

# Фармакогенетика и Фармакогеномика







- Независимая научная организация в области изучения экономики программ здравоохранения
- Более 220 исследований в области оценки медицинских технологий
- Опубликовано около 210 научных работ в рецензируемых медицинских журналах
- Партнёры – 44 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

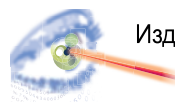
- фармакоэкономические исследования
- фармакоэпидемиологические исследования
- наблюдательные неинтервенционные исследования
- не прямые сравнительные исследования
- оценка технологий здравоохранения
- оценка качества жизни, связанного со здоровьем
- систематический литературный обзор и мета-анализ
- 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



Общество фармакогенетики,  
фармакокинетики и  
персонализированной терапии



Фармакогенетика  
Фармакогеномика



Издательство  
**ОКИ**

**№ 2, 2018 г.**

#### Главный редактор

**Сычёв Дмитрий Алексеевич** — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (РМАНПО), 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

**Баранов Владимир Сергеевич**  
д.м.н., член-корр. РАН, зав. лабораторией пренатальной диагностики ФГБНУ «НИИ-ИАГиР им. Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург

**Батурич Владимир Александрович**  
д.м.н., проф., 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

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

**Казаков 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., нач. управления контроля качества оказания медицинской помощи Многопрофильного медицинского центра Банка России, проф. кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

**Ларионова Валентина Ильинична**  
д.м.н., проф., Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

**Леонова Марина Васильевна**  
д.м.н., профессор, член-корр. РАЕН, г. Москва

**Мирзаев Карин Бадавинович**  
к.м.н., руководитель отдела персонализированной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

#### ВЫПУСКАЮЩАЯ ГРУППА

**Белоусов Дмитрий Юрьевич** — ответственный за выпуск журнала, +7 (910) 449-22-73; e-mail: clinvest@mail.ru

**Афанасьева Елена Владимировна** — генеральный директор ООО «Издательство ОКИ», подписка +7 (916) 986-04-65; e-mail: eva88@list.ru

**Жук Елена Владимировна** — дизайн и верстка; e-mail: elenazuk70@mail.ru

**Подписано в печать** 12.09.2018 г.

Типография: ООО «Буки Веди», www.bukivedi.com  
115093, г. Москва, Партийный переулок, д. 1, корп. 58, стр. 3, пом. 11

**Тираж:** 400 экз. Свободная цена.

**Учредитель:** ООО «Издательство ОКИ», www.lzdat-oki.ru

**Отсутствует плата за опубликование рукописей аспирантов**

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

#### Сайты

www.PharmacoKinetica.ru  
www.ClinVest.ru  
www.Clinical-Pharmacy.ru  
www.PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru  
www.Antibiotics-Chemotherapy.ru

www.HealthEconomics.ru  
www.Market-Access-Solutions.ru  
www.ФармакоГенетика.рф

#### Журналы

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

#### WEB-порталы

Центр фармакоэкономических исследований  
Market Access Solutions  
Общество фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Эксперт по персонализированной медицине- специалист будущего

Сычёв Д.А. .... 3

### ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ассоциация полиморфизма гена CYP3A4\*22 с безопасностью феназепама у пациентов с синдромом отмены алкоголя

Иващенко Д.В., Терещенко О.В., Смирнов В.В., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., Пименова Ю.А., Гришина Е.А., Застрожин М.С., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Сычёв Д.А. .... 4

Роль полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена в развитии репродуктивных неудач у женщин

Берг Э.А., Берг П.А., Беляев Н.С., Тимошина М.А., Ящук А.Г., Масленников А.В. .... 12

Таргетная терапия рака мочевого пузыря посредством ингибирования сигналинга FGFR3

Беридзе Р.М., Грицук А.И., Коваль А.Н. .... 13

Ассоциация генов CHRM1 и CHRM2 с развитием tardivной дискинезии при шизофрении на фоне антипсихотической терапии

Бойко А.С., Пожидаев И.В., Иванова С.А., Семке А.В., А. Дж. М. Лунен .... 15

Полиморфизм гена GRIK1 как предиктор безопасности применения бензодиазепиновых транквилизаторов у пациентов с синдромом отмены алкоголя

Брылёва А.А., Иващенко Д.В., Соловьёва М.А., Кибитов А.О., Брюн Е.А., Сычёв Д.А. .... 17

Полиморфизмы генов GNB3, SERT, NET и TPH2 как предикторы эффективности лечения ожирения сибутрамином

Галиева М.О., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Волюнкина А.П. .... 18

Значение экспрессии онкобелков H-ras в терапии рака молочной железы

Жумакаева А.М., Рахимов К.Д., Омарова И.М., Арыстан Л.И., Адекенов С.М. .... 20

Метилирование гена LTBR как маркера потенциальной чувствительности трижды негативного рака молочной железы к ингибиторам лейкотриеновых рецепторов

Калинкин А.И., Сизин В.О., Стрельников В.В., Игнатова Е.О., Кекеева Т.В., Немцова М.В., Залетаев Д.В., Поддубская Е.В., Кузнецова Е.Б., Танас А.С. .... 21

Роль генетически детерминированного цитокинового ответа в патогенезе хронических ЛОР-ассоциированных энцефалитов

Кравцов В.В. .... 23

Возможный персонализированный подход к лечению первичной открытоугольной глаукомы тимололом

Мальцева Н.В., Онищенко А.Л., Смирнова А.Ш., Исаков И.Н. ... 25

Сравнение показателей фармакокинетики ванкомицина, полученных на основании терапевтического лекарственного мониторинга и методом математического моделирования

Муратов К.М., Морозова Т.Е. .... 27



|                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Исследование ассоциации rs10828317 и rs8341 гена <i>PIP5K2A</i> с развитием гиперпролактинемии у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии<br><i>Полтавская Е.Г., Бойко А.С.</i> .....                                                                               | 28 |
| Фармакоэкономическая эффективность лечения в зависимости от модели поведения пациента с туберкулёзом<br><i>Сабадаш Е.В., Измоденов П.А., Люберцева А.А.</i> .....                                                                                                                | 30 |
| Гаплотипический анализ полиморфизмов 3435C>T, 1236C>T и 2677G>T/A гена <i>ABCB1</i> : поиск ассоциаций с параметрами безопасности феназепам<br><i>Созаева Ж.А., Иващенко Д.В., Пименова Ю.А., Гришина Е.А., Брюн Е.А., Сычёв Д.А.</i> .....                                      | 32 |
| Отдаленный прогноз при инфаркте миокарда: значение генетических факторов<br><i>Солодун М.В., Якушин С.С.</i> .....                                                                                                                                                               | 33 |
| Влияние полиморфных вариантов <i>CYP2D6*4</i> и <i>CYP2D6*10</i> на параметры безопасности антипсихотической терапии у пациентов с терапевтически резистентной формой шизофрении<br><i>Сосин Д.Н., Иващенко Д.В., Рыжикова К.А., Гришина Е.А., Иванов М.В., Сычёв Д.А.</i> ..... | 34 |
| Комбинированный подход к антибактериальной терапии острых тонзиллитов у детей<br><i>Сташко Т.В.</i> .....                                                                                                                                                                        | 36 |
| Распространённость полиморфизмов и генотипов изониазид-метаболизирующего фермента NAT2 в Якутии у пациентов, болеющих туберкулёзом<br><i>Суворова О.А., Кравченко А.Ф., Валь Н.С., Краснова Н.М., Чертовских Я.В., Рудых З.А., Иващенко Д.В., Сычёв Д.А.</i> .....               | 37 |
| Исследование полиморфизмов генов системы цитохрома P-450 и транспортера <i>ABCB1</i> у пациентов, страдающих язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки<br><i>Тарасенко А.В., Денисенко Н.П., Сычёв Д.А., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., Гришина Е.А.</i> .....          | 39 |
| Ассоциации полиморфизмов <i>ABCB1</i> 1235 C>T и 2677 G>T с параметрами безопасности феназепам при синдроме отмены алкоголя<br><i>Темирбулатов И.И., Созаева Ж.А., Пименова Ю.А., Иващенко Д.В., Гришина Е.А., Сычёв Д.А.</i> .....                                              | 41 |
| Возможности использования полиморфизмов генов дофаминергического обмена для профилактики поведенческих побочных реакций новых противосудорожных препаратов<br><i>Усольцева А.А., Дмитренко Д.В., Зобова С.Н.</i> .....                                                           | 42 |
| Оценка клиренса ванкомицина у больных хирургического профиля с нарушениями функции почек<br><i>Хайтович Е.Д., Морозова Т.Е.</i> .....                                                                                                                                            | 44 |
| Антихолинергическая нагрузка и межлекарственные взаимодействия у пациентов пожилого и старческого возраста в амбулаторной психиатрической практике<br><i>Шаронова С.С., Аникин Г.С., Сереброва С.Ю.</i> .....                                                                    | 45 |

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

|                                                                                                                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Применение фармакогенетического тестирования для определения резистентности к клопидогрелу у пациентки после стентирования коронарных артерий<br><i>Барышева В.О., Кетова Г.Г.</i> .....                    | 47 |
| Персонализированный подход к назначению препаратов платины у больной раком молочной железы<br><i>Вострикова М.А., Казанцева П.В.</i> .....                                                                  | 48 |
| Случай фармакорезистентной эпилепсии на фоне фокальной кортикальной дисплазии<br><i>Зобова С.Н., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В.</i> .....                                                                     | 50 |
| Лекарственно-индуцированный вторичный амилоидоз<br><i>Кадышева Э.Р., Шикалева А.А., Нигмедзянова А.З., Кулагина Л.Ю., Максимов М.Л.</i> .....                                                               | 52 |
| Клинический случай гипергомоцистеинемии и рекуррентного депрессивного расстройства<br><i>Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э.</i> .....                                                                                 | 53 |
| Клинический случай: наследственная тромбофилия в молодом возрасте<br><i>Мельничук Е.Ю., Воробьева Н.А., Алексеева А.С.</i> .....                                                                            | 54 |
| Сроки проведения фармакогенетического тестирования: до или после развития нежелательных побочных реакций?<br><i>Москалева П.В., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф.</i> .....                                       | 56 |
| Персонализированный подход в терапии у девушки с фокальной эпилепсией<br><i>Мосягина А.И., Усольцева А.А., Дмитренко Д.В., Зобова С.Н.</i> .....                                                            | 58 |
| Клинический случай генетического обследования пациентки психиатрического профиля с артериальной гипертонией<br><i>Пономарева Н.Ю., Митьковский В.Г., Ямпольская Е.Н., Кочетков А.В., Лазарев В.В.</i> ..... | 60 |
| Развитие нежелательных поведенческих реакций у девушки с юношеской миоклонической эпилепсией на фоне приёма леветирацетама<br><i>Усольцева А.А., Мосягина А.И., Дмитренко Д.В., Зобова С.Н.</i> .....       | 62 |
| Клинический случай ведения беременной с диагнозом наследственная тромбофилия<br><i>Султангалиева Л.З., Масленников А.В.</i> .....                                                                           | 64 |

## Эксперт по персонализированной медицине — специалист будущего

**Сычёв Д.А.**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва*



Начало XXI века ознаменовалось прорывом в области молекулярной медицины что дало основание для разработки т. н. омических технологий (геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика). Эти технологии дают врачу в руки биомаркеры в т. ч. прогнозирующие эффективность и безопасность лечебных вмешательств в т. ч. применение лекарственных средств что позволяет врачу персонализированно подойти к фармакотерапии конкретного пациента. Наиболее интенсивно внедряются в клиническую практику фармакогеномные биомаркеры для которых сформирована наиболее «сильная» доказательная база ассоциативных исследований, разработанных и клинически валидированных алгоритмов персонализации в т. ч. и подтвердивших свою экономическую эффективность. Однако внедрение подобных технологий в клиническую практику невозможно без формирования соответствующих компетенций у врачей. В это связи появилась идея о необходимости нового специалиста — эксперта по персонализированной медицине.

Впервые эта идея была высказана в рамках проекта «Атлас новых профессий» (разработан экспертами Агентства стратегических инициатив) в 2015 году. На формирование необходимых компетенций, а также понимание вообще какие компетенции должны формироваться у таких специалистов направлена уже ставшая традиционной Российская зимняя школа для молодых ученых и врачей по фармакогенетике и персонализированной терапии, которая организуется Обществом фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии (ОФФПТ, фармакогенетика.рф) и РМАНПО. Надеемся, что результатом работы Школы будет конкретизация возможных трудовых функций, необходимых знаний и умений в т. ч. на перспективу с учётом новых технологий что позволит разрабатывать и в будущем реализовывать образовательные программы. В текущем номере представлены результаты научных исследований, а также клинического опыта применения технологий фармакогенетики и персонализированной терапии участников предстоящей в феврале 2019 года II Российской зимней школы для молодых ученых и врачей по фармакогенетике и персонализированной терапии.

*Главный редактор журнала  
д. м. н., профессор, член-корр. РАН, профессор РАН  
Президент Общества фармакогенетики,  
фармакокинетики и персонализированной терапии  
Сычёв Дмитрий Алексеевич*

# Ассоциация полиморфизма гена *CYP3A4\*22* с безопасностью феназепама у пациентов с синдромом отмены алкоголя

Ивашченко Д.В.<sup>1</sup>, Терещенко О.В.<sup>2</sup>, Смирнов В.В.<sup>3,4</sup>, Рыжикова К.А.<sup>1</sup>, Созаева Ж.А.<sup>1</sup>, Пименова Ю.А.<sup>1</sup>, Гришина Е.А.<sup>1</sup>, Застрожин М.С.<sup>1,5</sup>, Савченко Л.М.<sup>1</sup>, Брюн Е.А.<sup>1,5</sup>, Сычёв Д.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва

<sup>2</sup> – ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

<sup>3</sup> – ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

<sup>4</sup> – ФГАУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>5</sup> – ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии» ДЗМ, Москва

**Резюме. Введение.** Применение бензодиазепиновых транквилизаторов является общепринятым подходом к лечению синдрома отмены алкоголя (СОА). Феназепам – основной бензодиазепин, применяемый для лечения СОА в России. Феназепам метаболизируется изоферментами цитохрома *CYP3A4* и *CYP3A5*. Ассоциация полиморфизмов *CYP3A4* с параметрами безопасности приёма феназепама у пациентов с СОА ранее не исследовалась. **Материалы и методы.** В исследование были включены 102 пациента мужского пола с диагнозом неосложнённого синдрома отмены алкоголя – СОА (F10.30 по МКБ-10). Динамическое наблюдение продолжалось 5 суток, в течение которых пациенты принимали феназепам. От каждого пациента было получено 5 мл венозной крови для определения носительства полиморфного варианта *CYP3A4\*22* (rs35599367). Для фенотипирования активности *CYP3A4* измерялось отношение уровня 6-бета-гидрокортизола к кортизолу в 10 мл утренней мочи, полученной от каждого пациента на 1-е и на 6-е сутки. Безопасность терапии оценивалась посредством шкалы UKU Side-Effects Rating Scale. Статистическая обработка осуществлялась в программе SPSS Statistics 21.0. **Результаты.** Группы участников были сопоставимы по демографическим, клиническим и анамнестическим параметрам. Анализ общего балла шкалы UKU и баллов подшкал психических нарушений и нарушений вегетативной системы, а также частоты и выраженности нежелательных побочных реакций не выявил значимых различий между носителями полиморфного и «дикого» вариантов *CYP3A4\*22*. При оценке значений отношения 6-бета-гидрокортизола к кортизолу в моче в динамике у носителей полиморфной аллели *CYP3A4\*22* наблюдалось увеличение активности *CYP3A4* на уровне тенденции к достоверности ( $p = 0,051$ ). Роль приёма индукторов изофермента *CYP3A4* на данный факт была исключена. **Заключение.** В данном исследовании не была установлена ассоциация полиморфизма *CYP3A4\*22* с параметрами безопасности феназепама у пациентов с СОА. Динамика активности *CYP3A4* между носителями полиморфного варианта *CYP3A4\*22* и носителями «дикого» генотипа не достигала статистической значимости.

