н.П.¹, Мирзаев К.Б.², Сычёв Д.А.^{1, 2}

¹ — ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

² — ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

Резюме. Сегодня причины резистентности к клопидогрелу до конца не определены. Ответ на клопидогрел может зависеть от генетических и от не генетических факторов. Поэтому необходим комплексный подход, учитывающий особенности конкретного больного, что позволит с высокой точностью оценить риск ишемических и геморрагических осложнений у конкретного пациента и предоставить возможность индивидуализации выбора режимов дозирования клопидогрела. Miura Go и соавт. исследовали клинические и генетические факторы ответственные за антитромбоцитарный эффект клопидогрела у пациентов, перенёсших стентирование, и вывели алгоритм прогнозирования фармакодинамического ответа на данный антиагрегант. В данном исследовании была выявлена корреляция между PRU, которая была измерена с помощью системы VerifyNow-P2Y12, и PRU полученной с помощью оригинальной формулы. Это первое исследование, в результате которого был разработан многофакторный алгоритм прогнозирования антиагрегантного действия клопидогрела. Исследования подобного плана в российской популяции не проводились. Проверка алгоритма прогнозирования фармакодинамического ответа на клопидогрел, разработанного Miura Go и соавт., на европеоидах, в частности среди российской популяции, представляется перспективной.

Ключевые слова: фармакогенетика, клопидогрел, алгоритм прогнозирования

A multifactorial algorithm to predict on-clopidogrel platelet reactivity as a potential way to improve the efficacy and safety of antiplatelet therapy

Kurcheva N.P.¹, Mirzaev K.B.², Sychev D.A.^{1, 2}

¹ — Sechenov I.M. First Moscow State Medical University

² — Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Abstract. Today the reasons for resistance to clopidogrel had not defined completely. Response to clopidogrel may depend on genetic and non-genetic factors. Therefore, a comprehensive approach is required, which considers characteristics of the patient, that will allow with high accuracy to estimate the risk of ischemic and hemorrhagic complications in a specific patient and give an opportunity for individualization of the choice of clopidogrel dosing modes. G. Miura et al. investigated the clinical and genetic factors which are responsible for the antiplatelet effect of clopidogrel in patients undergoing coronary stent implantation, and developed an algorithm to predict the pharmacodynamic response to this drug. There was found a correlation between PRU measured by VerifyNow-P2Y12 and PRU that was received from the original algorithm. It is the first research where was developed multifactorial algorithm to predict antiplatelet action of clopidogrel. Similar studies have not been carried through in the Russian population. The verification of prediction algorithm of the pharmacodynamic response to clopidogrel, developed by G. Miura et al., for Caucasians, particularly among the Russian population, is perspective.

Key words: pharmacogenetics, clopidogrel, prediction algorithm

Автор, ответственный за переписку:

Сычёв Дмитрий Алексеевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России. E-mail: dimasychev@mail.ru

Клопидогрел — производное класса тиенопиридинов, который селективно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с рецепторами $P2Y_{12}$ на поверхности тромбоцитов и активацию комплекса GPIIb/IIIa, угнетая, таким образом, агрегацию тромбоцитов.

Недостаточное ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было выявлено у 25% пациентов, получавших стандартные дозы клопидогрела [1].

Данный антиагрегант является одним из самых часто назначаемых препаратов в мире. В настоящее время клопидогрел широко используется для профилактики атеротромботических осложнений у пациентов, перенёсших инфаркт миокарда, ишемический инсульт, с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий, так же (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), включая тех, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве [2]. Однако клопидогрел может вызвать осложнения, такие как повторные тромботические события вследствие неэффективности, а также кровотечения, тромбоцитопению, анемию, агранулоцитоз, нейтропению, нарушения пищеварительной системы, кожные реакции и многое другое.

Сочетания различных факторов (генетических, демографических, взаимодействий между группами препаратов, наличия заболеваний и факторов окружающей среды) проявляются вариативностью фармакологического ответа организма при применении большинства лекарственных средств [3].

Сегодня причины резистентности к клопидогрелу до конца не определены. Ответ на клопидогрел может зависеть от генетических и от не генетических факторов. Среди генетических факторов полиморфизм гена, кодирующего гликопротеин-Р (*p-GP*, *MDR1* и *ABCB1*) [4], а также полиморфизм генов, участвующих в биотрансформации клопидогрела: *CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2B6* и генов, кодирующих рецепторы тромбоцитов $P2Y_1$, $P2Y_{12}$ [5].

Большую часть негенетических факторов составляют клинические и демографические: возраст, пол, индекс массы тела, курение, диабет, почечная недостаточность, системное воспаление, гиперлипидемия, количество тромбоцитов, гематокрит, а также лекарственные взаимодействия (с ацетилсалициловой кислотой, нестероидными противовоспалительными средствами, статинами, блокаторами кальциевых каналов, ингибиторами протонной помпы и др.) [6–8].

В июне-декабре 2013 года (Jingzhou, China) было проведено исследование с участием 303 пациентов, разделённых на две группы: клопидогрел резистентных (CR) и клопидогрел чувствительных (CS): 51 (16,83%) и 252 (83,17%) случаев соответственно. Были сопоставлены демографические и клинические данные между этими двумя группами. Такие параметры, как гипертензия, диабет, приём блокаторов кальциевых каналов (БКК), β -адреноблокаторов, ингибиторов протонной помпы (ИПП), уро-

вень креатинина, глюкозы в крови натощак, гомотеистина, С-реактивного белка (HS-CRP) и триглицеридов были значительно выше в группе CR, чем в группе CS.

Данные, представленные в настоящем исследовании, показывают, что несколько клинико-демографических характеристик пациента должны быть взяты во внимание до начала приёма клопидогрела. Это поможет отличить пациентов, которые могут реагировать на лекарства от тех, которые будут к ним резистентны [8].

Клопидогрел — пролекарство, всасывание в кишечнике осуществляется при помощи транспортера Р-гликопротеина, кодируемого геном *MDR1* (*ABCB1*). Полиморфизм гена *ABCB1* (аллели CC, CT, TT) может влиять на активность клопидогрела при его абсорбции. Затем около 85% всосавшегося препарата под действием повсеместно существующих эстераз превращается в неактивный метаболит. Другие 15% в печени при помощи изоэнзимов цитохромов P450, а именно *CYP1A2*, *CYP2B6* и *CYP2C19*, превращаются в промежуточный метаболит 2-оксо-клопидогрел (тиолактон). Далее этот промежуточный неактивный метаболит при участии изоэнзимов *CYP3A4*, *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2B6* становится активным метаболитом R130964. Активный тиольный метаболит ингибирует агрегацию тромбоцитов посредством необратимой блокады АДФ $P2Y_{12}$ на поверхности тромбоцитов [9].

Одним из путей повышения эффективности применения препаратов является индивидуальный подход к выбору лекарственных средств и их дозирования с учётом факторов, оказывающих влияние на фармакологический ответ имеющихся у конкретного пациента [10].

Существуют различные методы персонализации антиагрегантной терапии клопидогрелом, такие как: генотипирование (измерение метаболической активности *CYP2C19*) и фенотипирование (измерение агрегации тромбоцитов и оценка активности гена *CYP3A4*). Однако для учёта всех факторов, которые влияют на резистентность клопидогрела (генетические и негенетические) необходимы комплексные алгоритмы. Один подход персонализированной фармакотерапии не позволяет добиться полной эффективности препарата. Поэтому необходим комплексный подход, учитывающий особенности конкретного больного, что позволит с высокой точностью оценить риск у конкретного пациента и предоставит возможность индивидуализации выбора режимов дозирования клопидогрела.

Miura Go и соавт. исследовали клинические и генетические факторы, ответственные за антиагрегантный эффект клопидогрела у пациентов, перенёсших стентирование, и вывели алгоритм прогнозирования фармакодинамического ответа на данный антиагрегант.