**Ключевые слова:** фармакогенетика; *CYP3A4*; *CYP3A5*; феназепам; синдром отмены алкоголя

## Для цитирования:

Ивашченко Д.В., Терещенко О.В., Смирнов В.В., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., Пименова Ю.А., Гришина Е.А., Застрожин М.С., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Сычёв Д.А. Ассоциация полиморфизма гена *CYP3A4\*22* с безопасностью феназепама у пациентов с синдромом отмены алкоголя // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 4–11. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10001

## Associations of *CYP3A4\*22* polymorphism with phenazepam's safety in patients with alcohol withdrawal syndrome

Ivashchenko D.V.<sup>1</sup>, Tereshchenko O.V.<sup>2</sup>, Smirnov V.V.<sup>3,4</sup>, Ryzhikova K.A.<sup>1</sup>, Sozaeva Zh.A.<sup>1</sup>, Pimenova Yu.A.<sup>1</sup>, Grishina E.A.<sup>1</sup>, Zastrozhin M.S.<sup>1,5</sup>, Savchenko L.M.<sup>1</sup>, Bryun E.A.<sup>1,5</sup>, Sychev D.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow

<sup>2</sup> – Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow

<sup>3</sup> – NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow

<sup>4</sup> – FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow

<sup>5</sup> – Moscow Research Practical Center of Narcology, Moscow

**Abstract. Introduction.** Benzodiazepine tranquilizers usage is the generally accepted approach to the alcohol withdrawal syndrome (AWS) treatment. The most common benzodiazepine for AWS therapy in Russia is phenazepam. This drug is metabolized by *CYP3A4* and *CYP3A5* enzymes. The correlation between *CYP3A4* polymorphisms and phenazepam's safety has not been previously investigated. **Materials and methods.** 102 male patients with non-complicated AWS (F 10.3 by ICD-10) were involved into the study. For the 5 days of dynamic observation each participant of the study was prescribed phenazepam. To detect the *CYP3A4\*22* (rs35599367) polymorphism 5 ml of venous blood from each patient was collected. On the first and the sixth days of the study 10 ml of urine was obtained from each participant. The measurement of 6-beta-hydroxycortisol/cortisol ratio in the urine samples was used to define *CYP3A4* activity. To evaluate

the safety of therapy UKU Side-Effects Rating Scale was applied. Statistical analysis was performed with SPSS Statistics 21.0. *Results.* Participants in two groups were comparable in demographic, clinical and anamnestic parameters. Overall UKU rate, rates of Psychiatric and Autonomous nervous system UKU subscales and frequency and severity of side effects did not differ significantly between carriers of polymorphic and wild-type *CYP3A4*\*22 variants. In *CYP3A4*\*22 carriers was observed trend towards significance in increase of *CYP3A4* activity ( $p = 0.051$ ). However there were no statistically significant differences in *CYP3A4* inducers prescription between CC-homozygous and T allele carriers. *Conclusion.* In this study the association between the *CYP3A4*\* polymorphism and phenazepam's safety in patients with AWS was not detected. The differences of *CYP3A4* activity in CC carriers and T allele carriers did not achieve statistical significance.

**Keywords:** pharmacogenetics; phenazepam; *CYP3A4*; *CYP3A5*; alcohol withdrawal syndrome

## For citations:

Ivashchenko D.V., Tereshchenko O.V., Smirnov V.V., Ryzhikova K.A., Sozaeva Zh.A., Pimenova Yu.A., Grishina E.A., Zastrozhin M.S., Savchenko L.M., Bryun E.A., Sychev D.A. Associations of *CYP3A4*\*22 polymorphism with phenazepam's safety in patients with alcohol withdrawal syndrome. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2018;2:4–11. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10001

## Введение

Бензодиазепиновые транквилизаторы по механизму действия являются агонистами ГАМК-рецепторов [1]. Выраженность эффектов бензодиазепиновых транквилизаторов определяется взаимодействием с определёнными субъединицами данных рецепторов: альфа-1 субъединица — седативный эффект, альфа-2 субъединица — анксиолитический и в значительной степени противосудорожный эффекты, альфа-3 субъединица — противосудорожный эффект [2–4]. Применение бензодиазепиновых транквилизаторов является общепринятым подходом к лечению синдрома отмены алкоголя (СОА) [5–7]. Основным бензодиазепином, применяемым для лечения СОА в России, является отечественный препарат феназепам (бромдигидрохлорфенилбензодиазепин) [8, 9]. Бензодиазепины являются относительно безопасными лекарственными средствами (ЛС), однако им присущ ряд неблагоприятных побочных реакций (НПР), в частности развитие синдрома отмены, лекарственной зависимости, чрезмерной седации, гипотензии и падений (в особенности у пожилых), угнетение дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких [5, 10]. Точный подбор индивидуальной дозы позволяет предотвратить развитие НПР при терапии бензодиазепинами. На сегодняшний день наиболее перспективным методом персонализации фармакотерапии является фармакогенетический подход, который предполагает подбор препарата и его дозы в зависимости от определяющих его фармакокинетику и фармакодинамику генетических факторов.

Согласно данным литературы, подтверждённым нашими собственными исследованиями, феназепам метаболизируется изоферментами цитохрома Р-450 семейства *CYP3A* [11, 12]. Данные изоферменты представлены в гепатоцитах человека в виде *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP3A7* и *CYP3A43* [13], из них в метаболизме бензодиазепиновых транквилизаторов задействованы только *CYP3A4* и *CYP3A5* [14]. Гены, кодирующие данные изоферменты, расположены на соседних локусах 7 хромосомы [15]. Ввиду структурной схожести молекул *CYP3A4* и *CYP3A5* до 85 % их субстратов являются общими [16]. *CYP3A5*

считается высокополиморфным — описано до 25 его аллельных вариантов; функциональной аллелью считается *CYP3A5*\*1 [16]. У европейцев очень распространён (до 80–90 %) полиморфный вариант гена *CYP3A5*\*3 (rs776746), характеризующийся сниженной экспрессией фермента [16]. Однако наличие хотя бы одной аллели *CYP3A5*\*1 приводит к выраженной экспрессии *CYP3A5* в печени [15]. Ген *CYP3A4* низкополиморфен, поэтому активность *CYP3A4* определяется преимущественно экзогенными факторами [16, 17]. Исходя из этих данных, влияние *CYP3A4* на метаболизм ЛС целесообразно изучать при помощи фенотипирования изофермента: генотипирование в меньшей степени указывает на скорость метаболизма [17].

Взаимосвязь параметров фармакокинетики и фармакодинамики бензодиазепиновых транквилизаторов с полиморфизмами генов *CYP3A4* и *CYP3A5* изучалась лишь в незначительном количестве работ. Наиболее часто они были посвящены исследованию фармакокинетики специфичного субстрата изофермента *CYP3A4* мидазолама с целью установления влияния генотипа на активность изофермента [18–21]. При этом авторами работ не рассматривались клинические эффекты мидазолама в зависимости от генотипов *CYP3A4* и *CYP3A5*. Феназепам не зарегистрирован за пределами Российской Федерации и потому не изучался в зарубежных клинических фармакогенетических исследованиях. Необходимо проведение собственных фармакогенетических исследований для успешного применения феназепама в клинической практике. Ранее нами были изучены ассоциации носительства *CYP3A5*\*3 с НПР при приёме феназепама [22]. Однако требуется провести анализ для другого биомаркера — полиморфизма гена *CYP3A4*\*22, ассоциированного со снижением активности изофермента. Целью данной работы является выявление взаимосвязей между носительством полиморфизма *CYP3A4*\*22 и параметрами безопасности приёма феназепама у пациентов с СОА.

## Материалы и методы

Исследование проводилось в условиях наркологического стационара на базе Московский НПЦ



наркологии с 13.10.2016 г. по 31.01.2017 г. Одобрено решением локального этического комитета ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России от 13.09.2016 г. Было включено 102 пациента мужского пола с диагнозом неосложнённого синдрома отмены алкоголя – СОА (F10.30 по МКБ-10), все пациенты страдали синдромом алкогольной зависимости (F10.2 по МКБ-10). Включение в исследование происходило в первые 24 ч после госпитализации. От каждого пациента было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

### *Критерии включения:*

- 1) возраст от 18 до 55 лет;
- 2) отсутствие осложнений СОА на момент госпитализации;
- 3) отсутствие коморбидного психического расстройства;
- 4) отсутствие противопоказаний для приёма бензодиазепиновых транквилизаторов;
- 5) отрицательный экспресс-тест на наркотики при госпитализации;
- 6) согласие пациента на участие в исследовании.

### *Критерии невключения:*

- 1) несоответствие любому из критериев включения;
- 2) наличие хронического соматического заболевания в стадии декомпенсации, требующего лечения в отделении интенсивной терапии.

### *Критерии исключения:*

- 1) развитие тяжёлых осложнений синдрома отмены алкоголя: делирий, судорожные припадки;
- 2) выявление непереносимости бензодиазепиновых транквилизаторов;
- 3) отказ больного от продолжения участия в исследовании.

Динамическое наблюдение за участниками исследования продолжалось 5 суток, согласно общепринятым клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи по купированию СОА. В этот период пациенты получали детоксикационную и медикаментозную терапию, в состав которой обязательно входил транквилизатор из группы бензодиазепинов. В 100 % случаев применялся бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, или Феназепам («Фензитат», таблетки по 1 мг, производитель: ОАО «Татхимфармпрепараты», г. Казань, Россия). Помимо бромдигидрохлорфенилбензодиазепина, в ограниченном количестве случаев ( $n = 48$ ) пациенты принимали Карбамазепин («Карбамазепин», таблетки по 200 мг, производитель: ЗАО «АЛСИ Фарма», г. Москва, Россия) и/или Паглюферал («Паглюферал 3» (содержит фенобарбитал, папаверин, кальция глюконат, бромизовал, кофеин-бензоат натрия), таблетки по 100 мг, производитель: ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика», г. Москва, Россия). Назначение Карбамазепина во время купирования синдрома отмены алкоголя проводилось на усмотрение лечащего врача, суточная доза всегда

составляла 300 мг. Паглюферал также назначался по усмотрению лечащего врача, в дозе 200 мг на ночь для усиления снотворного эффекта бензодиазепинов.

На 6-е сутки оценивалось наличие НПР при помощи шкалы UKU Side-Effects Rating Scale, а также проводился отбор 5 мл венозной крови. Из образцов крови была выделена нативная ДНК с использованием коммерческих наборов (производитель – ООО «Синтол»). Выделенная ДНК была заморожена при  $-80^{\circ}\text{C}$  и в дальнейшем использована для генотипирования.

От каждого пациента в 1-е сутки и на 6-е сутки было также получено 10 мл утренней мочи для измерения отношения уровня 6-бета-гидроксикортизола к кортизолу. Данный тест применялся с целью фенотипирования активности изофермента *CYP3A4*: более высокое значение метаболического отношения означало более высокую активность цитохрома. Измерение уровня кортизола и 6-бета-гидроксикортизола проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на приборе Agilent G1978B Multimode Source for 6410 Triple Quad LC/MS (Agilent Technologies, Inc., USA).

Перечень нежелательных побочных реакций включал в себя снижение концентрации внимания, астению/вялость/повышенную утомляемость, сонливость/седацию, ухудшение памяти, депрессию, внутреннее напряжение/беспокойство, увеличение длительности сна, уменьшение длительности сна, увеличение интенсивности сновидений, эмоциональное безразличие, нарушение аккомодации, гиперсаливация, сухость во рту, тошноту/рвоту, диарею, запор, затруднение мочеиспускания, полиурию/полидипсию, ортостатическое головокружение, сердцебиение/тахикардию, фоточувствительность, усиление полового влечения, ослабление полового влечения, головную боль, выраженность НПР по мнению пациента и выраженность НПР по мнению врача.

## Генотипирование

Количество и качество экстрагированной ДНК тестировалось на пригодность для последующих ферментативных реакций с помощью спектрофотометра для микрообъёмов NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, NY, USA). В каждый раунд экстракции включали контроль на контаминацию ДНК *Номо sapience*. Образцы ДНК хранились в элюирующем буфере при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ . Определение полиморфного варианта *CYP3A4\*22* (rs35599367) осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с применением коммерческих наборов реактивов (ООО «Синтол»), оборудование: Детектирующий амплификатор CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, USA).

Статистическая обработка проводилась в программе SPSS Statistics 21.0. Применялись методы непараметрической статистики для сравнения количественных переменных между группами – критерий



Манна-Уитни. Частотный анализ НПР между группами пациентов в зависимости от генотипа *CYP3A4\*22* проводился при помощи метода Хи-квадрат Пирсона (таблицы сопряженности).

## Результаты

Как следует из табл. 1, значимых различий между группами гомо- и гетерозигот не наблюдалось при сравнении возраста, особенностей течения синдрома зависимости от алкоголя, а также средней суточной дозы феназепама. Из биохимических маркеров у гетерозигот наблюдались статистически значимо более высокие уровни глюкозы и АСТ, для других биохимических показателей значимых различий не было обнаружено.

При сравнении гомозигот и гетерозигот по общему баллу шкалы UKU, её подшкалам психических

нарушений и нарушений вегетативной системы, а также частотам отдельных нежелательных побочных реакций не было обнаружено статистически значимых различий (табл. 2).

При оценке значений метаболического отношения 6-бета-гидрокортизола к кортизолу в моче в динамике не было выявлено статистически значимых различий между носителями полиморфного и «дикого» вариантов *CYP3A4\*22* (табл. 3).

Интересным является факт, что у носителей полиморфной аллели *CYP3A4\*22* отмечено увеличение активности *CYP3A4* между 1- и 6-ми сутками. Данные различия определены на уровне тенденции к достоверности ( $p = 0,051$ ) (табл. 3). Стоит отметить, что при этом не было выявлено статистически значимых различий при сравнении групп по назначаемой медикаментозной терапии, включавшей индукторы изоферментов семейства *CYP3A* (табл. 4).