В данном исследовании было задействовано 114 японских пациентов. Критериями включения явились: возраст (20 лет и более), любой пол, пациенты после стентирования, принимающие аспирин (100 мг/сут) и клопидогрел (50 мг или 75 мг/сут) более одного месяца, пациенты без злокачественных новообразований.

Данные характеристик пациентов были получены из электронных историй болезни и беседы: возраст, пол, рост, масса тела, стаж курения, история сахарного диабета, дислипидемии, лечение с помощью ИПП или H₂-блокаторов, поддерживающая доза клопидогрела (50 мг или 75 мг/сут) и результаты лабораторных тестов. Площадь поверхности тела и индекса массы тела (ИМТ) были рассчитаны из роста и массы тела. Забор артериальной крови проводился до коронарной ангиографии (КАГ). Первые 5 мл крови сбрасывали, чтобы избежать спонтанной активации тромбоцитов, затем кровь была помещена в вакуумные пробирки объёмом 1,8 мл с 3,2% цитратом натрия для P2Y₁₂ анализа, описанного ниже. Все образцы крови были получены до приёма препарата на пустой желудок.

Реактивность тромбоцитов у всех пациентов измеряли с помощью системы VerifyNow P2Y₁₂ (Accumetrics, Сан-Диего, Калифорния). Первый канал прибора измеряет АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов и показывает результат в виде единиц реактивности — Platelet Reactivity Units (PRU). Второй канал прибора определяет базовую реактивность тромбоцитов (BASE — показатель количества единиц, который эквивалентен до лечения значению PRU). Процент ингибирования рассчитывали как: $([BASE-PRU]/BASE) \times 100$, что показывает агрегационную способность тромбоцитов до и после лечения.

Для поиска факторов-кандидатов, связанных с реактивностью тромбоцитов был проведён одномерный анализ всех данных пациентов. Среди генетических факторов единственно значимым, связанным с PRU ($p=0,00039$) и % ингибирования ($p<0,0001$), оказался генотип *CYP2C19*. Из клинических факторов, дислипидемия была единственным негенетическим фактором, существенно связанным с % ингибирования ($p=0,006$). Из клинических факторов, проявляющим значительную корреляцию с PRU были: уровень лейкоцитов, гемоглобин, гематокрит и приём ИПП.

Оценка всех генетических и негенетических переменных рассматриваются в настоящем исследовании поэтапным методом выбора. На первом этапе алгоритм был построен с учётом гематокрита (HCT) и генотипами *CYP2C19* с помощью множественного линейного регрессионного анализа.

Далее алгоритм был усовершенствован путём добавления следующих факторов: дислипидемии, ИПП и лейкоцитов в крови (WBC), которые были отобраны как перспективные переменные для всех возможных моделей.

Окончательный алгоритм был получен путём добавления генотипа *ABCB1* 2677 (ТТ или др.) для дальнейшего совершенствования модифицированного алгоритма для прогнозирования PRU. Кроме того, информационный критерий Акаик (AIC — «Akaike Information Criterion») был применён, для определения лучшей модели из протестированных.

В результате было выведено уравнение окончательно-го алгоритма:

$$\begin{aligned} \text{PRU} = & 565,273 - 7,891 \cdot (\text{Hct}) + \\ & 27,569 \cdot (\text{CYP2C19 genotype}) + \\ & 17,924 \cdot (\text{DL}) + 14,9 \cdot (\text{PPI}) - 4,72 \cdot (\text{WBC}) + \\ & 25,277 \cdot (\text{ABCB1 2677 genotype}) \end{aligned}$$

где:

PRU — P2Y₁₂ Reaction Units;

Hct — гематокрит в %;

CYP2C19 genotype кодируется как 0 если генотип EM (*1/*1), 1 если генотип IM (*1/*2 or *1/*3) и 2 если генотип PM (*2/*2 или *2/*3 or *3/*3);

DL — дислипидемия, если есть = 1, если нет = 0;

PPI — ингибитор протонной помпы, если пациент принимал препарат = 1, если нет = 0;

WBC — лейкоциты в крови ($\times 10^3$);

ABCB1 2677 genotype — ген *MDR1* (*ABCB1*) кодируется как 1 если T/T и 0 если G/G, G/A, G/T, A/A или A/T.

Необходимо отметить, что в данном исследовании была выявлена корреляция прогнозируемых значений, рассчитанных по окончательному алгоритму с фактическими значениями реактивности тромбоцитов PRU. Коэффициент корреляции 0,698 ($R^2=0,475$; $p<0,0001$), связь прямая, сила корреляционной связи средняя ($\pm 0,3$ до $\pm 0,699$) — это свидетельствует о положительной зависимости между данными величинами и правомочности данного алгоритма и факторов, которые она учитывает [11].

Высокая остаточная реактивность тромбоцитов является доказанным фактором повышения риска ишемических событий, в то время как низкая реактивность тромбоцитов ассоциируется с риском развития геморрагических осложнений [12]. Для максимального эффекта антитромбоцитарной терапии, в зависимости от метода тестирования функции тромбоцитов, предложена концепция «терапевтического окна». Международной рабочей группой по проблемам остаточной реактивности тромбоцитов (OPT) была предложена следующая классификация OPT, основанная на единицах реакции P2Y₁₂ (PRU): низкая остаточная реактивность тромбоцитов (HOPT), $PRU \leq 85$; высокая остаточная реактивность тромбоцитов (BOPT), $PRU > 208$; и остаточная реактивность тромбоцитов (OPT) в терапевтическом окне, $85 < PRU \leq 208$ [13]. Однако терапевтическое окно может варьироваться в зависимости от этнической принадлежности, времени измерения и клинического состояния, а также при наличии ОКС [14-16]. Поэтому держать PRU ниже порогового значения представляется важным, и способ прогнозирования PRU для каждого пациента может быть полезен для подбора терапии клопидогрелом.

Заключение

Miura Go и соавт. провели наблюдательное проспективное исследование с относительно небольшой численностью населения. Поэтому, авторы не исключают вероятность уклона от различных факторов и характеристик больного, несмотря на выполнение многомерного анализа.

Необходимо провести мультицентровое исследование для оценки достоверности разработанной модели.

Это первое исследование, в результате которого был

разработан многофакторный алгоритм прогнозирования антиагрегантного действия клопидогрела. Для подтверждения правомерности разработанного японскими учёными алгоритма, важно изучить, применим ли он к другим группам населения.

Отметим, что исследования подобного плана в российской популяции не проводились. Поэтому проверка алгоритма прогнозирования фармакодинамического ответа на клопидогрел, разработанного *Miura Go и соавт.*, на европеоидах, в частности среди российской популяции, представляется перспективной.

Литература

1. Simon T., Verstraeyt C., Mary-Krause M. et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 360. — P. 363—375.
2. Uchiyama S. Clopidogrel resistance: identifying and overcoming a barrier to effective antiplatelet treatment. // Cardiovasc Ther 2011; 29:e100-111.
3. Morse B.L., Kim R.B. Is personalized medicine a dream or a reality? // Crit Rev Clin Lab Sci. 2015 Feb;52(1):1-11.
4. Karaniewicz-Lada M., Danielak D., Rubiś B., Burchardt P., Komosa A., Lesiak M., Głowska F. Impact of common ABCB1 polymorphism on pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel and its metabolites. // J Clin Pharm Ther. 2015. Apr;40(2):226-31.
5. Rudez G., Bouman H.J., van Werkum J.W., Leebeek F.W., Kruit A., Ruven H.J., et al. Common variation in the platelet receptor P2RY12 gene is associated with residual on clopidogrel platelet reactivity in patients undergoing elective percutaneous coronary interventions. // Circ Cardiovasc Genet 2009;2:515—21.
6. Elsenberg E.H., van Werkum J.W., van de Wal R.M., et al. The influence of clinical characteristics, laboratory and inflammatory markers on “high on-treatment platelet reactivity” as measured with different platelet function tests. // Thromb Haemost 2009;102(4):719-27.
7. Breet N.J., van Werkum J.W., Bouman H.J., et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. // JAMA 2010;303(8):754-62.
8. Jun-Feng Su, Xiao-Hui Hu, Cheng-Yan Li. Risk factors for clopidogrel resistance in patients with ischemic cerebral infarction and the correlation with ABCB1 gene rs1045642 polymorphism. // Experimental and Therapeutic Medicine 9: 267-271, 2015.
9. Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D., et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. // N Engl J Med 2009;360:354-362.
10. Под ред. В.Г. Кукуца, Н.П. Бочкова. Клиническая фармакогенетика: учебное пособие. Геотар-Медиа; 2007.
11. Miura G., Ariyoshi N., Sato Y., Yamaguchi H., Iwata Y., Fujimoto Y., Kobayashi Y., Ishii I. Genetic and non-genetic factors responsible for antiplatelet effects of clopidogrel in Japanese patients undergoing coronary stent implantation: an algorithm to predict on-clopidogrel platelet reactivity. // Thromb Res. 2014 Oct; 134(4):877-83.
12. Заключение междисциплинарного Совета Экспертов Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальной ассоциации по борьбе с инсультами, Национального научного общества воспаления. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014; 10(6): 679-87).
13. Tantry U.S., Bonello L., Aradi D., et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. // J Am Coll Cardiol 2013;62:2261-2273.
14. Campo G., Parrinello G., Ferraresi P., et al. Prospective evaluation of on-clopidogrel platelet reactivity over time in patients treated with percutaneous coronary intervention relationship with gene polymorphisms and clinical outcome. // J Am Coll Cardiol 2011;57:2474-2483.
15. Ahn S.G., Lee S.H., Yoon J.H., et al. Different prognostic significance of high on-treatment platelet reactivity as assessed by the VerifyNow P2Y12 assay after coronary stenting in patients with and without acute myocardial infarction. // JACC Cardiovasc Interv 2012;5:259-267.
16. Park D.W., Ahn J.M., Song H.G., et al. Differential prognostic impact of high on-treatment platelet reactivity among patients with acute coronary syndromes versus stable coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. // Am Heart J 2013;165:34-42.e1.

История фармакогенетики в психиатрии

Ивашченко Д.В., Насырова Р.Ф., Иванов М.В., Незнанов Н.Г.

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Резюме. Фармакогенетика — относительно новая научная дисциплина, которая в настоящее время является основным инструментом персонализированной медицины. С 70-х годов XX века фармакогенетические исследования проводятся и в психиатрии. В настоящем обзоре освещены основные этапы развития фармакогенетики психотропных препаратов. Особое внимание уделено современному периоду — с 2000 г. по настоящее время. Наиболее перспективным направлением является разработка алгоритмов подбора препарата на основе результатов фармакогенетического тестирования, таких как AmpliChip P450, GeneSight. Но чувствительность и специфичность фармакогенетического тестирования психотропных препаратов ещё недостаточна для его внедрения в рутинную практику. В заключение приводятся современные отечественные исследования в области персонализированной психофармакотерапии.

Ключевые слова: фармакогенетика, фармакогеномика, психиатрия, история

The history of pharmacogenetics in psychiatry

Ivashchenko D.V., Nasyrova R.F., Ivanov M.V., Neznanov N.G.

V.M. Bekhterev Saint-Petersburg Psychoneurological Research Institute, Russia, Saint-Petersburg

Abstract. Pharmacogenetics — relatively new science, which now represents main method of personalized medicine. Since 1970, pharmacogenetics studies are conducted in psychiatry. Present review highlights the milestones of pharmacogenetics' development in psychopharmacology. Special attention have been paid for recent period — from 2000 through today. The most perspective way is pharmacogenetic-based algorithms for drug administration as AmpliChip P450, GeneSight. However, sensitivity and specificity of pharmacogenetic tests for psychotropic drugs remains insufficient to be recommended for routine using. In conclusion, Russian modern research of personalized psychopharmacotherapy were given.

Key words: pharmacogenetics, pharmacogenomics, psychiatry, history

Автор, ответственный за переписку:

Насырова Регина Фаритовна — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; e-mail: reginaf@bekhterev.ru; адрес: 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Введение

Фармакогенетика — это наука о влиянии генетических факторов на действие лекарственных средств. История фармакогенетики в целом уже достаточно подробно описана в соответствующих обзорах [1-3]. В данной статье будут рассмотрены исторические аспекты развития фармакогенетики психотропных препаратов.

Становление персонифицированного подхода к применению психотропных препаратов

В общей медицине фармакогенетические исследования стали проводиться с 30-х годов XX века. Как известно, в то время психофармакотерапия фактически отсутствовала в медицине: открытие первых антипсихотиков и антидепрессантов пришлось на 50-е годы [4], практически совпав с оформлением фармакогенетики в отдельную науку. В 1957 году *Motulsky A.* обобщил все доступные на

тот момент данные проведенных генетических исследований лекарственных препаратов [5], в 1959 году *Vogel F.* ввёл термин «фармакогенетика» [6]. Наконец, в 1962 году *Kalow W.* была опубликована первая книга по фармакогенетике [7], а в 1967 в Нью-Йорке состоялась первая конференция [1].

Активное изучение генетических особенностей пациентов, получающих психофармакотерапию, началось только с 70-х годов. Наиболее значимым является открытие полиморфизма гена фермента, метаболизирующего большинство психотропных препаратов — цитохрома P450 2D6 — *CYP2D6* [8, 9]. Влияние генетически детерминированного типа метаболизма *CYP2D6* на фармакокинетику лекарственных средств активно изучалось примерно с того же времени (закономерно, что кандидатом стал хлорпромазин — один из самых первых нейролептиков) [10]. Вскоре были опубликованы исследования галоперидола [11], имипрамина [12], клозапина [13]. В 90-е годы активно изучалось влияние мультиаллель-

ного генетического полиморфизма гена *CYP2D6* на тип метаболизма («ультрабыстрый», «быстрый», «промежуточный», «медленный»), концентрацию психотропных препаратов в крови, позднее — их эффективность и безопасность [14-18]. Дизайн первых исследований был примерно одинаковым: проводилось генотипирование пациентов психиатрического стационара по *CYP2D6*, результаты соотносились с концентрацией препарата в крови, его клиническим эффектом и наблюдаемыми побочными явлениями. Стоит отметить, что не все работы находили чёткие корреляции между носительством определённых аллелей *CYP2D6* и фармакокинетикой препарата, ещё реже генотип мог прогнозировать эффективность и безопасность. Очевидно, что один генетический маркер был недостаточен для персонализации терапии.

Исходя из этого, стали появляться работы, включающие гены не только фармакокинетических, но и фармакодинамических факторов (т.е. вовлечённых в реализацию эффекта препарата — рецепторов, белков-переносчиков, нейромедиаторов и т.п.). Как известно, основной мишенью «типичных» антипсихотиков являются рецепторы дофамина 2 типа (D2). Самые первые работы в этом направлении выявили, что наличие мутаций генов, кодирующих рецепторы дофамина, влияет на аффинность препарата к молекулам-мишеням посредством этого существенно изменяет механизм действия [19-21]. Таким образом, было положено начало изучению сразу нескольких генов в аспекте действия и переносимости психотропного препарата (что параллельно происходило в других медицинских специальностях). Примерно в то же время впервые прозвучал термин «фармакогеномика» (1997 г.), означавший влияние всего генома человека на лекарственный ответ и переносимость препаратов [22]. Зачастую этот термин употребляется вместо слова «фармакогенетика», что допускается в современной литературе [23]. Начиная с 2000 года, этот подход применялся уже ко всем классам психотропных препаратов.