Таблица 1

Характеристика участников исследования по демографическим, клиническим и анамнестическим количественным параметрам

| Переменные                                      | Генотип <i>CYP3A4*22</i> | N   | Среднее | Стд. отклонение | Достоверность различий $p$ |
|-------------------------------------------------|--------------------------|-----|---------|-----------------|----------------------------|
| Возраст                                         | СС                       | 95  | 41,49   | 8,32            | 0,916                      |
|                                                 | СТ+ТТ                    | 7   | 41,29   | 11,71           |                            |
|                                                 | Итого                    | 102 | 41,48   | 8,52            |                            |
| Возраст первой пробы алкоголя                   | СС                       | 95  | 13,14   | 7,48            | 0,858                      |
|                                                 | СТ+ТТ                    | 7   | 16,00   | 1,15            |                            |
|                                                 | Итого                    | 102 | 15,68   | 2,60            |                            |
| Возраст начала систематического злоупотребления | СС                       | 95  | 23,78   | 6,03            | 0,664                      |
|                                                 | СТ+ТТ                    | 7   | 24,86   | 10,62           |                            |
|                                                 | Итого                    | 102 | 23,85   | 6,38            |                            |
| Возраст формирования СОА                        | СС                       | 95  | 28,36   | 6,74            | 0,735                      |
|                                                 | СТ+ТТ                    | 7   | 28,86   | 10,48           |                            |
|                                                 | Итого                    | 102 | 28,39   | 6,98            |                            |
| Средняя толерантность                           | СС                       | 95  | 21,27   | 7,92            | 0,935                      |
|                                                 | СТ+ТТ                    | 7   | 27,89   | 23,45           |                            |
|                                                 | Итого                    | 102 | 21,72   | 9,69            |                            |
| Максимальная толерантность                      | СС                       | 95  | 29,63   | 11,01           | 0,558                      |
|                                                 | СТ+ТТ                    | 7   | 35,91   | 20,93           |                            |
|                                                 | Итого                    | 102 | 30,06   | 11,89           |                            |
| Средняя длительность запоя                      | СС                       | 95  | 21,07   | 22,25           | 0,745                      |
|                                                 | СТ+ТТ                    | 7   | 23,00   | 30,89           |                            |
|                                                 | Итого                    | 102 | 21,21   | 22,75           |                            |
| АЛТ                                             | СС                       | 95  | 74,15   | 63,78           | 0,216                      |
|                                                 | СТ+ТТ                    | 7   | 99,69   | 65,55           |                            |
|                                                 | Итого                    | 102 | 75,90   | 63,90           |                            |
| АСТ                                             | СС                       | 95  | 83,87   | 76,18           | 0,038                      |
|                                                 | СТ+ТТ                    | 7   | 109,61  | 41,32           |                            |
|                                                 | Итого                    | 102 | 85,64   | 74,47           |                            |

Окончание табл. 1

| Переменные                     | Генотип CYP3A4*22 | N   | Среднее | Стд. отклонение | Достоверность различий <i>p</i> |
|--------------------------------|-------------------|-----|---------|-----------------|---------------------------------|
| Глюкоза                        | СС                | 95  | 4,81    | 0,71            | 0,002                           |
|                                | СТ+ТТ             | 7   | 6,06    | 1,17            |                                 |
|                                | Итого             | 102 | 4,90    | 0,81            |                                 |
| ГГТП                           | СС                | 95  | 208,86  | 313,78          | 0,375                           |
|                                | СТ+ТТ             | 7   | 233,61  | 182,64          |                                 |
|                                | Итого             | 102 | 210,56  | 306,03          |                                 |
| Холестерин                     | СС                | 95  | 5,43    | 1,23            | 0,756                           |
|                                | СТ+ТТ             | 7   | 6,01    | 2,18            |                                 |
|                                | Итого             | 102 | 5,47    | 1,31            |                                 |
| Суточная доза феназепама       | СС                | 95  | 6,17    | 2,14            | 0,474                           |
|                                | СТ+ТТ             | 7   | 5,71    | 1,38            |                                 |
|                                | Итого             | 102 | 6,14    | 2,09            |                                 |
| Длительность алкоголизма (лет) | СС                | 95  | 13,14   | 7,48            | 0,858                           |
|                                | СТ+ТТ             | 7   | 12,43   | 6,90            |                                 |
|                                | Итого             | 102 | 13,09   | 7,41            |                                 |

Таблица 2

Средний балл шкалы UKU Side Effects Rating Scale и её подшкал

| Название подшкалы UKU                  | Генотипы CYP3A4*22 | N  | Среднее | Стандартное отклонение | Достоверность различий <i>p</i> |
|----------------------------------------|--------------------|----|---------|------------------------|---------------------------------|
| Психические нарушения                  | СС                 | 95 | 6,54    | 4,15                   | 0,821                           |
|                                        | СТ+ТТ              | 7  | 6,86    | 4,18                   |                                 |
| Нарушения вегетативной нервной системы | СС                 | 95 | 1,56    | 1,98                   | 0,287                           |
|                                        | СТ+ТТ              | 7  | 2,29    | 2,63                   |                                 |
| Другие НПР                             | СС                 | 95 | 0,28    | 0,71                   | 0,903                           |
|                                        | СТ+ТТ              | 7  | 0,29    | 0,76                   |                                 |
| Общий балл UKU                         | СС                 | 95 | 8,47    | 5,70                   | 0,816                           |
|                                        | СТ+ТТ              | 7  | 9,29    | 6,92                   |                                 |

Таблица 3

Активность изофермента CYP3A4 согласно отношению 6-бета-гидроксикортизола к кортизолу в зависимости от генотипа CYP3A4\*22

| Переменные                                                                                               | Генотип CYP3A4*22 | N  | Среднее | Стд. отклонение | Достоверность различий <i>p</i> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----|---------|-----------------|---------------------------------|
| Отношение 6-бета-гидроксикортизол/кортизол в 1 сутки                                                     | СС                | 94 | 3,45    | 3,30            | 0,112                           |
|                                                                                                          | СТ+ТТ             | 7  | 1,87    | 1,53            |                                 |
| Отношение 6-бета-гидроксикортизол/кортизол на 6 сутки                                                    | СС                | 94 | 2,82    | 3,07            | 0,173                           |
|                                                                                                          | СТ+ТТ             | 7  | 6,56    | 6,92            |                                 |
| Динамика активности CYP3A4 согласно изменению метаболического отношения 6-бета-гидроксикортизол/кортизол | СС                | 93 | -0,63   | 4,04            | 0,051                           |
|                                                                                                          | СТ+ТТ             | 7  | 4,69    | 7,71            |                                 |



Таблица 4

Принимаемая фармакотерапия у пациентов с разделением по генотипу *CYP3A4\*22*

| Принимаемые одновременно препараты | Генотипы CYP3A4*22  |      |                       |      | Достоверность различий <i>p</i> |
|------------------------------------|---------------------|------|-----------------------|------|---------------------------------|
|                                    | CC ( <i>n</i> = 95) |      | СТ+ТТ ( <i>n</i> = 7) |      |                                 |
|                                    | <i>n</i>            | %    | <i>n</i>              | %    |                                 |
| Монотерапия феназепамом            | 59                  | 62,1 | 5                     | 71,4 | 0,368                           |
| Феназепам+паглюферал+карбамазепин  | 3                   | 3,2  | 1                     | 14,3 |                                 |
| Феназепам+паглюферал               | 23                  | 24,2 | 1                     | 14,3 |                                 |
| Феназепам+карбамазепин             | 10                  | 10,5 | 0                     | 0,0  |                                 |

## Обсуждение

Частота встречаемости полиморфного варианта *CYP3A4\*22* является низкой, составляя у европеоидов около 5 % [23, 24]. Показано, что носительство данного полиморфизма сопряжено со снижением экспрессии и активности фермента *CYP3A4* в печени [20, 24]. Относительно фармакокинетики бензодиазепинов, имеются данные о снижении метаболизма мидазолама у носителей *CYP3A4\*22*, перенёсших аллотрансплантацию почки [25].

В нашем исследовании не было обнаружено значимых различий по демографическим переменным между сравниваемыми группами, за исключением уровня глюкозы и АСТ.

Оба этих показателя были статистически значимо ниже у носителей СС генотипа. Однако данную закономерность невозможно объяснить с точки зрения изменения активности *CYP3A*, поэтому это является случайной находкой.

По результатам проведённого нами исследования не было получено данных, свидетельствующих о взаимосвязи полиморфного варианта гена *CYP3A4\*22* и показателями безопасности применения феназепама у пациентов с синдромом отмены алкоголя. Общий балл и подшкалы «Психические нарушения» и «Нарушения вегетативной нервной системы» шкалы UKU между двумя группами статистически значимо не различались. Сравнимые группы пациентов не отличались также по частоте и выраженности отдельных нежелательных побочных реакций.

У носителей аллели Т наблюдалось повышение активности *CYP3A4* уровне тенденции к достоверности ( $p = 0,051$ ). Полученные данные не могут быть объяснены одновременным приёмом паглюферала и карбамазепина, известными как индукторы изоферментов *CYP3A*, поскольку анализ назначаемой фармакотерапии не показал статистически значимых различий между группами в зависимости от генотипа *CYP3A4\*22*.

## Заключение

В данном исследовании нами не было обнаружено ассоциаций полиморфизма *CYP3A4\*22* с параметрами безопасности терапии феназепамом у пациентов с СОА. Частота и выраженность отдельных НПР не отличалась у носителей генотипа СС и носителей Т аллели. Различия активности изофермента *CYP3A4* у пациентов сравниваемых групп не достигли статистической значимости. Наиболее вероятно, что генотипирование полиморфного маркера *CYP3A4\*22* не является целесообразным для персонализации приёма феназепама.

## Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта №18-315-00005.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ивашенко Дмитрий Владимирович  
Автор, ответственный за переписку  
e-mail: dvi1991@yandex.ru  
ORCID ID: 0000-0002-7663-710X  
SPIN-код: 6317-9833

к.м.н., научный сотрудник отдела персонализированной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины, ассистент кафедры детской психиатрии и психотерапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Ivashchenko Dmitriy  
Corresponding author  
e-mail: dvi1991@yandex.ru  
ORCID ID: 0000-0002-7663-710X  
SPIN-код: 6317-9833

MD, PhD, research fellow of Personalized medicine department of RIPM RMACPE Russia, Moscow

**Терещенко Олеся**

ORCID ID: 0000-0002-2659-7998

SPIN-код: 1375-1114

студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Tereshchenko Olyesya**

ORCID ID: 0000-0002-5251-5319

SPIN code: 4669-2059

student of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

**Смирнов Валерий**

к.ф.н., доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), заведующий лабораторией клинической фармакологии ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

**Smirnov Valeriy**

PhD, head of laboratory of Clinical Pharmacology of National Research Center - Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation; I.M. Sechenov First Moscow State

**Рыжикова Кристина Анатольевна**

ORCID ID: 0000-0003-3505-8520

н. с. отдела молекулярной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

**Ryzhikova Kristina**

ORCID ID: 0000-0003-3505-8520

research fellow of molecular medicine department of RIPM RMANCPE Russia, Moscow

**Созаева Жаннет Алимовна**

лаборант кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

**Sozaeva Zhannet**

laboratory assistant of the Department of clinical pharmacology and therapy, FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow

**Пименова Юлия Алексеевна**

ORCID ID: 0000-0001-6722-2810

SPIN-код: 1241-0701

м.н.с. отдела молекулярной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Pimenova Yulia**

ORCID ID: 0000-0001-6722-2810

SPIN code: 1241-0701

junior research fellow of molecular medicine department of RIPM Russia, Moscow

**Гришина Елена Анатольевна**

в.н.с., к.б.н., доцент, зав. отделом молекулярной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

**Grishina Elena**

PhD, head of molecular medicine department of RIPM RMANCPE RIPM RMANPCE Russia, Moscow

**Застрожин Михаил Сергеевич**

ORCID ID: 0000-0001-6722-2810

SPIN-код: 1241-0701

к.м.н., ассистент кафедры наркологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

**Zastrozhin Mikhail**

ORCID ID: 0000-0001-6722-2810

SPIN code: 1241-0701

MD, PhD, lecturer of Narcology Department of RMANPCE, Saint-Petersburg

**Савченко Людмила Михайловна**

ORCID ID: 0000-0001-6722-2810

SPIN-код: 1241-0701

к.м.н., доцент, учёный секретарь, профессор кафедры наркологии, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

**Savchenko Lyudmila**

ORCID ID: 0000-0001-6722-2810

SPIN code: 1241-0701

MD, PhD, professor of Narcology Department of RMANPCE, Saint-Petersburg

**Брюн Евгений Алексеевич**

ORCID ID: 0000-0001-6722-2810

SPIN-код: 1241-0701

д.м.н., профессор, зав. кафедрой наркологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Brun Yevgeny**

ORCID ID: 0000-0001-6722-2810

SPIN code: 1241-0701

MD, PhD, head of Narcology Department of RMANPCE, Russia, Moscow

**Сычёв Дмитрий Алексеевич**

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

**Sychev Dmitry**

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

MD, Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head of department of clinical pharmacology and therapy, FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow

## Литература / References

1. Haefely W.E. Pharmacology of the Benzodiazepine Receptor. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1989, 238(5–6):294–301.
2. Mckernan R.M., Rosahl T.W., Reynolds D.S., Sur C., Wafford K.A., Atack J.R. et al. Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the GABA(A) receptor alpha1 subtype. *Nat Neurosci* 2000, 3(6):587–592.
3. Low K., Crestani F., Keist R., Benke D., Brunig I., Benson J.A. et al. Molecular and neuronal substrate for the selective attenuation of anxiety. *Science* 2000, 290(5489):131–134.
4. Keist R., Mandelli M., Ohler H.M., Rudolph U.W.E. Molecular Targets for the Myorelaxant Action of Diazepam. *Mol Pharmacol* 2001, 59(3):442–445.
5. Amato L., Minozzi S., Davoli M. Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, 15(6).
6. Sachdeva A., Choudhary M., Chandra M. Alcohol withdrawal syndrome: Benzodiazepines and beyond. *J Clin Diagnostic Res* 2015, 9(9):VE01-VE07.
7. Афанасьев В.В., под ред. Алкогольный абстинентный синдром. СПб: «Интермедика», 2002. с. 336.
8. Ладыженский М.Я., Городничев А.В., Костюкова Е.Г. Бензодиазепиновые анксиолитики: востребованы ли они сегодня? Современная терапия психических расстройств 2014, 2: 20–25.
9. Осадиный Ю.Ю., Вобленко Р.А., Арчаков Д.С., Тараканова Е.А. Место бензодиазепинов в современной терапии психических расстройств (обзор доказательных исследований). Современная терапия психических расстройств 2016, 1:2–10.
10. Lu X.M., Zhu J.P., Zhou X.M. The effect of benzodiazepines on insomnia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta- analysis of treatment efficacy and safety. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016, 11:675–685.
11. Maskell P.D., De Paoli G., Seetohul L., Pounder D.J. Phenazepam: The drug that came in from the cold. *J Forensic Leg Med* 2012, 19(3):122–125.
12. Ivashchenko D.V., Rudik A.V., Poloznikov A.A., Nikulin S.V., Smirnov V.V., Tonevitsky A.G. et al. Which cytochrome P-450 metabolizes phenazepam? Step by step in silico, in vitro, and in vivo studies. *Drug Metab Pers Ther* 2018, 33(2):65–73.
13. Lamba J., Hebert J.M., Schuetz E.G., Klein T.E., Altman R.B. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP3A5. *Pharmacogenet Genomics* 2012, 22(7):555–558.
14. Fukasawa T., Suzuki A., Otani K. Effects of genetic polymorphism of cytochrome P-450 enzymes on the pharmacokinetics of benzodiazepines. *J Clin Pharm Ther* 2007, 32(4):333–341.
15. Kuehl P., Zhang J., Lin Y., Lamba J., Assem M., Schuetz J. et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat genet* 2001, 27(4):383–391.
16. Werk A.N., Cascorbi I. Functional gene variants of CYP3A4. *Clin pharmacol ther* 2014, 96(3):340–348.
17. Zanger U.M., Schwab M. Cytochrome P-450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther* 2013, 113(1):103–141.
18. Miao J., Jin Y., Marunde R.L., Kim S., Quinney S., Radovich M. et al. Association of genotypes of the CYP3A cluster with midazolam disposition in vivo. *Pharmacogenomics J* 2009, 9(5):319–326.
19. He P., Court M., Greenblatt D., Vonmoltke L. Genotype-phenotype associations of cytochrome P-450 3A4 and 3A5 polymorphism with midazolam clearance in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 2005, 77(5):373–387.
20. de Jonge H., Elens L., de Loor H., van Schaik R.H., Kuypers D.R.J. The CYP3A4\*22 C>T single nucleotide polymorphism is associated with reduced midazolam and tacrolimus clearance in stable renal allograft recipients. *Pharmacogenomics J* 2015, 15(2):144–152.
21. Floyd M.D., Gervasi G., Masica A.L., Mayo G., George A.L., Bhat K. et al. Genotype-phenotype associations for common CYP3A4 and CYP3A5 variants in the basal and induced metabolism of midazolam in European- and African-American men and women. *Pharmacogenetics* 2003, 13(10):595–606.
22. Иващенко Д.В., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., Застрожин М.С., Гришина Е.А., Азузаров А.Д. и соавт. Изучение ассоциации полиморфизма гена CYP3A5 rs 776746 с безопасностью феназепама у пациентов с синдромом отмены алкоголя. Наркология 2017, 3(181): 36–47.
23. Elens L., van Gelder T., Hesselink D.A., Haufroid V., van Schaik R. CYP3A4 variant allele for personalizing pharmacotherapy. *Pharmacogenomics* 2013, 14(1):47–62.
24. Wang D., Guo Y., Wrighton S.A., Cooke G.E., Sadee W. Intronic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs. *Pharmacogenomics J* 2011, 11(4):274–286.
25. Okubo M., Murayama N., Shimizu M., Shimada T., Guengerich F.P., Yamazaki H. The CYP3A4 intron 6 >T polymorphism (CYP3A4\*22) is associated with reduced CYP3A4 protein level and function in human liver microsomes. *J Toxicol Sci* 2013, 38 (3):349–354.



# Роль полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена в развитии репродуктивных неудач у женщин

**Берг Э.А., Берг П.А., Беляев Н.С., Тимошина М.А., Ящук А.Г., Масленников А.В.**

*Кафедра акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Уфа*

## Для цитирования:

Берг Э.А., Берг П.А., Беляев Н.С., Тимошина М.А., Ящук А.Г., Масленников А.В. Роль полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена в развитии репродуктивных неудач у женщин // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 12–13. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10002

## Введение

В последние годы проблема наследственной тромбофилии, наряду с другими установленными этиологическими факторами (цитогенетические нарушения, антифосфолипидный синдром, структурные аномалии матки, гормональные и метаболические факторы), рассматривается как компонент цепи патологических процессов, приводящих к невынашиванию беременности. В то же время ассоциация между полиморфизмом гена ингибитора активатора плазминогена и проблемой невынашивания беременности у женщин в различных популяциях является спорной.

## Цель

Провести анализ причин репродуктивных неудач у женщин Республики Башкортостан с полиморфизмами в гене ингибитора активатора плазминогена (PAI-1).

## Материалы и методы

Проведён ретроспективный анализ амбулаторных карт, консультативных заключений 312 пациенток, обратившихся за консультациями на кафедру акушерства и гинекологии с курсом ИДПО по поводу репродуктивных неудач и осложнений течения беременности за период 2015–2018 гг. У всех женщин проводились исследования для выявления полиморфизма в гене PAI-1. Открытым когортным методом были сформированы 2 группы.

В первую исследуемую группу вошли 32 пациентки с привычным невынашиванием беременности, во вторую (контрольную) – 32 женщины с нормально протекающей беременностью, не имеющие отклонений по клинико-лабораторным показателям. Был проведён анализ репродуктивного анамнеза, результатов клинико-лабораторных исследований. Полученные данные были обработаны с использованием методов описательной и непараметрической статистики с помощью компьютерной программы Eviews 9.0.

## Результаты

В результате проведённого исследования было выявлено, что в группе женщин с привычным невынашиванием возраст составил  $29,7 \pm 4,7$  лет, тогда как средний возраст пациенток контрольной группы составил  $27,1 \pm 4,4$  года. Частота встречаемости гомозиготной формы полиморфизма в гене PAI-1 (4G/4G) в 1 исследуемой группе составила 56,2 %, гетерозиготной формы в данном гене (4G/5G) у 37,5 % пациенток, а отсутствие патологического генотипа в гене PAI-1 (5G/5G) встречалось только у 6,2 % пациенток. В группе контроля наиболее часто встречалась нормальная форма генотипа гена PAI-1 (5G/5G) – в 53,1 % случаев, реже был обнаружен гетерозиготный полиморфизм в данном гене (4G/5G) – в 31,2 % случаев, а ещё реже была выявлена гомозиготная форма полиморфизма в гене PAI-1 (4G/4G) – у 15,6 % женщин. При дополнительной рандомизации по принадлежности к славянской или тюркской популяции было установлено, что у женщин-представительниц тюркских народов выявлена статистически значимая взаимосвязь между привычным невынашиванием беременности и наличием гомозиготной формы полиморфизма в гене PAI-1 ( $p < 0,005$ ), тогда как у женщин славянской популяции такой связи не было обнаружено ( $p = 0,853$ ).

### Заключение

Анализ влияния полиморфизма гена PAI-1 в развитии репродуктивных неудач показал, что наиболее часто гомозиготная форма гена ингибитора активатора плазминогена встречается у женщин с привычным невынашиванием беременности. Также нами была показана взаимосвязь неблагоприятных исходов беременности с полиморфизмами в гене PAI-1(4G/4G) только у женщин, относящихся к тюркской этнической группе, в то время как у женщин из славянской популяции такой связи обнаружено не было.

### Литература

1. *Акушерство: национальное руководство* / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Аполихина И.А., Шнейдерман М.Г., Тетерина Т.А., Горбунова Е.А. Причины невынашивания беременности // *Гинекология*. 2013;15(5):60–5.
3. Chen H, Nie S, Lu M. Association between Plasminogen Activator Inhibitor-1 Gene Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Reprod Immunol*. 2014;73(4):292–300. DOI: 10.1111/aji.12321.

## Таргетная терапия рака мочевого пузыря посредством ингибирования сигналинга *FGFR3*

**Беридзе Р.М., Грицук А.И., Коваль А.Н.**

*Гомельский государственный медицинский университет, Гомель*

### Для цитирования:

Беридзе Р.М., Грицук А.И., Коваль А.Н. Таргетная терапия рака мочевого пузыря посредством ингибирования сигналинга *FGFR3* // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 13–14. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10003

### Введение

Одними из наиболее исследуемых в онкологии биомаркерами являются рецепторы к фактору роста фибробластов (fibroblast growth factor receptors, *FGFR*), а так же лиганды к фактору роста фибробластов (fibroblast growth factor, *FGF*). При этом молекулярные изменения в генах различных представителей семейства *FGF* или *FGFR* могут быть обусловлены появлением активирующих мутаций, транслокаций или амплификаций. Возможности терапевтического воздействия на сигнальный путь *FGFR* позволяют блокировать не только *FGF* и *FGFR*, но и нижележащие молекулы сигнальных путей, активирующихся под действием *FGFR* [1].

### Цель

Рассмотреть молекулярные процессы, возникающие при активации комплекса *FGF-FGFR*, а также найти и систематизировать данные о таргетной терапии, направленной на ингибирование сигналинга *FGFR3*.

### Материалы и методы

Материалом для исследования явились схемы и тактики лечения, молекулярные изменения в генах и белках при раке мочевого пузыря, а также публикации, содержащие информацию о рецепторах к фактору роста фибробластов и их роли в возникновении онкологических заболеваний, размещённые в англоязычных ресурсах «U.S. National Library of Medicine» и в ряде русскоязычных изданий за период 2009–2016 гг.

### Результаты

*FGF* — многофункциональные белки, играющие важнейшую роль как в эмбриогенезе, так и в жизнедеятельности взрослого организма. Они участвуют в процессах дифференцировки и пролиферации клеток различных типов, а также в регуляции клеточной миграции и выживания, регенерации тканей, в процессах ангиогенеза и нейрогенеза. Нарушение сигнального пути *FGF-FGFR* может приводить к развитию опухолей. *FGF* воздействуют на клетки через группу рецепторов (*FGFR*). У человека описано 4 функционально актив-

ных рецептора к семейству белков FGF (FGFR1-4) [2]. Особенность рецептора FGFR3 — двойственность его свойств, причём это относится и к обеим его изоформам. Экспрессия поверхностного FGFR3 в эпителиальных тканях и его активация соответствующими лигандами, в основном FGF2 и FGF9, ассоциирована с активацией сигнального пути STAT1, подавлением деления и, в некоторых случаях, инициацией апоптоза. Поэтому активация сигнального пути FGFR3 блокирует рост опухолей, происходящих из эпителиальных и эпителиоподобных клеток [3]. Рассмотрим примеры средств таргетной терапии, направленных на ингибирование сигналинга FGFR3.

1. Ponatinib/Iclusig (Понатиниб/Иклусиг) — лекарственное средство, предназначенное для лечения пациентов с редкими заболеваниями крови и костного мозга, а именно хронический миелолейкоз (ХМЛ) и острый лимфобластный лейкоз с положительной филадельфийской хромосомой (Ph + ОЛЛ). Главной мишенью для активного вещества препарата является BCR-ABL — аномальная тирозинкиназа, являющаяся отличительным признаком ХМЛ и Ph + ОЛЛ. Механизм действия лекарства заключается в угнетении активности протеинкиназы — белка, принимающего участие в росте и развитии опухолевых клеток. Данный белок обнаруживается у 95 % больных ХМЛ. После хронической фазы, характеризующейся производством чрезмерного количества белых кровяных клеток, ХМЛ, как правило, переходит в более агрессивные стадии — фазу акселерации и фазу бластного кризиса.

2. Lenvatinib (Ленватиниб) — таргетное средство, являющееся множественным ингибитором рецепторов тирозинкиназ, избирательно подавляющим киназную активность рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) — VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) и VEGFR3 (FLT4). Также Ленватиниб оказывает ингибирующее воздействие на другие рецепторы тирозинкиназ, задействованные в проангиогенных и онкогенных механизмах, включая рецепторы фактора роста фибробластов 1-4 типов (FGFR 1-4), альфа-рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR $\alpha$ ), а так же рецепторы тирозинкиназ KIT и RET. Данное лекарственное средство предназначено для лечения пациентов, страдающих местно-распространённым и метастатическим прогрессирующим дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом.

3. Pazopanib (Пазопаниб) — противоопухолевое средство, связывающееся с рецепторами эндотелиального фактора роста сосудов, выделенного из тромбоцитов фактора роста, и рецептором фактора роста стволовых клеток. Пазопаниб оказывает ингибирующее воздействие на те же тирозинкиназы, что и Ленватиниб. Предназначен для лечения распространённого почечно-клеточного рака, саркомы мягких тканей у пациентов, ранее получавших химиотерапию.

4. Nintedanib (Нинтеданиб) — тройной ингибитор ангиокиназы, блокирующий рецепторы фактора роста эндотелия сосудов 1-3 (VEGFR 1-3), рецепторы тромбоцитарного фактора роста альфа и бета и рецепторы фактора роста фибробластов 1-3 (FGFR 1-3). Нинтеданиб конкурентно взаимодействует с АТФ-связывающим участком этих рецепторов и блокирует внутриклеточную передачу сигналов, которая крайне важна для пролиферации и выживания эндотелиальных, а также периваскулярных клеток (перicytes и гладкомышечных клеток сосудов), а также особенно важна для пролиферации, миграции и трансформации фибробластов, представляющих основные патологические механизмы идиопатического лёгочного фиброза (ИЛФ). Кроме того, ингибируются киназы Flt-3, Lck и Src. Данный препарат используется при фиброзных заболеваниях лёгких.

5. Palifermin (Палифермин) — лекарственный препарат, применяемый для лечения орального мукозита тяжёлой степени. Назначается больным, страдающим лейкоемией и лимфомой. Палифермин является негликированным 16,3 kD белком, полученным из генетически модифицированного штамма *E.coli*. Штамм *E.coli* содержит усеченную версию нуклеотидной последовательности факторов роста кератиноцитов KGF. Эндогенный KGF — это паракринный фактор роста, который вырабатывают мезенхимальные клетки и фибробласты. Связывание KGF и рецептора KGF в соседних клетках эпителиальных тканей приводит к пролиферации и дифференцировке. Эндогенный KGF способен защитить клетки эпителия от повреждения и/или ускорить процесс их восстановления [3].

### Заключение

Таким образом, можно сказать, что факторы FGF и их рецепторы потенциально являются клинически значимыми и эффективными маркерами и мишенями, которые, предположительно, можно использовать для терапии или ингибирования прогрессии онкологических заболеваний. Блокирование рецепторов FGFR позволяет снизить скорость пролиферации раковых клеток, снизить их выживаемость и устойчивость к химио- и таргетной терапии, замедлить формирование сосудов.

### Литература

1. Гнатенко Д.А., Копанцев Е.П., Свердлов Е.Д. Роль сигнального пути FGF/FGFR в канцерогенезе поджелудочной железы // *Биомедицинская химия*. — 2016. — № 6. — С. 629.
2. Федянин, М.Ю., Хмелькова Д.Н., и др. Рецепторы фактора роста фибробластов при злокачественных опухолях // *Злокачественные опухоли*. — 2015. — № 12. — С. 19–28.
3. Федянин, М.Ю., Хмелькова Д.Н., и др. Перспективы терапевтического воздействия на сигнальный путь FGFR // *Успехи молекулярной онкологии*. — 2015. — № 1. — С. 27–36.