Современный этап персонализации психофармакотерапии

По мере накопления данных о влиянии тех или иных генов-кандидатов на эффективность и безопасность психотропных препаратов, были предприняты попытки стандартизировать персонализацию подбора препаратов. Значительным шагом в этом отношении является утверждение FDA (Food and Drug Administration) руководства для внедрения фармакогенетических данных в алгоритм подбора препаратов [24]. Это послужило стандартом разработки фармакогенетических тест-систем и автоматизированных алгоритмов. Наиболее известной тест-системой, используемой для подбора психотропных препаратов, является AmpliChip P450 test (Roche Molecular Systems, Inc.), разработанная в 2004 году группой учёных во главе с *de Leon J.* [25-27]. AmpliChip учитывал гены, кодирующие ферменты цитохрома P450, конкретно *CYP2D6* и *CYP2C19*. На основе расширенного

генетического теста пациент получал рекомендации, какой психотропный препарат (как правило, тест применялся для подбора антипсихотиков и антидепрессантов) будет наиболее эффективен и безопасен при имеющемся у пациента типе метаболизма. Но, несмотря на успешное применение на ранних этапах, в последнее время результаты тестирования при помощи AmpliChip P450 не считаются достаточными для прогнозирования эффективности препарата. Вероятно, это в том числе связано с отсутствием учёта генов фармакодинамических факторов [28, 29]. Из других тест-систем, в разное время внедрявшихся в практику, можно назвать The Luminex Tag-It Mutation Detection Kit (не была одобрена FDA, поэтому применялась в научных целях для генотипирования по *CYP*) [27], «PhizioType» [30], «PGxPredict: Clozapine test» [31] и «LGC clozapine response test» [32]. Но данные системы не были одобрены регулирующими инстанциями для применения в рутинной клинической практике.

В последние 4 года активно разрабатывается и внедряется автоматизированный алгоритм для подбора антидепрессантов и антипсихотиков GeneSight. Он включает в себя интерпретацию комплексного генетического тестирования пациента по полиморфизмам нескольких генов, связанных как с фармакокинетикой, так и с фармакодинамикой психотропных препаратов. Большинство работ, проведённых с использованием алгоритма, посвящены подбору антидепрессантов, и поэтому учитывали биомаркеры, показавшие значимую ассоциацию с эффективностью и безопасностью именно этой группы препаратов [33-35]. GeneSight обладает очень удобным интерфейсом интерпретации: для каждого пациента, согласно результатам тестирования, он создаёт три перечня препаратов — «Применять без предостережений», «Применять с осторожностью», «Применять с частым мониторингом состояния» — в которые наглядно распределяет антидепрессанты и антипсихотики. Более того, программа даёт комментарии, по какой причине тот или иной препарат отнесён в соответствующую группу и чего именно стоит опасаться, если принято решение лекарственное средство назначить. Таким образом, алгоритм в настоящее время считается перспективным и многообещающим. Но пока он не одобрен для внедрения в клиническую практику повсеместно, хотя успешно применяется в США.

Но более популярным подходом на данный момент остаётся фармакогенетическое тестирование единичных полиморфизмов, показавших наиболее высокий уровень доказательности в многоцентровых исследованиях и значимо ассоциированных с эффективностью и безопасностью психотропных препаратов. Сегодня таких маркеров немного, а среди них нет пока ни одного, который был бы рекомендован для рутинного использования при назначении определённых препаратов. За последние 10 лет были проведены несколько крупных многоцентровых исследований, включавших фармакогенетическое тестирование участников: STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) [36], MARS (Munich Antidepressant Response Signature) [37], CATIE (Clinical Antipsychotic

Trials of Intervention Effectiveness) [38], GENDEP (Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression) [39]. Результаты данных работ достаточно противоречивы: несмотря на то, что отдельные публикации подтверждают наличие влияния полиморфизмов генов на фармакокинетику, эффективность и безопасность психотропных средств, надёжные биомаркёры выделены не были.

Новым и активно развивающимся подходом являются полногеномные ассоциативные исследования (GWAS — genome-wide association study). Проведение GWAS подразумевает полногеномное секвенирование генома участников, результаты которого подвергаются сложному статистическому анализу для поиска ассоциаций с нужным заболеванием, ответом на лекарственное средство, побочным эффектом и т.п. Проведение GWAS стало возможным благодаря расшифровке генома человека. Однако, данный метод требует включения сотен геномов (желательно — нескольких тысяч) для достижения достаточной чувствительности и специфичности [40, 41]. GWAS-анализы по фармакогенетике психотропных препаратов активно проводятся в последние годы, однако, значимых биомаркёров выявить пока не удалось [42, 43]. Это хорошо показывает мета-анализ, проведённый в 2013 году по результатам GWAS-анализов, выполненных на базе ДНК исследований STAR*D, MARS и GENDEP: авторы заключают, что значимых генетических предикторов исхода лечения антидепрессантами выявлено не было, хотя и отмечено существенное влияние некоторых полиморфизмов на индивидуальный ответ на терапию [44].

Несмотря на то, что абсолютно чувствительного и специфичного маркёра для психотропных препаратов пока не найдено, существуют клинические рекомендации по подбору терапии определёнными препаратами с учётом результатов фармакогенетического тестирования. Так, в 2013 году вышло в свет руководство *Hicks J.K. et al.* по подбору дозы трициклических антидепрессантов на основании носительства определённых аллелей *CYP2D6* и *CYP2C19* [41]. В том же году опубликовано руководство по назначению карбамазепина в зависимости от наличия у пациента аллеля *HLA-B*15:02* (многочисленные исследования показали, что данный аллель увеличивает риск развития кожных реакций гиперчувствительности — синдрома Стивенса-Джонса, токсического эпидермального некролиза) [42]. Кроме того, информация о влиянии генетических факторов на безопасность и эффективность некоторых препаратов (в том числе психотропных) в настоящее время доступна на официальном сайте FDA [43], а также в инструкциях по применению лекарственных средств. Но всё же, это носит рекомендательный характер и не является пока общепринятым.

Таблица 1 содержит основные этапы развития фармакогенетики как науки.

В настоящее время фармакогенетика психотропных средств бурно развивается, цель исследований данного направления по всему миру — выявить значимые генетические маркёры для внедрения их учёта в рутинную клиническую практику. Отмечается общая тенденция к синтезу

смежных дисциплин: фармакогеномики, протеомики, метабономики. Обобщение данных о фенотипе пациента должно стать ключом к прогнозированию фармакокинетики и фармакодинамики препарата в организме. Самые оптимистичные прогнозы сводятся к однократному анализу при подборе терапии в будущем — точному фармакогенетическому тестированию. Но достижение такого результата в психиатрии видится ещё очень отдалённым.

Персонализированная психофармакотерапия — современные российские исследования

В нашей стране фармакогенетические исследования психотропных препаратов стали проводиться практически одновременно с появлением аналогичных работ за рубежом. В 1973 года на базе 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова была создана лаборатория фармакологической генетики, в которой начали проводить исследования по фармакогенетике психотропных препаратов. С 1986 года данная лаборатория существует в составе «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова» РАН [44]. К 1979 году под руководством академика А.В. Вальдмана разработаны положения об индивидуальных реакциях на бромдигидрохлорфенилбензодиазепин и мезокарб; кроме того, активно развивалось изучение эффектов психотропных средств на эмоциональную сферу пациентов [45, 46]. Дальнейшие разработки в области психофармакогенетики привели к пониманию ангиогенеза на уровне ГАМК-А-бензодиазепинового рецепторного комплекса; эти данные позволили учёным во главе с акад. РАМН С.Б. Середениным разработать новый противотревожный препарат — афобазол [46, 47].

Помимо научной группы «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова» РАН, фармакогенетикой психотропных препаратов активно занимаются исследователи из других регионов России. В качестве примеров можно привести многочисленные работы по противоэпилептическим препаратам [48-58], антипсихотикам [59-69], антидепрессантам [70-75].