# Ассоциация генов *CHRM1* и *CHRM2* с развитием тардивной дискинезии при шизофрении на фоне антипсихотической терапии

Бойко А.С.<sup>1</sup>, Пожидаев И.В.<sup>1</sup>, Иванова С.А.<sup>1</sup>, Семке А.В.<sup>1</sup>, А. Дж. М. Лунен<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – НИИ психического здоровья ФГБНУ «Томского национального исследовательского медицинского центра» Российской академии наук, Томск

<sup>2</sup> – Университет Гронингена, Гронингенский Научно-исследовательский институт фармации, Отдел Фармакотерапии, Эпидемиологии и Экономики, Гронинген, Нидерланды

## Для цитирования:

Бойко А.С., Пожидаев И.В., Иванова С.А., Семке А.В., А. Дж. М. Лунен. Ассоциация генов *CHRM1* и *CHRM2* с развитием тардивной дискинезии при шизофрении на фоне антипсихотической // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 15–16. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10004

## Введение

Тардивная дискинезия (ТД) встречается у 20–30 % больных, получающих длительную антипсихотическую терапию [1]. Определённая роль принадлежит генетическим факторам, которые могут быть связаны с чувствительностью к развитию экстрапирамидной симптоматики [2, 3]. Разработка методов, позволяющих персонифицировать психофармакотерапию, является принципиальной задачей фундаментальной и трансляционной психиатрии [4].

Ингибирование мускариновых рецепторов связывают с различными нейropsychиатрическими расстройствами, включая делирий, деменцию, депрессию, биполярное расстройство и шизофрению. В частности, было обнаружено, что полиморфизмы генов рецептора M1 (*CHRM1*) связаны с психической симптоматикой и когнитивной функцией у пациентов с шизофренией, рецептора M4 (*CHRM4*) – с шизофренией и рецептора M2 (*CHRM2*) – с активностью вегетативной нервной системы у пациентов с шизофренией при высоких дозах антипсихотиков. Существует гипотетическая модель, предполагающая вовлечение мускариновых рецепторов в развитие побочных двигательных расстройств [5]. Генетические полиморфизмы, ассоциированные с повышением активности M1 рецепторов или снижением M2 рецепторов, могут увеличивать риск развития тардивной дискинезии.

## Цель

Выявление ассоциации полиморфизмов генов мускариновых рецепторов (*CHRM1* и *CHRM2*) с развитием антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии у больных шизофренией.

## Материалы и методы

Исследование проводилось в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации, разработанными для экспериментов с участием человека. Пациенты набирались в трёх психиатрических больницах, расположенных в Томской, Кемеровской и Читинской областях Сибири. У всех обследуемых было получено информированное согласие. Критериями включения были клинический диагноз шизофрении (МКБ-10: F20) и возраст в диапазоне от 18 до 75 лет.

Было проведено клинко-биологическое обследование 449 больных шизофренией, получающих длительную антипсихотическую терапию (более 6 месяцев). Согласно Шкале непреднамеренных двигательных расстройств (abnormal involuntary movement scale – AIMS) пациенты были разделены на две группы: 121 пациент с тардивной дискинезией (основная группа) и 328 больных без двигательных расстройств (группа сравнения). Генотипирование 6 полиморфных вариантов гена *CHRM1* (rs2075748, rs544978, rs2067477, rs2067479, rs2186410, rs542269) и 8 полиморфизмов гена *CHRM2* (rs2061174, rs324650, rs2350780, rs1824024, rs7810473, rs2350786, rs324640, rs1378650) проводили методом ПЦР в режиме реального времени на приборе StepOnePlus (Applied Biosystems, USA) и TheMassARRAY® Analyzer 4 (Agena Bioscience, USA).

Статистический анализ и обработку данных проводили с использованием пакета SPSS 20.0 для Windows. Для проверки соответствия распределения частот генотипов исследуемых генов равновесному распределению

Харди-Вайнберга использовался модифицированный критерий «хи-квадрат». Сравнение частот генотипов и аллелей двух анализируемых групп проводили с помощью критерия Фишера. Для оценки эффекта влияния генетического полиморфизма на риск развития ТД был рассчитан показатель «отношение шансов» (odds ratio, OR) и 95 % доверительный интервал (confidence intervals, CIs). Критический уровень значимости составил 0,05.

### Результаты

При анализе распределения исследуемых полиморфизмов генов было выявлено соответствие закону Харди-Вайнберга, за исключением полиморфных вариантов rs544978, rs2067477 и rs2186410 гена *CHRM1*, вследствие чего они были исключены из анализа. У пациентов с дискинезией наблюдается более низкая частота встречаемости генотипа GG (rs1824024) гена *CHRM2* по сравнению с пациентами без двигательных расстройств ( $\chi^2 = 6,161$ ,  $p = 0,046$ ). Этот генотип обладает протективным эффектом относительно риска развития ТД (OR = 0,4, 95% CI: 0,19 – 0,88). Так же была выявлена более низкая частота встречаемости генотипа CC (rs2061174) этого же гена ( $\chi^2 = 6,027$ ,  $p = 0,04$ ). Частота встречаемости аллеля Т была значимо выше у пациентов основной группы ( $\chi^2 = 3,84$ ,  $p = 0,04$ ). Этот аллель обладает predisponирующим эффектом относительно антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии (OR = 1,38, 95 % CI: 1,1–1,9).

При анализе остальных полиморфизмов генов *CHRM1* и *CHRM2* у групп пациентов с ТД и больных без неё значимых различий выявлено не было.

### Заключение

В нашем исследовании была выявлена ассоциация между геном *CHRM2* и риском развития тардивной дискинезии. Повышение или понижение частот встречаемости некоторых генотипов у пациентов с ТД демонстрирует протективный и predisponирующий эффекты относительно риска развития побочных двигательных расстройств. Однако точная роль мускариновых рецепторов в патогенезе тардивной дискинезией требует дальнейших исследований.

### Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 17-75-10055.

### Литература

1. Maren Carbon, John M. Kane, Stefan Leucht, Christoph U. Correll. Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis. *World Psychiatry*. 2018;17(3):330–340.
2. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Бохан Н.А., Лунен А. *Фармакогенетика тардивной дискинезии*. – Томск: 2015.
3. Lanning RK, Zai CC, Mller DJ. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: an updated review of the literature. *Pharmacogenomics*. 2016;17(12):1339–1351.
4. Иващенко Д.В., Кибитов А.О., Сычёв Д.А. Фармакогенетика антипсихотиков на практике: обзор современной доказательной базы и перспектив персонализации фармакотерапии шизофрении // *Психическое здоровье*. 2017;15(2):91–95.
5. Loonen AJM, Ivanova SA. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia. *CNS Spectr*. 2013;18(1):15–20.

# Полиморфизм гена *GRIK1* как предиктор безопасности применения бензодиазепиновых транквилизаторов у пациентов с синдромом отмены алкоголя

Брылёва А.А.<sup>1,3</sup>, Иващенко Д.В.<sup>1</sup>, Соловьёва М.А.<sup>2</sup>, Кибитов А.О.<sup>2</sup>, Брюн Е.А.<sup>1</sup>, Сычёв Д.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва

<sup>2</sup> – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» МЗ РФ, Москва

<sup>3</sup> – ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

## Для цитирования:

Брылёва А.А., Иващенко Д.В., Соловьёва М.А., Кибитов А.О., Брюн Е.А., Сычёв Д.А. Полиморфизм гена *GRIK1* как предиктор безопасности применения бензодиазепиновых транквилизаторов у пациентов с синдромом отмены алкоголя // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 17–18. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10005

## Введение

Ген *GRIK1* кодирует одну из 4 субъединиц каинатного рецептора семейства ионотропных рецепторов N-ацетил-D-аспартата (NMDA). Данный полиморфизм rs2832407 представляет собой интронную замену нуклеотида С на А. *Kranzler HR* и *Covault J* (2009) обнаружили, что минорная аллель А связана с алкогольной зависимостью [1] и носительство копии (генотип СА или АА) данной аллели увеличивало риск алкоголизма по сравнению с гомозиготами «дикого» типа (СС). Также было описано влияние гена *GRIK1* на топирамат, что интересно с точки зрения лечения синдрома отмены алкоголя (СОА) [2, 3].

«Золотой стандарт» лечения СОА – бензодиазепиновые транквилизаторы. Феназепам – российский оригинальный сильнодействующий бензодиазепин. Ранее гены глутаматных рецепторов не изучались в качестве предикторов безопасности применения бензодиазепинов при терапии СОА.

## Цель

Определить роль *GRIK1* rs2832407 в развитии неблагоприятных побочных реакций у пациентов с СОА при применении феназепама.

## Материалы и методы

В исследование были вовлечены 98 пациентов мужского пола с неосложнённым синдромом отмены алкоголя (F 10.3 по МКБ-10) через 24 ч после их поступления в больницу. В течение 6 дней динамического наблюдения каждому из пациентов был назначен феназепам. 35 участникам были дополнительно назначены Паглюферал (содержит фенобарбитал, кофеин-бензоат натрия, бромизовал, папаверин) 200 мг/день и/или карбамазепин 300 мг/день. Была сформирована подгруппа «Монотерапия феназепамом» в количестве 63 пациентов. У каждого участника исследования для генотипирования было взято 5 мл венозной крови. Образцы ДНК были проанализированы с помощью ПЦР в реальном времени для выявления полиморфизма гена *GRIK1* rs2832407 (С – доминантный аллель). Безопасность терапии оценивалась по шкале оценки неблагоприятных побочных реакций UKU на 6-й день лечения. Анализ данных проводился с использованием SPSS Statistics 21.0 – тест Манна-Уитни был применён для сравнения баллов по шкале UKU между носителями генотипов СС и СА + АА.

## Результаты

Распределение генотипов *GRIK1* rs2832407 соответствовало закону Харди-Вайнберга (хи-квадрат = 2,51,  $p > 0,05$ ): 41 носитель гомозиготных СС (41,8 %), 50 генотипов СА (51 %) и 7 АА (7,2 %).

Были установлены значимые ассоциации полиморфного маркера *GRIK1* rs2832407 с параметрами безопасности терапии феназепамом. В частности, носители аллели А (генотипы АА и АС) отмечали большую



выраженность психических неблагоприятных побочных реакций согласно соответствующей подшкале UKU ( $7,26 \pm 4,58$  против  $5,59 \pm 3,16$ ,  $p = 0,035$ ), а также большую выраженность вегетативных нарушений ( $2,09 \pm 2,17$  против  $0,95 \pm 1,64$ ,  $p = 0,004$ ). Общий балл шкалы UKU также в среднем был выше у носителей аллели А ( $9,74 \pm 6,16$  против  $6,85 \pm 4,75$ ,  $p = 0,010$ ).

Данные ассоциации не были более выражены в подгруппе «Монотерапия феназепамом». Анализ данных 35 пациентов, принимавших паглюферал и карбамазепин, подтвердил результаты только по общему баллу UKU ( $p = 0,023$ ).

### Заключение

Найдена связь полиморфизма гена *GRIK1* rs2832407 с безопасностью фармакотерапии СОА. Носительство аллели А является фактором риска развития неблагоприятных побочных реакций. Исключительная роль бензодиазепиновых транквилизаторов не подтверждена. Требуется проведение дальнейших исследований с включением других полиморфизмов генов NMDA-рецепторов.

### Литература

1. Kranzler HR, Gelernter J, Anton RF, et al. Association of markers in the 3' region of the GluR5 kainate receptor subunit gene to alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009;33:925–930.
2. Kranzler HR, Covault J, Feinn R. Topiramate treatment for heavy drinkers: moderation by a GRIK1 polymorphism. *Am J Psychiatry.* 2014;171:445–452.
3. Chamindi Seneviratne, Bankole A. Johnson. Advances in Medications and Tailoring Treatment for Alcohol Use Disorder. *Alcohol Res.* 2015;37:15–28.

## Полиморфизмы генов *GNB3*, *SERT*, *NET* и *TPH2* как предикторы эффективности лечения ожирения сибутрамином

Галиева М.О.<sup>1</sup>, Трошина Е.А.<sup>1</sup>, Мазурина Н.В.<sup>1</sup>, Волынкина А.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ, Москва

<sup>2</sup> – ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, Воронеж

### Для цитирования:

Галиева М.О., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Волынкина А.П. Полиморфизмы генов *GNB3*, *SERT*, *NET* и *TPH2* как предикторы эффективности лечения ожирения сибутрамином // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 18–19. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10006

### Введение

Большинство лекарственных средств, используемых для фармакотерапии ожирения в настоящее время, имеют центральный механизм действия. Одним из таких препаратов является сибутрамин – ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина в синаптической щели. Однако эффективность проводимой терапии у пациентов с ожирением крайне вариабельна.

### Цель

Целью нашего исследования было оценить влияние полиморфизма генов *GNB3*, *SERT*, *NET* и *TPH2* на результаты лечения ожирения сибутрамином.

### Материалы и методы

В рамках Всероссийской наблюдательной программы ПримаВера было сформирована группа пациентов, не достигшая клинически значимого снижения массы тела на 5 % за 3 мес. терапии сибутрамином

( $n = 52$ , медиана возраста 45,5 (31,5; 55)). Методом попарного подбора среди пациентов, достигших динамики массы тела на  $\geq 5\%$ , была сформирована вторая группа ( $n = 66$ , медиана возраста 43 (32; 55)). Всем пациентам было проведено исследование полиморфизмов *C825T* (rs5443) гена *GNB3*, 5'-HTTLPR гена *SERT*, 703(G/T) (rs4570625) гена *TPH2* и 3081(A/T) (rs28386840) гена *NET*.

## Результаты

Статистически значимой взаимосвязи динамики массы тела с полиморфизмами генов *SERT*, *NET* и *TPH2* в исследовании не получено. При исследовании полиморфизма *C825T* (rs5443) гена *GNB3* показано, что в сравниваемых группах статистически значимых различий по частотам аллелей С и Т выявлено не было (табл. 1), но частота генотипа ТТ была статистически значимо выше в группе эффективного лечения ( $p = 0,020$ ) (табл. 2).

Таблица 1

Частоты аллелей и генотипов гена *GNB3* в группах с клинически значимым снижением массы тела и без клинически значимого результата лечения

| Генетический маркер | «Эффективное лечение»,<br>$n = 66$ | «Неэффективное лечение»,<br>$n = 52$ | 2    | P     |
|---------------------|------------------------------------|--------------------------------------|------|-------|
| Аллель С            | 0,545                              | 0,635                                | 1,90 | 0,170 |
| Аллель Т            | 0,455                              | 0,365                                |      |       |
| Генотип СС          | 0,379                              | 0,385                                | 6,07 | 0,050 |
| Генотип СТ          | 0,333                              | 0,500                                |      |       |
| Генотип ТТ          | 0,288                              | 0,115                                |      |       |

Таблица 2

Частоты аллелей и генотипов гена *GNB3* в группах с клинически значимым снижением массы тела и без клинически значимого результата лечения при доминантной и рецессивной моделях наследования

| Генетический маркер | «Эффективное лечение»,<br>$n = 66$ | «Неэффективное лечение»,<br>$n = 52$ | 2    | P     |
|---------------------|------------------------------------|--------------------------------------|------|-------|
| Генотип СС          | 0,379                              | 0,385                                | 0,00 | 0,950 |
| Генотип СТ+ТТ       | 0,621                              | 0,615                                |      |       |
| Генотип СС+СТ       | 0,712                              | 0,885                                | 5,18 | 0,020 |
| Генотип ТТ          | 0,288                              | 0,115                                |      |       |

Мы провели оценку динамики массы тела и ИМТ у пациентов с различными генотипами полиморфизма *C825T* (rs5443) гена *GNB3* среди всех пациентов ( $n = 118$ ). Динамика массы тела на фоне терапии сибутрамином у пациентов с ТТ генотипом была статистически значимо выше в сравнении с пациентами с С-аллелем (СС или СТ генотипы) —  $-8,24\%$  ( $-10,34$ ;  $-6,12$ ) vs  $-5,1\%$  ( $-8,75$ ;  $-2,91$ ),  $p = 0,034$ .