Достаточно много работ посвящено проблеме антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных побочных эффектов (материалом в основном послужили пациенты, проживающие в Сибирском регионе) [59-69]. Показано, что с развитием поздней дискинезии (осложнение длительной терапии антипсихотиками) были ассоциированы полиморфизмы генов *DRD3* (рецептор дофамина 3 типа), *5HTR2C* (рецептор серотонина 2C) и *CYP1A2*. Работа, выполненная на популяции русских и татар, проживающих в республике Башкортостан, выявила высокий риск экстрапирамидных нарушений при приёме галоперидола у носителей следующих генотипов: *RGS2*T/*T* (rs2746073), *RGS2*C/*C* (rs4606), *RGS2*A/*A* (rs2746071); *RGS2* — ген, кодирующий регулятор сигнальной активности G-протеина 2. Данные для генов *GRIN2A* и *GRIN2B* (кодируют А и В субъединицы NMDA-рецептора глутамата) пока противоречивы: указано, что их полиморфизмы ассоциированы с риском развития параноидной шизофрении у

Таблица 1

Основные исторические этапы развития фармакогенетики как науки (адаптировано по Pirmohammed M. (2011 г.) [3])

Год	Событие
510 до н.э.	Пифагор описал «фавизм» — гемолиз у определённых средиземноморских народов при употреблении в пищу бобов фава, связанный с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [2]
1866	Мендель открыл основные законы наследования генов [76]
1906	Опубликована работа «Врождённые ошибки метаболизма» (<i>Garrod A.</i> , 1906 г.), переиздана в 1931 г. [77]
1932	Описание семейных случаев гемолитической анемии при применении примехина (<i>Snyder L.H.</i> , 1932 г.) [78]
1952	Описание семейного случая акаталаземии [79]
1956	Открытие наследственно обусловленного дефицита глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы в эритроцитах [80]
1957	Издана первая обобщающая работа по генетически обусловленным лекарственным феноменам (<i>Motulsky A.G.</i> , 1957 г.) [5]
1959	Введён термин «фармакогенетика», означающий «изучение клинически значимых наследственных особенностей ответа на лекарственные препараты» (<i>Vogel F.</i> , 1959 г.) [6]
1960	Выявлено, что вариабельность концентрации изониазида в плазме крови обусловлена различной скоростью его ацетилирования [81]
1962	Опубликована книга «Фармакогенетика — наследственность и ответ на лекарственные средства» (<i>Kalow W.</i> , 1962 г.) [7]
1969	Определено, что частоты «медленных» ацетиляторов среди европеоидов и монголоидов различаются (<i>Evans D.A.</i> , 1969 г.) [82]
1977	Установлено, что фенотип «медленного метаболизма» дебризохина связан с полиморфизмом гена <i>CYP2D6</i> (<i>Mahgoub A.</i> , 1977 г.) [83]
1979	Описан фенотип «медленный метаболизатор» фермента <i>CYP2D6</i> (<i>Eichelbaum M.</i> , 1979 г.) [8]
1980	Описан наследственный дефицит тиопуринметилтрансферазы, связанный с токсическим действием 6-меркаптопурина [84]
1988	Описаны аллельные варианты гена <i>CYP2D6</i> и их влияние на скорость метаболизма дебризохина [85]
1997	Введён в употребление термин «фармакогеномика» [22]
1998	Появление термина «Персонализированная медицина», в свет вышла одноимённая монография [86]
2000	Национальный институт здоровья США (National Institute of Health — NIH) объявил о создании Научной сети по изучению фармакогенетики (Pharmacogenetics Research Network) [3]
Начало 2000-х	Начата разработка и внедрение в клиническую практику фармакогенетических тестов для выбора лекарственного средства и их режимов дозирования
2003	Завершение проекта «Геном человека» (полная расшифровка ДНК) [87]
2004	FDA одобрено применение первого алгоритма фармакогенетического тестирования психотропных препаратов AmpliChip P450 [27]
2005	Совет международных организаций медицинских наук (Council for International Organizations of Medical Sciences — CIOMS) издал руководство «Фармакогенетика: предстоящее улучшение применения лекарственных средств» [88]
2007	FDA утверждено руководство для фармацевтической отрасли по разработке и исследованиям фармакогенетических тестов [89]
2007	Проведён расширенный полногеномный ассоциативный анализ (GWAS), включавший 14000 человек, на основе которого были показаны достоверные связи между генетическими полиморфизмами и некоторыми заболеваниями. Данное исследование положило начало применению GWAS-анализов в медицине [90]
2010	Проект «1000 геномов», на основе которого установлено до 95% встречаемых в различных популяциях полиморфизмов, мутаций, структурных изменений ДНК, многие из которых ранее описаны не были [91]

татар, но значимых корреляций с эффективностью и безопасностью антипсихотиков не получено, в том числе для этнических русских [62, 66]. Фармакогенетические исследования антидепрессантов подтвердили влияние полиморфизмов генов *CYP2D6* и *MDR1* на фармакокинетику и эффективность препаратов [70-74]. Кроме того, недавно опубликованы положительные результаты проспективного исследования влияния носительства полиморфизмов генов транспортеров дофамина и серотонина (*SLC6A3* и *SLC6A4*) на эффективность антидепрессантов [75].

Генотипирование с годами становится доступнее для клиницистов, что обещает в ближайшем будущем

увеличение количества и качества проводимых в России фармакогенетических исследований психотропных препаратов. Многоцентровой подход особенно важен, если принимать во внимание территориально-этнические особенности: только комплексные исследования позволят найти клинически значимые для различных этносов биомаркёры и внедрить их в практику. Создание коллабораций, как показывает мировой опыт, способно повысить достоверность получаемых результатов, многократно увеличить выборку и в режиме «реального времени» установить наличие (отсутствие) межэтнических различий. В настоящее время в ком-

мерческих лабораториях России доступны некоторые генетические тесты, которые могут помочь в подборе оптимальной дозы психотропных препаратов: *CYP2D6*, *ABCB1*, *CYP2C19*, *DRD2* и др. Но высокая стоимость анализа (от 700 рублей за 1 полиморфизм до нескольких тысяч), долгое ожидание результата (от 5 суток до недель, в зависимости от лаборатории), концентрация коммерческих лабораторий в основном в крупных городах существенно осложняют доступ практического врача к методам персонализированной терапии психических расстройств.

Заключение

Фармакогенетика в психиатрии, несомненно, перспективный и нужный инструмент ввиду специфики

данного направления персонализированной медицины. Психофармакотерапия и в настоящее время подбирается эмпирическим путём: развитие нежелательных явлений на инициальном этапе лечения ведёт к инкомплаентности у пациента, частая смена препаратов — к псевдорезистентности. Персонализация подбора психотропной терапии крайне необходима, так как позволит минимизировать риск неадекватного выбора лекарственного средства, снизить число госпитализаций, а также существенно снизить финансовое бремя терапии психических расстройств на здравоохранение. В настоящее время происходит переходный период в истории фармакогенетики и фармакогеномики — данные дисциплины уже охватывают практически все медицинские специальности, постепенно приближая эру максимально персонализированной медицины.

Литература

1. Герасимова К.В., Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика: исторический очерк. // Медицинские технологии. Оценка и выбор. — 2012. — 3. — С. 87 — 94.
2. Kalow W. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: origin, status, and the hope for personalized medicine. // Pharmacogenomics J. — 2006. — 6(3). — P. 162-5.
3. Pirmohamed M. Pharmacogenetics: past, present and future. // Drug Discov Today. — 2011. — 16(19-20). — P. 852-61.
4. Hudepohl N.S., Nasrallah H.A. Antipsychotic drugs. // HandbClin Neurol. — 2012. — 106. — P. 657-67.
5. Motulsky A.G. Drug reactions enzymes, and biochemical genetics. // J Am Med Assoc. 1957. — 165(7). — P. 835-7.
6. Vogel F. Moderne Probleme der Humangenetik. // Ergeb Inn Med Kinderheilkd. — 1959. — 12. — P. 52—125.
7. Kalow W. Pharmacogenetics: Heredity and the Response to Drugs. // W.B. Saunders, Philadelphia, PA: London, 1962.
8. Eichelbaum M., Spannbrucker N., Steincke B., Dengler H.J. Defective N-oxidation of sparteine in man: a new pharmacogenetic defect. // Eur J ClinPharmacol. — 1979. — 16(3). — P. 183-7.
9. Diukov V.A. [Pharmacogenetic research in clinical psychiatry]. // ZhNevropatolPsihiatrIm S SKorsakova. — 1976. — 76(4). — P. 597-604.
10. Castellano C., Eleftheriou B.E., Bailey D.W., Oliverio A. Chlorpromazine and avoidance: a genetic analysis. // Psychopharmacologia. — 1974. — 34(4). — P. 309-16.
11. Tyndale R.F., Kalow W., Inaba T. Oxidation of reduced haloperidol to haloperidol: involvement of human P450IID6 (sparteine/debrisoquine monooxygenase). // Br J ClinPharmacol. — 1991. — 31(6). — P. 655-60.
12. Brosen K., Zeugin T., Meyer U.A. Role of P450IID6, the target of the sparteine-debrisoquin oxidation polymorphism, in the metabolism of imipramine. // ClinPharmacolTher. — 1991. — 49(6). — P. 609-17.
13. Fischer V., Vogels B., Maurer G., Tynes R.E. The antipsychotic clozapine is metabolized by the polymorphic human microsomal and recombinant cytochrome P450 2D6. // J PharmacolExpTher. — 1992. — 260(3). — P. 1355-60.
14. Mihara K., Suzuki A., Kondo T., Yasui N., Furukori H., Nagashima U., Otani K., Kaneko S., Inoue Y. Effects of the CYP2D6*10 allele on the steady-state plasma concentrations of haloperidol and reduced haloperidol in Japanese patients with schizophrenia. // ClinPharmacolTher. — 1999. — 65(3). — P. 291-4.
15. Shibata N., Ohnuma T., Baba H., Shimada H., Takahashi T., Arai H. Genetic association between cytochrome P-450 2D6 gene polymorphism and plasma concentration of haloperidol in Japanese schizophrenics. // Psychiatr Genet. — 1999. — 9(3). — P. 145-8.
16. de Leon J., Barnhill J., Rogers T., Boyle J., Chou W.H., Wedlund P.J. Pilot study of the cytochrome P450-2D6 genotype in a psychiatric state hospital. // Am J Psychiatry. — 1998. — 155(9). — P. 1278-80.
17. Jerling M., Merlé Y., Mentré F., Mallet A. Population pharmacokinetics of nortriptyline during monotherapy and during concomitant treatment with drugs that inhibit CYP2D6 — an evaluation with the nonparametric maximum likelihood method. // Br J ClinPharmacol. — 1994. — 38(5). — P. 453-62.
18. Hamelin B.A., Dorson P.G., Pabis D., Still D., Bouchard R.H., Pourcher E., Rail J., Turgeon J., Crismon M.L. CYP2D6 mutations and therapeutic outcome in schizophrenic patients. // Pharmacotherapy. — 1999. — 19(9). — P. 1057-63.
19. Cravchik A., Sibley D.R., Gejman P.V. Analysis of neuroleptic binding affinities and potencies for the different human D2 dopamine receptor missense variants. // Pharmacogenetics. — 1999. — 9(1). — P. 17-23.
20. Arranz M.J., Li T., Munro J., Liu X., Murray R., Collier D.A., Kerwin R.W. Lack of association between a polymorphism in the promoter region of the dopamine-2 receptor gene and clozapine response. // Pharmacogenetics. — 1998. — 8(6). — P. 481-4.
21. Cravchik A., Gejman P.V. Functional analysis of the human D5 dopamine receptor missense and nonsense variants: differences in dopamine binding affinities. // Pharmacogenetics. — 1999. — 9(2). — P. 199-206.
22. Marshall A. Genset-Abbott deal heralds pharmacogenomics era. // Nat Biotechnol. — 1997. — 15(9). — P. 829-30.
23. Pirmohamed M. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. // Br J ClinPharmacol. — 2001. — 52(4). — P. 345-7.