## Заключение

1) Динамика массы тела на фоне тарпии сибутрамином не зависит от полиморфизмов генов *SERT*, *NET* и *TPH2*; 2) Генотип ТТ полиморфизма *C825T* (rs5443) гена *GNB3* ассоциирован с большей эффективностью лечения.

# Значение экспрессии онкобелков H-ras в терапии рака молочной железы

**Жумакаева А.М.<sup>1,3</sup>, Рахимов К.Д.<sup>2</sup>, Омарова И.М.<sup>1</sup>, Арыстан Л.И.<sup>1,3</sup>, Адекенов С.М.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> – Карагандинский Государственный Медицинский Университет, Караганда

<sup>2</sup> – Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы

<sup>3</sup> – Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», Караганда

## Для цитирования:

Жумакаева А.М., Рахимов К.Д., Омарова И.М., Арыстан Л.И., Адекенов С.М. Значение экспрессии онкобелков H-ras в терапии рака молочной железы // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2018. – № 2. – С. 20–21. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10007

## Введение

Терапия рака молочной железы активно развивается благодаря изучению молекулярно-генетических механизмов опухолевых клеток и появлению препаратов целенаправленного действия [1, 2]. Особый интерес представляют исследования, доказавшие, что активация рецепторов фактора роста EGFR и онкобелков RAS распространена при раке молочной железы с плохим прогнозом, с прогрессированием злокачественного процесса молочной железы после неoadъювантной системной терапии [3]. Высокая экспрессия онкогена HRAS у пациентов с раком молочной железы оказывает влияние на клиническое течение заболевания и является хорошим маркером в прогнозировании ответа на терапию рака молочной железы [4, 5].

## Цель

Исследование молекулярно-генетических механизмов экспрессии белков HRAS при раке молочной железы и выявление потенциальных маркеров прогноза эффективности терапии.

## Материалы и методы

Иммуногистохимическое определение экспрессии H-ras онкобелков исследовалось в 100 образцах архивного морфологического материала пациентов со злокачественным новообразованием молочной железы, которое соответствовало морфологическому материалу трёх групп пациентов, получавших разные режимы химиотерапии (Арглабин, АС, АС + Арглабин). Экспрессия оценивалась в процентном соотношении положительно окрашенных клеток в 10 полях зрения на 1 000 клеток при увеличении 200. Положительной считалась окраска на мембране и цитоплазме опухолевых клеток. Оценка непосредственных результатов предоперационной химиотерапии определялась по шкале RECIST 1.1. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11. Сравнения трёх и более групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Краскела–Уоллеса. Статистическая значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определялась с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона.

## Результаты

При исследовании экспрессионного статуса онкобелка HRAS в морфологических образцах рака молочной железы наиболее высокий уровень экспрессии исследуемого белка наблюдался в группе АС (31,5 %), далее в группе пациентов, принимавших неoadъювантную полихимиотерапию по схеме АС в сочетании с Арглабином (25,8 %) и самые низкие показатели экспрессии у пациентов, принимавших монотерапию Арглабином (22,5 %). При оценке умеренного уровня экспрессии наиболее высокие показатели у пациентов третьей группы АС+Арглабин, который составил 16,1 %, у пациентов группы АС – 13,1 %, а у группы с Арглабином – 9,6 %, соответственно.

Наиболее высокие показатели частичного ответа опухоли (PR) получены у больных, принимавших неoadъювантную полихимиотерапию по схеме АС в сочетании с Арглабином ( $63,3 \pm 8,8$  %), самые низкие показатели частичного ответа у пациенток, принимавших монотерапию Арглабином ( $25,9 \pm 8,4$  %); в контрольной группе пациенток, получавших химиотерапию по схеме АС, частичный регресс составил  $58,3 \pm 8,2$  %. При оценке стабилизации процесса (SD) нет статистически значимого различия между тремя группами



пациенток. Прогрессирование процесса (PD) статистически значимо выше в группе больных, получавших монотерапию Арглабином ( $22,2 \pm 8,0$  %) по отношению к пациентам контрольной группы ( $2,8 \pm 2,6$  %) и исследуемой группы 1 ( $3,3 \pm 3,3$  %).

В результате формирования рискованных классов, определены потенциальные маркеры прогноза эффективности терапии. Таким образом, у 91 пациента с частичным регрессом или стабилизацией злокачественного процесса в лимфоузлах обеспечен длительный безрецидивный период в 95 % случаях при комбинации следующих факторов: наличие индекса пролиферации Ki67 < 80, отсутствие экспрессии онкобелков HRAS.

### Заключение

На основании вышеизложенного можно сделать заключение, о том, что полученные результаты по определению экспрессии H-Ras онкобелков помогут в достижении наибольшей эффективности при терапии рака молочной железы.

### Литература

1. Семиглазов В.Ф. Неоадьювантная системная терапия рака молочной железы. — СПб: 2012.
2. Тюляндин С.А. Первые результаты клинического применения ингибиторов передачи внутриклеточных сигналов // Практическая онкология. — 2015. — № 4. — С. 236–245.
3. Gloria M, Jorge A. Ras protein expression as a marker for breast cancer. *Oncol Lett.* 2016;11:3637–3642.
4. Pylyayeva-Gupta Y, et al. RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web. *Nat Rev Cancer.* 2011;11:761–774.
5. Wright KL, et al. Ras signaling is a key determinant for metastatic dissemination and poor survival of luminal breast cancer patients. *Cancer Res.* 2015;75:4960–4972.

## Метилирование гена LTB4R как маркера потенциальной чувствительности трижды негативного рака молочной железы к ингибиторам лейкотриеновых рецепторов

**Калинкин А.И.<sup>1,2</sup>, Сигин В.О.<sup>1</sup>, Стрельников В.В.<sup>1,3</sup>, Игнатова Е.О.<sup>4</sup>, Кекеева Т.В.<sup>1</sup>, Немцова М.В.<sup>1,2</sup>, Залетаев Д.В.<sup>1,2,3</sup>, Поддубская Е.В.<sup>2</sup>, Кузнецова Е.Б.<sup>1,2</sup>, Танас А.С.<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> – ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва

<sup>2</sup> – ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>3</sup> – ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

<sup>4</sup> – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Москва

### Для цитирования:

Калинкин А.И., Сигин В.О., Стрельников В.В., Игнатова Е.О., Кекеева Т.В., Немцова М.В., Залетаев Д.В., Поддубская Е.В., Кузнецова Е.Б., Танас А.С. Метилирование гена LTB4R как маркера потенциальной чувствительности трижды негативного рака молочной железы к ингибиторам лейкотриеновых рецепторов // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 21–22. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10008

### Введение

Эйкозаноиды, а в особенности лейкотриены, вовлечены в опухолевое развитие и прогрессию. Показано, что гены лейкотриеновых рецепторов B4(LTB4R и LTB4R2) регулируют прогрессию опухоли с помощью стимулирования клеточной пролиферации, выживаемости, миграции и метастазирования [1]. Чрезмерная экспрессия LTB4R2 повышает инвазивность клеток рака молочной железы (РМЖ) через сигнальный путь IL-8 [2]. Ингибиторы лейкотриеновых рецепторов активно тестируются в качестве противоопухолевых препаратов. В частности, антагонисты лейкотриеновых рецепторов снижают пролиферацию опухолевых клеток в клеточной культуре MCF7/DOX [3].

## Цель

Анализ профиля метилирования ДНК в промоторной области гена лейкотриенового рецептора (LTB4R).

## Материалы и методы

В основу исследования лёг способ бисульфитного секвенирования ограниченных выборок геномных локусов XmaI-RRBS [4] на 170 образцах РМЖ и 10 образцах нормальной молочной железы. Статус метилирования CpG-динуклеотидов был определён с помощью пакета программ Bismark [5]. Идентификация эпигенетических молекулярных подтипов РМЖ была выполнена с помощью иерархического кластерного анализа. Для подтверждения статуса аномального деметилирования использовался метод секвенирования по Сэнгеру

## Результаты

При широкогеномном анализе метилирования ДНК был выделен кластер с трижды негативными образцами РМЖ, в которых гены LTB4R и LTB4R2 обладают неметилированным состоянием CpG-динуклеотидом в промоторной области, что может приводить к эктопической экспрессии данных генов. С помощью бисульфитного секвенирования по Сэнгеру аномальное деметилирование было подтверждено в участках с.118, с.122, с.149, с.185 и с.187 относительно сайта начала транскрипции LTB4R.

## Заключение

На настоящий момент не существует диагностических панелей для подтверждения статуса метилирования генов лейкотриеновых рецепторов B4. Тонкое картирование аномального деметилирования в промоторном регионе генов LTB4R и LTB4R2 позволяет создать эффективную тест-систему на основе МЧ-ПЦР для выявления таких трижды негативных опухолей молочной железы, в которых наблюдается эктопическая экспрессия данных генов, что в перспективе будет являться целью для ингибиторов лейкотриеновых рецепторов. Такой упрощённый способ диагностики позволит проводить клинические испытания, направленные на индивидуализацию лечения трижды негативных опухолей молочной железы путём введения ингибиторов лейкотриеновых рецепторов в качестве противоопухолевых агентов.

## Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект № 18-15-00430.

## Литература

1. Moore GY, Pidgeon GP. Cross-Talk between Cancer Cells and the Tumour Microenvironment: The Role of the 5-Lipoxygenase Pathway. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(2). DOI: 10.3390/ijms18020236
2. Kim H, Choi JA, Park GS, Kim JH. BLT2 up-regulates interleukin-8 production and promotes the invasiveness of breast cancer cells. *PLoS One*. 2012;7:e49186. DOI: 10.1371/journal.pone.0049186
3. Kim H, Park GS, Lee JE, Kim JH. A leukotriene B4 receptor-2 is associated with paclitaxel resistance in MCF-7/DOX breast cancer cells. *Br J Cancer*. 2013;109:351–359. DOI: 10.1038/bjc.2013.333
4. Alexander S Tanas, Marina E Borisova, Ekaterina B Kuznetsova, et al. Rapid and affordable genome-wide bisulfite DNA sequencing by XmaI-reduced representation bisulfite sequencing. *Epigenomics*. 2017;9(6):833–847.
5. Krueger F, Andrews SR. Bismark: a flexible aligner and methylation caller for Bisulfite-Seq applications. *Bioinformatics*. 2011;27:1571–1572.

# Роль генетически детерминированного цитокинового ответа в патогенезе хронических ЛОР-ассоциированных энцефалитов

Кравцов В.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

<sup>2</sup> – ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр по Психиатрии и Неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, Санкт-Петербург

## Для цитирования:

Кравцов В.В. Роль генетически детерминированного цитокинового ответа в патогенезе хронических ЛОР-ассоциированных энцефалитов // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2018. – № 2. – С. 23–24. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10009

## Введение

Проблема энцефалитов, ассоциированных с острой и хронической патологией ЛОР органов, далека от разрешения и остаётся на острие научного дискурса. В последние годы предпринимается попытка оценить прогностическую роль цитокинового ответа, поскольку ряд про- и противовоспалительных цитокинов рассматривается как предиктор хронизации воспалительного процесса в околоносовых пазухах, а также риска развития риногенного лимбического энцефалита, медиобазальной височно-долевой эпилепсии, тревожно-депрессивного расстройства и шизофрении. Известно, что уровень экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов и обеспечение баланса между ними с целью адекватного ответа организма на возбудитель вирусной или бактериальной природы генетически детерминирован. Решение поставленной проблемы возможно с позиции превентивной и персонализированной медицины.

## Цель

Целью настоящего исследования является оценка прогностической роли генетических однонуклеотидных полиморфизмов про- и противовоспалительных цитокинов в развитии ЛОР-ассоциированных энцефалитов.

## Материалы и методы

Был проведён анализ русско- и англоязычных публикаций. Глубина поиска 1988–2018 гг. (30 лет). Использовались следующие базы данных: PubMed, MedLine, Web of Science Core Collection (Clarivate Analytics), Web of Science, Russian Science Citation Index, Scopus, Scientific Research, Google Scholar, Oxford Press, eLibrary. Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам на русском и английском языках, соответственно: интерлейкин, генетика, синусит, энцефалит, однонуклеотидный полиморфизм (ОНП), персонализированная медицина; interleukin, genetic, sinusitis, encephalitis, single nucleotide polymorphism (SNP), personalized medicine. Согласно критериям поиска, найдено 659 354 статей. Однако цели настоящего исследования соответствовало 645 работ.

## Результаты

В ряде проанализированных нами работ, вне зависимости от возбудителя, был отмечен повышенный уровень продукции провоспалительных цитокинов у пациентов с более тяжёлым течением болезни, неврологическими осложнениями и неблагоприятным исходом как при вирусных энцефалитах [1–3], так и при бактериальных [4, 5]. Примечательно, что вирусная или бактериальная нагрузка у обследованных пациентов оставалась одинаковой и не коррелировала с уровнем цитокинов в сыворотке крови [3]. В этом случае, ведущая роль генетически детерминированного иммунного ответа становится очевидна. В настоящее время изучена роль следующих ОНП (далее будет указано влияние аллели на экспрессию гена):

*IL6*: -572 C>G (rs1800796), G – повышает; -174 G>C (rs1800795), C – повышает, -6331 T>C (rs10499563), T – повышает, -634 C>G (rs1800796), G – повышает.

*IL1B*: +3954 C>T (rs1143634), T – повышает; -31 C>T (rs1143627), C – повышает; -511 C>T (rs16944), T – повышает.

*TNFA*: 308 A>G (rs1800629), A – повышает; 238 A>G (rs361525), A – повышает; -857 C>T (rs1799724), CC – понижает; -863 A>C (rs1800630), AA – понижает. Также показана ассоциация с ОНП HSP70-2 +1267 A>G (rs2227956), G – повышает.

*INFG*: -179 T>G (rs2069709), T – повышает; +874 A>T (rs2430561), A – повышает.

*IL12B*: +1188 A>C (rs3212227), CC – повышает.

*IL18*: -105 A>C (rs549908), A – повышает; 137 G>C (rs187238), G – повышает; -607 A>C (rs1946518), A – повышает; -920 T>C, -133 C>G, -132 A>G: Гаплотип C/C/G – повышает.

*IL10*: -1082 A>G (rs1800896), G – повышает; -819 C>T (rs1800871), T – повышает; -592 A>C (rs1800872), A – повышает; -2849 A>G (rs6703630), G – повышает.