24. *Savage D.R.* US Food and Drug Administration. FDA guidance on pharmacogenomics data submission. // *Nat Rev Drug Discov.* — 2003. — 2(12). — P. 937-8.
25. *de Leon J.* AmpliChip CYP450 test: personalized medicine has arrived in psychiatry. // *Expert Rev Mol Diagn.* — 2006. — 6(3). — P. 277-86.
26. *Pouget J.G., Müller D.J.* Pharmacogenetics of antipsychotic treatment in schizophrenia. // *Methods Mol Biol.* — 2014. — 1175. — P. 557-87.
27. *Müller D.J., Brandl E.J., Hwang R., Tiwari A.K., Sturgess J.E., Zai C.C., Lieberman J.A., Kennedy J.L., Richter M.A.* The AmpliChip® CYP450 test and response to treatment in schizophrenia and obsessive compulsive disorder: a pilot study and focus on cases with abnormal CYP2D6 drug metabolism. // *Genet Test Mol Biomarkers.* — 2012. — 16(8). — P. 897-903.
28. *Pouget J.G., Müller D.J.* Pharmacogenetics of antipsychotic treatment in schizophrenia. // *Methods Mol Biol.* — 2014. — 1175. — P. 557-87.
29. *Müller D.J., Brandl E.J., Hwang R., Tiwari A.K., Sturgess J.E., Zai C.C., Lieberman J.A., Kennedy J.L., Richter M.A.* The AmpliChip® CYP450 test and response to treatment in schizophrenia and obsessive compulsive disorder: a pilot study and focus on cases with abnormal CYP2D6 drug metabolism. // *Genet Test Mol Biomarkers.* — 2012. — 16(8). — P. 897-903.
30. *Ruaño G., Goethe J.W., Caley C., Woolley S., Holford T.R., Kocherla M. et al.* Physiogenomic comparison of weight profiles of olanzapine- and risperidone-treated patients. // *Mol Psychiatry.* — 2007. — 12(5). — P. 474-82.
31. *Malhotra A.K., Athanasiou M., Reed C.R., et al.* Discovery of genetic markers associated with clozapine induced agranulocytosis. // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* — 2005. — 138b:22
32. *Arranz M.J., Munro J., Birkett J., Bolonna A., Mancama D., Sodhi M. et al.* Pharmacogenetic prediction of clozapine response. // *Lancet.* — 2000. — 355(9215). — P. 1615-6
33. *Winner J., Allen J.D., Altar C.A., Spahic-Mihajlovic A.* Psychiatric pharmacogenomics predicts health resource utilization of outpatients with anxiety and depression. // *Transl Psychiatry.* — 2013. — 3. — e242.
34. *Altar C.A., Carhart J.M., Allen J.D., Hall-Flavin D.K., Dechairo B.M., Winner J.G.* Clinical validity: Combinatorial pharmacogenomics predicts antidepressant responses and healthcare utilizations better than single gene phenotypes. // *Pharmacogenomics J.* — 2015. — doi: 10.1038/tpj.2014.85.
35. *Winner J.G., Carhart J.M., Altar C.A., Allen J.D., Dechairo B.M.* A prospective, randomized, double-blind study assessing the clinical impact of integrated pharmacogenomic testing for major depressive disorder. // *Discov Med.* — 2013. — 16(89). — P. 219-27.
36. *Laje G., Perlis R.H., Rush A.J., McMahon F.J.* Pharmacogenetics studies in STAR*D: strengths, limitations, and results. // *Psychiatr. Serv.* — 2009. — 60(11). — P. 1446-57.
37. *Horstmann S., Lucae S., Menke A., Hennings J.M., Ising M., Roeske D., Müller-Myhsok B., Holsboer F., Binder E.B.* Polymorphisms in GRIK4, HTR2A, and FKBP5 show interactive effects in predicting remission to antidepressant treatment. // *Neuropsychopharmacology.* — 2010. — 35(3). — P. 727-40.
38. *Alkelai A., Greenbaum L., Rigbi A., Kanyas K., Lerer B.* Genome-wide association study of antipsychotic-induced parkinsonism severity among schizophrenia patients. // *Psychopharmacology (Berl).* — 2009. — 206(3). — P. 491-9.
39. *Hodgson K., Uher R., Crawford A.A., Lewis G., O'Donovan M.C., Keers R. et al.* Genetic predictors of antidepressant side effects: a grouped candidate gene approach in the Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression (GENDEP) study. // *J Psychopharmacol.* — 2014. — 28(2). — P. 142-50.
40. *Al-Chalabi A.* Genome-wide association studies. *Cold Spring Harb. Protoc.* — 2009. — 2009(12). — P. 142-50.
41. *Lewis S.N., Nsoesie E., Weeks C., Qiao D., Zhang L.* Prediction of disease and phenotype associations from genome-wide association studies. // *PLoS One.* — 2011. — 6(11). — e27175.
42. *Alkelai A., Greenbaum L., Rigbi A., Kanyas K., Lerer B.* Genome-wide association study of antipsychotic-induced parkinsonism severity among schizophrenia patients. // *Psychopharmacology (Berl).* — 2009. — 206(3). — P. 491-9.
43. *Biernacka J.M., Sangkuhl K., Jenkins G., Whaley R.M., Barman P., Batzler A.* The International SSRI Pharmacogenomics Consortium (ISPC): a genome-wide association study of antidepressant treatment response. // *Transl Psychiatry.* — 2015. — 5. — e553.
44. *GENDEP Investigators; MARS Investigators; STAR*D Investigators.* Common genetic variation and antidepressant efficacy in major depressive disorder: a meta-analysis of three genome-wide pharmacogenetic studies. // *Am J Psychiatry.* — 2013. — 170(2). — P. 207-17.
45. *Hicks J.K., Swen J.J., Thorn C.F., Sangkuhl K., Kharasch E.D., Ellingrod V.L. et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. // *Clin Pharmacol Ther.* — 2013. — 93(5). — P. 402-8.
46. *Leckband S.G., Kelsoe J.R., Dunnenberger H.M., George A.L. Jr., Tran E., Berger R. et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for HLA-B genotype and carbamazepine dosing. // *Clin Pharmacol Ther.* — 2013. — 94(3). — P. 324-8.
47. *Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling.* <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>.
48. *Кукес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В.* История развития фармакогенетики. // *Клиническая фармакогенетика.* — Геотар-Медиа. — 2007.
49. *Вальдман А.В., Звартау Э.Э., Козловская М.М., Вальдман А.В.* Психофармакология эмоций. — Москва — 1976.
50. *Sereden S., Blednov Y.* Pharmacogenetic approach to search for new selective anxiolytic design. // *Phys. Chem. Biol. Med.* — 1993. — 1. — P. 53-60.
51. *Середенин С.Б.* Лекции по фармакогенетике. // *МИА.* — Москва. — 2004. — 302 с.
52. *Шнайдер Н.А., Пилюгина М.С., Дмитренко Д.В., Шаповалова Е.А., Литвяков Н.В., Денисов Е.В.* Случай аггравации эпилептических приступов на фоне применения вальпроевой кислоты у семилетнего ребенка — гомозиготного носителя минорного аллеля CYP2C9*2 гена, кодирующего изофермент цитохрома P450 2C9. // *Лекарственные средства: прикладная фармакология и персонализированная фармакотерапия.* — 2011. — №1. — С. 56-59.

53. Шнайдер Н.А., Пилюгина М.С., Дмитренко Д.В., Шматова Е.Н., Ерыкалова С.А. Персонализированный подход к лечению эпилепсии — путь к снижению случаев фармакорезистентности. // Биомедицина. — 2010. — 1(3). — С. 172-174.
54. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Пилюгина М.С. Фармакогенетика антиэпилептических препаратов. // Бюллетень сибирской медицины. — 2008. — 7(4). — С. 111-118.
55. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Пилюгина М.С. Стратификация больных эпилепсией по группам риска развития нежелательных лекарственных явлений на фоне приема препаратов вальпроевой кислоты. // Заместитель главного врача. — 2011. — №7(62). — С. 50-63.
56. Толстова Н.В., Чуканова А.С. Изучение взаимосвязи полиморфизма гена FABP2 с эффективностью действия вальпроевой кислоты. // Вестник Российского государственного медицинского университета. — 2006. — № 2. — С. 66.
57. Аксенова М.Г., Бурд С.Г., Качалин Е.Ю., Авакян Г.Н., Бадалян О.Л., Савенков А.А., Тертышник О.Ю., Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Гусев Е.И. Анализ полиморфизма гена FABP2 и его связи с эффективностью действия препаратов вальпроевой кислоты. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2007. — № 1 (107). — С. 42-46.
58. Аксенова М.Г., Бурд С.Г., Авакян Г.Н., Качалин Е.Ю., Бадалян О.Л., Ридер Ф.К., Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.А., Гусев Е.И. Ассоциация полиморфизма C802T гена глюкуронозилтрансферазы с эффективной дозой топирамата. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2007. — № 5 (107). — С. 63-64.
59. Тушканов М.А., Качалин Е.Ю., Чуканова А.С., Бурд С.Г., Аксенова М.Г., Синицина О.О. Влияние полиморфных вариантов генов UGT2B7 и RLIP76 на эффективную дозу топамакса. // Молекулярная медицина. — 2010. — № 6. — С. 52-55.
60. Крикова Е.В., Вальдман Е.А., Авакян Г.Н., Андреев Я.А., Денисов Е.В., Ридер Ф.К., Биктимеров Р.Р., Чуканова А.С., Бурд С.Г. Изучение ассоциации полиморфизма гена SCN1 с эффективной дозой ламотриджина. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2009. — № 10 (109). — С. 57-62.
61. Аксенова М.Г., Качалин Е.Ю., Бурд С.Г., Авакян Г.Н., Бадалян О.Л., Савенков А.А., Тертышник О.Ю., Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Гусев Е.И. Связь полиморфизма C3435T гена MDR1 с эффективностью действия карбамазепинов. // Медицинская генетика. 2007. — № 6(6). — С. 39-41.
62. Чуканова А.С., Тушканов М.А., Барский В.И., Граждан И.К., Крикова Е.В., Аксенова М.Г., Бурд С.Г., Гусев Е.И. Анализ связи полиморфизмов генов SERT и TPH2 с побочными эффектами на фоне терапии топираматом с учетом гендерных особенностей. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2011. — №2 (3). — С. 45-54
63. Al Hadithy A.F., Ivanova S.A., Pechlivanoglou P., Semke A., Fedorenko O., Kornetova E. et al. Tardive dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia. // ProgNeuropsychopharmacolBiol Psychiatry. — 2009. — 33(3). — P. 475-81.
64. Fedorenko O.Y., Loonen A.J., Lang F., Toshchakova V.A., Boyarko E.G., Semke A.V. et al. Association Study Indicates a Protective Role of Phosphatidylinositol-4-Phosphate-5-Kinase against Tardive Dyskinesia. // Int J Neuropsychopharmacol. — 2014. — 18(6). — pii: pyu098.
65. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Смирнова Л.П., Семке А.В. Поиск биомаркеров и разработка фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2013. — 1(76). — С. 12-17.
66. Ivanova S.A., Loonen A.J., Pechlivanoglou P., Freidin M.B., AlHadithy A.F., Rudikov E.V. et al. NMDA receptor genotypes associated with the vulnerability to develop dyskinesia. // Transl Psychiatry. — 2012. — 2:e67.
67. Ivanova S.A., Al Hadithy A.F., Brazovskaya N., Semke A., Wilffert B., Fedorenko O. et al. No involvement of the adenosine A2A receptor in tardive dyskinesia in Russian psychiatric inpatients from Siberia. // Hum Psychopharmacol. — 2012. — 27(3). — P. 334-7.
68. Ivanova S.A., Toshchakova V.A., Filipenko M.L., Fedorenko O.Y., Boyarko E.G., Boiko A.S. et al. Cytochrome P450 1A2 co-determines neuroleptic load and may diminish tardive dyskinesia by increased inducibility. // World J Biol Psychiatry. — 2015. — 16(3). — P. 200-5.
69. Gareeva A.E., Zakirov D.F., Valinurov R.G., Khusnutdinova E.K. Polymorphism of RGS2 gene: genetic markers of risk for schizophrenia and pharmacogenetic markers of typical neuroleptics efficiency. // MolBiol (Mosk). — 2013. — 47(6). — P. 934-41.
70. Гареева А.Э., Хуснутдинова Э.К. Анализ ассоциации ряда полиморфных локусов генов CACNA1C, ITIH4, ANK3, HIST1H2AG с риском развития параноидной шизофрении и ответом на галоперидол. // Медицинская генетика. — 2014. — №5(13). — С. 25-30.
71. Gareeva A.E., Zakirov D.F., Khusnutdinova E.K. Association polymorphic variants of GRIN2B gene with paranoid schizophrenia and response to common neuroleptics in Russians and Tatars from Bashkortostan Republic. // Genetika. 2013. — №9 (49). — P. 1106-13.
72. Гареева А.Э., Закиров Д.Ф., Ахмерова И.Ю., Валинуров Р.Г., Хуснутдинова Э.К. Изучение ассоциации полиморфных вариантов генов DRD2, COMT и GNB3 с ответом на типичные нейролептики. // Молекулярная медицина. — 2012. — №2. — С. 33-38.
73. Вялова Н.М., Иванов М.В., Иванова С.А., Бойко А.С., Чомский А.Н., Сосин Д.Н., Насырова Р.Ф. Ассоциации полиморфизмов генов CYP2D6 и HTR2C с развитием гиперпролактинемии у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии. // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. — 2014. — №3. — С. 8-13.
74. Савельева М.И., Сычев Д.А., Казаков Р.Е. и др. Значение генетического полиморфизма изоферментов цитохрома P450 для персонализированного выбора и режимов дозирования антидепрессантов и антипсихотиков. // Клиническая медицина. — 2008. — №11(86). — С. 22—8.
75. Савельева М.И., Сычев Д.А., Раменская Г.В., Кулес В.Г. Влияние аллельных вариантов изофермента CYP2D6 на фармакокинетику амитриптилина. // Фармация. — 2009. — №1. — С. 47-50.
76. Ташенова А.И., Исмагилов Т.Г., Савельева М.И., Кулес В.Г. Влияние полиморфизма гена MDR1, кодирующего р-гликопротеин, на развитие неблагоприятных побочных реакций при применении антидепрессантов в условиях стационара психиатрического профиля. // Биомедицина. — 2010. — №4 (1).
77. Савельева М.И. Клинико-фармакологические подходы к оптимизации фармакотерапии депрессивных расстройств. // Диссертация на соискание степени докт. мед. наук. — Москва. — 2009.