*IL4*: 590 C>T (rs2243250), T – повышает; +33 C>T (rs2227284), T – повышает; -589 C>T (rs2243250), T – повышает; +3017 G>T (rs2227284), T – повышает.

*IL2*: -330 T>G (rs2069762), GG – понижает; +166 T>G (rs2069763), T – повышает риск аутоиммунных заболеваний.

*TGFB*: -509 C>T (rs1800469), C – повышает, +29 C>T (rs1800470), T – понижает.

Стоит отметить, что у большинства пациентов с вторичными энцефалитами, вызванными РНК/ДНК вирусами и бактериями, генетический материал возбудителя не определялся ни в цереброспинальной жидкости (ликворе), ни в паренхиме мозга при аутопсии [3], однако присутствовал воспалительный инфильтрат и, как следствие, нейродегенеративные изменения в головном мозге.

### Заключение

Таким образом, риск развития ЛОР-ассоциированных энцефалитов ассоциирован с генетически детерминированным статусом цитокинового ответа и его регуляцией. Основываясь на полученных данных, можно составить предиктивную генетическую панель, сформировать группы риска и тактику болезнь-модифицирующей терапии вторичных энцефалитов.

### Литература

1. Fukumoto Y, Okumura A, Hayakawa F, et al. Serum levels of cytokines and EEG findings in children with influenza associated with mild neurological complications. *Brain and Development*. 2007;29(7):425–430.
2. Winter PM, Dung NM, Loan HT, Kneen R, et al. Proinflammatory cytokines and chemokines in humans with Japanese encephalitis. *Journal of Infectious Diseases*. 2004;190(9):1618–1626.
3. Kawada JI, Kimura H, Ito Y, Hara S, et al. Systemic cytokine responses in patients with influenza-associated encephalopathy. *The Journal of infectious diseases*. 2003;188(5):690–698.
4. Saukkonen K. The role of cytokines in the generation of inflammation and tissue damage in experimental gram-positive meningitis. *Journal of Experimental Medicine*. 1990;171(2):439–448.
5. Merrill JE & Benveniste EN. 1996. Cytokines in inflammatory brain lesions: helpful and harmful. *Trends in Neurosciences*. 1996;19(8): 331–338.



# Возможный персонализированный подход к лечению первичной открытоугольной глаукомы тимололом

Мальцева Н.В., Онищенко А.Л., Смирнова А.Ш., Исаков И.Н.

НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Новокузнецк

## Для цитирования:

Мальцева Н.В., Онищенко А.Л., Смирнова А.Ш., Исаков И.Н. Возможный персонализированный подход к лечению первичной открытоугольной глаукомы тимололом // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2018. – № 2. – С. 25–26.  
DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10010

## Введение

При лечении первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) препаратами первого выбора, наряду с аналогами простагландинов, являются неселективные бета-блокаторы (тимолол), оказывающие гипотензивное действие путём снижения продукции внутриглазной жидкости. Однако офтальмогипотензивный ответ среди пациентов широко варьирует, и половина пациентов к концу второго года монотерапии нуждается в коррекции лечения и назначении комбинированного лечения.

## Цель

Поиск вариантов генов, влияющих на эффективность лечения тимололом ПОУГ.

## Материалы и методы

Обследованы 39 русских пациентов (29 женщин и 10 мужчин) в возрасте от 53 до 89 лет, проживающих на территории Кемеровской области и находившихся на обследовании и лечении в офтальмологических клиниках г. Новокузнецка с диагнозом «первичная открытоугольная глаукома» (ПОУГ), выставленным в соответствии с Национальным руководством по глаукоме [1]. В выборке были учтены критерии исключения лиц из исследования, к которым отнесли онкологические, генетические заболевания, использование нестероидных противовоспалительных препаратов, предварительное в течение последних 7 дней до начала исследования и одновременное системное лечение антибиотиками, декомпенсацию соматических заболеваний, а также какие-либо операции на глазах, проведённые в прошлом. Применяемые офтальмологические клинические методы обследования – визометрия, определение рефракции субъективным и объективным методами, цветового зрения, тонометрия, периметрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, проведение диагностических проб Ширмера и Норна. Внутриглазное давление (ВГД) измеряли тонометром Маклакова 10 г по стандартной методике. Используемый препарат для лечения ПОУГ – неселективный бета-адреноблокатор 0,5 % раствор тимолола (инстилляций 2 раза в день). На фоне лечения через 2 недели после старта вычисляли коэффициент снижения ВГД в процентах от его первоначального уровня ( $\Delta D$ ) на лучшем глазу. Лучшим считали глаз пациента, на котором выявляли I или II стадию заболевания с относительно невысоким уровнем ВГД. Худшим считали парный глаз пациента, на котором выявляли III или IV стадию процесса с более высоким уровнем ВГД. Полагаем, что «ответ» на назначение офтальмогипотензивных капель в виде снижения ВГД более информативен и генетически предопределён в ранних стадиях глаукомы («лучшие» глаза), чем в более развитых стадиях болезни («худшие» глаза), при которых наряду с генетическими факторами нарастают «местные» прессорные механизмы на уровне корнеосклеральной трабекулы.

Для оценки влияния генотипа на эффективность лечения тимололом пациентов разделили на группы: 1-я группа (неэффективное лечение) –  $\Delta D < 10\%$ , 2-я группа (среднее по эффективности лечение) –  $10\% \leq \Delta D < 20\%$ , 3-я группа (наиболее эффективное лечение) –  $\Delta D \geq 20\%$ .

Геномную ДНК обследуемых пациентов выделяли с помощью коммерческого комплекта реагентов для экспресс-выделения ДНК из Buccal swabs (НПФ «Литех», Москва). Генотипирование осуществляли по полиморфным локусам *MMP12*<sup>A-82G</sup>, *MMP1*<sup>T-160insG</sup>, *TIMP1*<sup>C536T</sup>, *ADRB1*<sup>Ser49Gly</sup>, *ADRB1*<sup>Arg389Gly</sup>, *GSTP1*<sup>Ile105Val</sup>, *NAT2*<sup>Lys268Arg</sup> с использованием соответствующих комплектов реагентов «SNP-экспресс» (НПФ Литех, Москва).

с помощью метода аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР). Математическую обработку результатов исследований проводили с помощью пакетов статистических программ InStatII, Microsoft Excel, SPSS22. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 ( $p$ ). Соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга определяли стандартно при помощи программы <http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.html>. Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами обследованных лиц оценивали двусторонним точным критерием Фишера. Определяли непараметрический коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ ), относительный риск (вероятность) заболевания по искомому аллелю/генотипу вычисляли как соотношение шансов ( $OR$ —odds ratio).

## Результаты

Носителями дикого гомозиготного варианта  $GSTPI^{Ile105Ile}$  оказались 17 человек из 39 всех пациентов (44 %), гетерозиготного  $GSTPI^{Ile105Val}$  — 21 человек (54 %), и 1 человек был мутантной гомозиготой  $GSTPI^{Val105Val}$  (2 %), т. е. распределение частот генотипов полиморфизма  $GSTPI^{Ile105Val}$  подчинялось равновесию Харди–Вайнберга ( $\chi^2 = 3,39$ ;  $p > 0,05$ ).

Снижение ВГД от 20 до 26 % от начального значения ( $21,7 \pm 0,8$  %), наблюдалось почти у половины носителей  $GSTPI^{Ile105Ile}$  (8 из 17 человек — 47 %). Вероятность получения наилучшего терапевтического эффекта  $\Delta D \geq 20$  % оказалась высокой у таких гомозигот ( $OR = 18,67$ ;  $p = 0,0198$ ), а худшего эффекта  $\Delta D < 10$  % — очень мала ( $OR = 0,05$ ;  $p = 0,0198$ ). Средний по эффективности офтальмогипотензивный эффект ( $10 \% \leq \Delta D < 20$  %) выявлен у такого же количества носителей  $GSTPI^{Ile105Ile}$ . Только у 1 человека с  $GSTPI^{Ile105Ile}$  ВГД снизилось на 4,35 %, т. е. было  $< 10$  %. Таким образом, при носительстве гомозиготного варианта  $GSTPI^{Ile105Ile}$  вероятность достичь  $\Delta D \geq 20$  % (группа 3) при лечении тимололом в 18,67 раз выше, чем вероятность минимального эффекта  $\Delta D < 10$  % (группа 1,  $OR = 18,67$ ,  $p_{3/1} = 0,0198$ ) и в 5,63 раз выше, чем  $\Delta D < 20$  % (группа 1 + группа 2,  $OR = 5,63$ ,  $p_{3/1+2} = 0,0329$ ).

У гетерозигот  $GSTPI^{Ile105Val}$   $\Delta D \geq 20$  % было достигнуто только у 2 человек, т. е. у десятой части гетерозиготных носителей (2 из 21 человека),  $10 \% \leq \Delta D < 20$  % — у 12 человек (почти половина гетерозигот) и  $\Delta D < 10$  % — у 7 человек (треть гетерозигот). Вероятность получения  $\Delta D < 10$  % (группа 1) была более чем 30-кратная в сравнении с  $\Delta D \geq 20$  % (группа 3,  $OR = 31,50$ ,  $p_{1/3} = 0,0055$ ) и 8-кратная в сравнении с  $\Delta D \geq 10$  % (группа 2 + группа 3,  $OR = 8,0$ ,  $p_{1/2+3} = 0,0534$ ). Вероятность эффекта  $10 \% \leq \Delta D < 20$  % (группа 2) оказалась более чем 6-кратная в сравнении с  $\Delta D \geq 20$  % (группа 3,  $OR = 6,75$ ,  $p_{2/3} = 0,0570$ , а вероятность получить эффект  $\Delta D \geq 10$  % у гетерозигот (группа 2 + группа 3) в сравнении с  $\Delta D < 10$  % (группа 1) очень мала  $OR = 0,12$ ;  $p_{2+3/1} = 0,0489$ ). Таким образом, гетерозиготный генотип предрасполагает к получению худшего результата лечения тимололом ПОУГ в сравнении с гомозиготным генотипом дикого типа.

В исследованной выборке носителем мутантного генотипа  $GSTPI^{Val105Val}$  явился всего лишь один человек, вошедший в группу 3 ( $\Delta D = 26$  %), из статистического анализа он был исключён.

Носительство варианта  $GSTPI^{Ile105Ile}$  и аллеля  $GSTPI^{Ile105}$  положительно коррелировало с  $\Delta D$  (соответственно,  $r = 0,415$ ,  $p = 0,009$  и  $r = 0,353$ ,  $p = 0,027$ ,  $n = 39$ ), а носительство  $GSTPI^{Ile105Val}$  и аллеля  $GSTPI^{Ile105Val}$  — отрицательно (соответственно,  $r = -0,493$ ,  $p = 0,001$  и  $r = -0,353$ ,  $p = 0,027$ ,  $n = 39$ ). Таким образом, гомозиготное носительство аллеля  $GSTPI^{Ile105}$  ( $GSTPI^{Ile105Ile}$ ) детерминирует получение лучшего терапевтического эффекта тимолола.

Искомые ассоциации других исследованных полиморфных локусов генов с эффективностью лечения тимололом ПОУГ не выявлены.

## Заключение

Гомозиготный вариант  $GSTPI^{Ile105Ile}$  может быть прогностическим маркёром эффективного офтальмогипотензивного лечения тимололом пациентов с ПОУГ.

## Литература

1. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей / под ред. проф. Е.А. Егорова, проф. Ю.С. Астахова, проф. В.П. Еричева. — М.: «ГЭОТАР-Медиа»; 2015. [*Nacional'noe rukovodstvo po glaukome: dlya praktikuyushchih vrachej* / pod red. prof. E.A. Egorova, prof. YU.S. Astahova, prof. V.P. Elicheva. Moscow: «GEHOTAR-Media»; 2015. (In Russ).]

# Сравнение показателей фармакокинетики ванкомицина, полученных на основании терапевтического лекарственного мониторинга и методом математического моделирования

**Муратов К.М., Морозова Т.Е.**

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет), Москва

## Для цитирования:

Муратов К.М., Морозова Т.Е. Сравнение показателей фармакокинетики ванкомицина, полученных на основании терапевтического лекарственного мониторинга и методом математического моделирования // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 27–28. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10011

## Цель

Сравнить фармакокинетические параметры ванкомицина, полученные на основании данных ТЛМ и методом математического моделирования в когорте пациентов хирургического профиля с инфекционными осложнениями и нарушением функции почек.

## Материалы и методы

Проспективное обсервационное исследование было проведено на базе Университетской клинической больницы №1 ПМГМУ им. И.М. Сеченова в период с сентября 2016 г. по январь 2018 г. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Первого МГМУ им И.М. Сеченова (№ 05-16 от 18.05.2016). В проспективное исследование был включён 61 пациент с наличием гнойно-септических осложнений после оперативного вмешательства. Средний возраст ( $60,59 \pm 12,23$ ), из них мужчин – 47 (77 %) и женщин – 14 (23 %). На момент включения пациенты ( $n = 61$ ) находились в отделении кардиохирургии: 34 (55,7 %) пациента, 15 (24,6 %) пациентов в отделении сосудистой хирургии и 12 (19,7 %) в онкохирургии. В послеоперационном периоде пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от развития в послеоперационном периоде острого почечного повреждения (ОПП): 1-я группа – пациенты с ОПП ( $n = 35$ ; 66,6 %), 2-я группа без ОПП (контрольная группа) ( $n = 26$ ; 33,4 %). В группе с ОПП преобладали пациенты с лёгким и умеренным нарушениями функции почек: 1-я стадия ОПП была диагностирована у 19 (31,1 %) пациентов, 2 стадия – у 13 пациентов (21,3 %), 3-я стадия – у 3 пациентов (4,9 %).

## Результаты

В ходе нашего исследования было продемонстрировано, что при стандартном подходе к дозированию в 65 % случаев не удаётся достичь целевых значений для Strough 15–20 мкг/мл через 48 ч от начала терапии, если речь идёт о лечении инфекций, ассоциированных с MRSA. При этом значения Strough, рассчитанные с помощью математического моделирования на основании стандартного режима дозирования, достигают целевых значений 15–20 мкг/мл ( $18,68 \pm 8,44$ ). Значение AUC<sub>24</sub> и отношение AUC<sub>24</sub>/МПК через 48 ч от начала терапии в обоих случаях превышают целевое значение 400 мкг/ч/мл. При этом на момент завершения терапии целевых значений (15–20 мкг/мл) достигло 56 % пациентов.

## Заключение

Таким образом, данные нашего исследования свидетельствуют о высокой вариабельности параметров ФК ванкомицина, полученных различными методами, особенно в группе пациентов с нарушениями функции почек. Различия фактических значений параметров ФК и полученных методом математического моделирования, свидетельствуют о необходимости обязательного применения ТЛМ в данной группе пациентов.