78. Кукес В.Г., Иванец Н.Н., Сычев Д.А. и др. Влияние генетического полиморфизма *CYP2D6* и *MDR1* на эффективность и безопасность терапии антидепрессантами у пациентов с депрессивными расстройствами в условиях психиатрического стационара. // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2013. — №5 (15). — С. 11—5.
79. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Тихонова Ю.Г., Рагимов А.А., Дашкова Н.Г., Кузнецов О.Е., Матвеев А.В., Изюмина Т.А., Максимова Т.Н., Орлов С.В., Лукьянова А.В., Сысоева В.П. Взаимосвязь полиморфизмов генов белков — переносчиков серотонина и дофамина (*SLC6A4*, *SLC6A3*) с эффективностью антидепрессантов. // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. — 2015. — №1. — С. 4-1.
80. Mendel G. Gregor Mendel's letters to Carl Nägeli, 1866-1873. // Genetics. — 1950. — 35(5 2). P. 1-29.
81. Garrod A.E. The inborn factors of disease. // Oxford Univ. Press, London, UK. — 1931. — P. 1-160.
82. Snyder L.H. Studies in human inheritance IX. The inheritance of taste deficiency in man. // Ohio J. Sci. — 1932. — 32. — P. 436—468.
83. Takahara S. Progressive oral gangrene probably due to lack of catalase in the blood (acatalasaemia); report of nine cases. // Lancet. — 1952. — 2(6745). — P. 1101-4.
84. Alving A.S., Carson P.E., Flanagan C.L., Ickes C.E. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. // Science. — 1956. — 124(3220). — P. 484-5.
85. Evans D.A., Manley K.A., McKusick V.A. Genetic control of isoniazid metabolism in man. // Br Med J. — 1960. — 2(5197). — P. 485-91.
86. Evans D.A. An improved and simplified method of detecting the acetylator phenotype. // J Med Genet. — 1969. — 6(4). — P. 405-7.
87. Mahgoub A., Idle J.R., Dring L.G., Lancaster R., Smith R.L. Polymorphic hydroxylation of Debrisoquine in man. // Lancet. — 1977. — 2(8038). — P. 584-6.
88. Weinshilboum R.M., Sladek S.L. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. // Am J Hum Genet. — 1980. — 32(5). — P. 651-62.
89. Gonzalez F.J., Skoda R.C., Kimura S., Umeno M., Zanger U.M., Nebert D.W., Gelboin H.V., Hardwick J.P., Meyer U.A. Characterization of the common genetic defect in humans deficient in debrisoquine metabolism. // Nature. — 1988. — 331(6155). — P. 442-6.
90. Jain R.R. Personalized Medicine, Decision Resources Inc. Waltham, MA, USA, 1998
91. Venter J.C., Adams M.D., Myers E.W., Li P.W., Mural R.J., Sutton G.G. et al. The sequence of the human genome. // Science. — 2001. — 291(5507). — P. 1304-51.
92. Council for International Organizations of Medical Sciences — CIOMS — Pharmacogenetics towards improving treatment with medicines (2005).
93. Guidance on Pharmacogenetic Tests and Genetic Tests for Heritable Markers. Document issued on: June 19, 2007. URL: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm077862.htm>.
94. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. // Nature. — 2007. — 447(7145). — P. 661-78.
95. Abecasis G.R., Altshuler D., Auton A., Brooks L.D., Durbin R.M., Gibbs R.A., Hurles M.E., McVean G.A. 1000 Genomes Project Consortium. A map of human genome variation from population-scale sequencing. // Nature. — 2010. — 467(7319). — P. 1061-73.



Маркет Аксес Солюшенс – это комплекс услуг по продвижению лекарственных средств, медицинского оборудования и медицинских технологий



Миссия:

Выявляя и продвигая новые медицинские технологии, повышать качество оказания медицинской помощи и эффективность системы здравоохранения

Фокус:

- Формирование уникального восприятия ценности продукта
- Позиционирование продукта на рынке
- Определение целевых областей применения
- Эффективное взаимодействие PR

Наши услуги:

- Анализ рынка и системы здравоохранения
- Маркетинговые исследования
- Разработка стратегии
- Регуляторные задачи
- Клинические исследования
- Оценка медицинских технологий
- Определение ценовой политики и целевого финансирования
- Построение эффективных бизнес-процессов для фармацевтических компаний



Мы всегда рады сотрудничеству:

☎ +7 (495) 664-32-70

✉ info@marketaccess.ru

🌐 www.Market-Access-Solutions.ru