## Литература

1. Бондарева И.Б. Программное обеспечение для анализа данных ФК/ФД исследований // *Клиническая фармакокинетика*. – 2005. – № 2(3). – С. 9–13.
2. Lake KD, Peterson CD. A simplified dosing method for initiating vancomycin therapy. *Pharmacotherapy*. 1985;5(6):340–344.
3. Matzke GR, McGory RW, Halstenson CE, Keane WF. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother*. 1984;25(4):433–437.
4. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, et al. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43:925–942.

## Исследование ассоциации rs10828317 и rs8341 гена PIP5K2A с развитием гиперпролактинемии у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии

Полтавская Е.Г., Бойко А.С.

НИИ психического здоровья ФГБНУ «Томского национального исследовательского медицинского центра»  
Российской академии наук, Томск

### Для цитирования:

Полтавская Е.Г., Бойко А.С. Исследование ассоциации rs10828317 и rs8341 гена PIP5K2A с развитием гиперпролактинемии у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 28–30.  
DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10012

## Введение

Повышение пролактина является нежелательным последствием приёма нейролептиков и возникает на фоне блокады дофаминовых рецепторов при антипсихотической терапии. Особая роль в патогенезе развития антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии принадлежит генетическим факторам [1]. Ген PIP5K2A кодирует протеинкиназу фосфатидил-инозитол-4-фосфат-5-киназой тип 2 альфа, которая участвует в модуляции работы нейрональных калиевых каналов [2]. Активация калиевых каналов приводит к бимодальному ингибиторному эффекту на пресинаптическую дофаминергическую нейротрансмиссию в стриатуме, гиппокампе и коре, то есть снижению как терминального синтеза, так и высвобождения дофамина. Таким образом, данная протеинкиназа играет важную роль в осуществлении дофаминергической нейротрансмиссии, и полиморфизм гена PIP5K2A может вносить вклад в развитие гиперпролактинемии на фоне приёма антипсихотических препаратов.

## Цель

Цель исследования — изучение ассоциаций полиморфных вариантов rs10828317 и rs8341 гена PIP5K2A с развитием лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии.

## Материалы и методы

Обследовано 157 больных шизофренией (108 мужчин и 49 женщин), проходивших курс лечения в клиниках НИИ психического здоровья. Диагностическая оценка и клиническая верификация проводилась врачами-психиатрами, пациентам установлен диагноз шизофрения (F20), согласно МКБ-10. Для оценки побочного эффекта гиперпролактинемии у больных шизофренией на фоне нейролептической терапии проведено определение концентрации пролактина в сыворотке крови, взятой утром натощак, методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов PRL Test System (Monobind Inc., США). Гиперпролактинемия диагностируется при концентрации пролактина в сыворотке крови выше 20 нг/мл у мужчин и выше 25 нг/мл у женщин [3]. ДНК выделяли из периферической крови стандартным фенол-хлороформным методом. Генотипирование проводилось методом ПЦР в реальном времени с использованием



набора фирмы «Applied Biosystems» на приборе «Step One Plus» (Applied Biosystems, USA). Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы SPSS 20.0.

## Результаты

Группы пациентов с гиперпролактинемией и без неё статистически не различались по возрасту ( $p = 0,130$ ) и длительности основного заболевания ( $p = 0,579$ ). При анализе распределения по полу в данных группах больных шизофренией наблюдалась статистическая тенденция к различиям ( $\chi^2 = 2,651$ ,  $p = 0,104$ ). В группе больных шизофренией, гиперпролактинемия была более характерна для женщин (уровень пролактина повышен в 60,4 % случаев), чем для мужчин (уровень пролактина повышен в 46,3 % случаев), что соответствует данным литературы [4]. Далее было проанализировано распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs10828317 и rs8341 гена PIP5K2A в группе пациентов, больных шизофренией, с нормальным и повышенным уровнями пролактина. Распределение частот генотипов исследуемых локусов в группах сравнения соответствовало закону Харди–Вайнберга, однако статистически значимых различий в данных группах пациентов выявлено не было (табл. 1). Полиморфный вариант rs10828317 гена PIP5K2A является функциональной мутацией, изменяющей конформацию белка. В ранних исследованиях нами была

Таблица 1

Распределение генотипов и аллелей rs10828317 и rs8341 гена PIP5K2A в группе больных шизофренией в зависимости от наличия гиперпролактинемии (ГП)

| Генотипы, аллели | Больные шизофренией |             | $\chi^2$ , $p$       | Генотипы, аллели | Больные шизофренией |             | $\chi^2$ , $p$       |
|------------------|---------------------|-------------|----------------------|------------------|---------------------|-------------|----------------------|
|                  | без ГП              | с ГП        |                      |                  | без ГП              | с ГП        |                      |
| rs10828317       |                     |             | 1,299<br>$p = 0,522$ | rs8341           |                     |             | 1,466<br>$p = 0,480$ |
| CC               | 28 (36,4 %)         | 22 (27,8 %) |                      | CC               | 34 (44,2 %)         | 31 (38,8 %) |                      |
| CT               | 25 (32,5 %)         | 29 (36,7 %) |                      | CT               | 33 (42,9 %)         | 33 (41,3 %) |                      |
| TT               | 24 (31,2 %)         | 28 (35,4 %) |                      | TT               | 10 (13,0 %)         | 16 (20,0 %) |                      |
| C                | 81 (52,6 %)         | 73 (46,2 %) | 1,280<br>$p = 0,260$ | C                | 101 (59,4 %)        | 95 (65,6 %) | 1,290<br>$p = 0,260$ |
| T                | 73 (47,4 %)         | 85 (53,8 %) |                      | T                | 53 (40,6 %)         | 65 (34,4 %) |                      |

показана ассоциация этого полиморфизма с развитием шизофрении [5] антипсихотик-индуцированной поздней дискинезией у больных шизофренией [2]. Дисрегуляция дофаминергической нейротрансмиссии лежит в основе патогенеза и шизофрении, и тардивной дискинезии, а также исследуемой в данной работе гиперпролактинемии. Однако механизм нарушений дофаминергической системы различен. Так, при развитии тардивной дискинезии изменение активности дофаминергической передачи происходит в нигростриальной области, а при развитии гиперпролактинемии — в туберо-инфундибулярном тракте. Возможно существуют различия в модуляции активности протеинкиназы PIP5K2A в данных областях, вследствие чего ассоциации полиморфных вариантов rs10828317 и rs8341 гена PIP5K2A с гиперпролактинемией не были подтверждены.

## Заключение

Протеинкиназа PIP5K2A опосредованно через модуляцию нейрональных калиевых каналов регулирует дофаминергическую нейротрансмиссию, в связи с чем изменение её функции может привести к дофаминергической дисрегуляции и, как следствие, к развитию гиперпролактинемии. Тем не менее, исследуемые в данной работе полиморфные варианты rs10828317 и rs8341 не были ассоциированы с повышенной концентрацией пролактина в сыворотке крови на фоне антипсихотического лечения.

## Финансирование

Исследование проведено при поддержке гранта РФФИ № 17-29-06035 «Новые подходы к фармакогенетике антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией».

## Литература

1. Иванова С.А., Османова Д.З., Бойко А.С., и др. Антипсихотик-индуцированная гиперпролактинемия: фармакогенетические аспекты // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2018, 2(99):21–27.

2. Fedorenko OY, Toshchakova VA, Boyarko EG, et al. Association study indicates a protective role of phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase against tardive dyskinesia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2015;18(6):1–6.
3. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs*. 2014;28(5):421–53.
4. Angheliescu I, Klawe C, Benkert O. Orlistat in the treatment of psychopharmacologically induced weight gain. *J Clin Psychopharmacology*. 2000;20(6):716–17.
5. Федоренко О.Ю., Рудиков Е.В., Гаврилова В.А., и др. Ассоциация (N251S)-PIP5K2A с расстройствами шизофренического спектра: исследование русской популяции Сибири // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2013. – Т. 113. – № 5. – С. 58–61.

## Фармакоэкономическая эффективность лечения в зависимости от модели поведения пациента с туберкулёзом

**Сабадаш Е.В., Измоленов П.А., Люберцева А.А.**

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
Екатеринбург

Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ»  
Минздрава России, Екатеринбург

### Для цитирования:

Сабадаш Е.В., Измоленов П.А., Люберцева А.А. Фармакоэкономическая эффективность лечения в зависимости от модели поведения пациента с туберкулёзом // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 30–31.  
DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10013

### Введение

По данным ВОЗ, в мире больше 50 млн людей инфицированы штаммами МБТ, которые являются устойчивыми к одному или нескольким противотуберкулёзным препаратам [1]. XXI век ознаменовался ростом туберкулёза (ТВ) с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ) [2–4]. Это привело к удорожанию медицинской помощи, оказываемой больным туберкулёзом. Стоимость 1-го случая лечения пациента по I режиму химиотерапии (СХТ) составила 60–90 тыс. руб., тогда как по IV режиму – от 323 750 до 768 781 руб. [Васильева И.А., 2013]. Кроме увеличения затрат на лечение особую проблему представляет приверженность пациента к противотуберкулёзной терапии [5]. Известно, что увеличение сроков терапии приводило к росту числа оторвавшихся пациентов [4–5]. Такое положение способствовало формированию контингентов с хроническими формами туберкулёза и/или росту лекарственной устойчивости, достигая широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ).

### Цель

Сравнить экономические затраты при лечении туберкулёза в зависимости от модели поведения пациента.

### Материалы и методы

Проведён анализ клинической и фармакоэкономической эффективности лечения пациента N, который находится на стационарном лечении в УНИИФ с 06.03.18 г. по настоящее время с диагнозом: «Двусторонний инфильтративный туберкулёз верхних долей обоих лёгких, МБТ+, МЛУ; туберкулёз грудины». Затраты лечебного учреждения рассчитывались по данным суммы стоимости всех противотуберкулёзных препаратов (ПТП), принятых пациентом, проведённых диагностических исследований, консультаций специалистов, мониторинга состояния пациента, количества проведённых койко-дней, количества проведённых манипуляций в сравнении с предположительным лечением этого пациента при обращении на начальных этапах заболевания (табл. 1). Курсовую стоимость ПТП высчитывали по формуле:

$$\text{Суточная доза ПТП} \times \text{количество принятых доз} = \text{количество принятых таблеток}, \text{ которые были переведены в количество упаковок и умножены на стоимость упаковки:}$$

Таблица 1

Сравнительная характеристика стоимости лечения пациента в зависимости от предполагаемой модели поведения

| Стоимость лечения пациента, р                         |                                                                      |                           |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Наименование                                          | По I режиму химиотерапии (если бы он обратился при первых симптомах) | По IV режиму химиотерапии |
|                                                       | Сумма                                                                | Сумма                     |
| Проведённые инструментальные исследования             | 5 875                                                                | 19 885                    |
| Консультации выполненные в УНИИФ                      | 48 750                                                               | 213 500                   |
| Медикаментозное лечение                               | 32 101,92                                                            | 152 894                   |
| Лечение ребёнка                                       | 0                                                                    | 20 321,22                 |
| Стоимость койко-дней стационара                       | 44 400                                                               | 216 820                   |
| Манипуляции выполненные в УНИИФ                       | 0                                                                    | 33 199                    |
| Проведённые лабораторные исследования в УНИИФ         | 11 305                                                               | 33 810                    |
| Средний размер назначенной пенсии инвалиду 2-й группы | 0                                                                    | 150 887                   |
| <b>Общая сумма</b>                                    | <b>142 431,92</b>                                                    | <b>841 316,22</b>         |
| <b>Разница</b>                                        | <b>698 884,3 (разница в 5,9 раз)</b>                                 |                           |

Количество упаковок ПТП, принятых пациентом за время лечения  $\times$  стоимость одной упаковки (по данным сайта РЛС [6]) = стоимость лечения одним ПТП, после чего суммировали все ПТП, которые пациент принимал во время лечения по I режиму СХТ и IV режиму СХТ (цены взяты с РЛС, средние арифметические). Статистические показатели обработаны при помощи пакета прикладных программ Microsoft 2007.

### Заключение

1. Несмотря на положительную динамику лечения пациента N в условиях стационара УНИИФ, по данным лабораторных анализов, инструментальных исследований и заключений специалистов, при старте лечения на этапе проявления первых симптомов если бы пациент обратился к фтизиатру, стоимость терапии составляла бы 142 431,92 руб. на данный момент — 841 316,22 руб. Разница затрат государства составляет 698 884,3 руб., т. е. в 5,9 раз больше.

2. Пациент не заинтересован своим здоровьем: в течение года он не обращался к врачу. Не образован в медицинском плане, после консультаций специалистов и профилактических бесед о вреде курения и плюсах приверженности ЗОЖ продолжает курить, и, возможно, не соблюдает лечение. Жил вместе с женой и двумя детьми (сыном и дочерью), у дочери в марте 2018 года обнаружен туберкулёз лёгких.

3. При терапии ПТП у пациента возникали побочные эффекты в виде сенсо-невральной тугоухости 2-й стадии, артрита поясничного отдела позвоночника, что требовало пересмотра РХТ, обращения к смежным специалистам и назначения новых лекарственных средств.

4. VI активный режим химиотерапии проводится в среднем на протяжении 8 месяцев, однако у пациента N появляются новые очаги туберкулёза (по описанию снимков КТ ОГК), что говорит о хронизации процесса и ещё большей продолжительности активной фазы химиотерапии, а также повышения стоимости лечения данного пациента.

# Гаплотипический анализ полиморфизмов 3435C>T, 1236C>T и 2677G>T/A гена ABCB1: поиск ассоциаций с параметрами безопасности феназепама

Созаева Ж.А., Иващенко Д.В., Пименова Ю.А., Гришина Е.А., Брюн Е.А., Сычёв Д.А.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва

## Для цитирования:

Созаева Ж.А., Иващенко Д.В., Пименова Ю.А., Гришина Е.А., Брюн Е.А., Сычёв Д.А. Гаплотипический анализ полиморфизмов 3435C>T, 1236C>T и 2677G>T/A гена ABCB1: поиск ассоциаций с параметрами безопасности феназепама // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2018. – № 2. – С. 32. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10014

## Введение

Бензодиазепиновые транквилизаторы широко применяются в современной клинической практике. В метаболизме бензодиазепиновых транквилизаторов задействованы изоферменты CYP3A4, CYP3A5 и CYP2C19. Широко применяемый в России и странах СНГ бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (феназепам, БДХФБД) ранее не изучался в клинических фармакогенетических исследованиях. Приём данного препарата сопряжён с риском развития неблагоприятных побочных реакций (НПР). Основной путь метаболизма феназепама – CYP3A. Субстраты данного изофермента часто имеют сродство к Р-гликопротеину. Следовательно, полиморфные варианты гена ABCB1 могут влиять на безопасность данного препарата.

## Цель

Провести анализ ассоциации гаплотипов трёх полиморфизмов гена ABCB1 – 3435C>T, 1236C>T и 2677G>T/A – с неблагоприятными побочными реакциями при приёме феназепама.

## Материалы и методы

В исследование было включено 102 пациента мужского пола с диагнозом неосложнённого СОА (F10.30 по МКБ-10). Динамическое наблюдение длилось 6 суток, в течение которых пациенты принимали феназепам. От каждого пациента было получено 5 мл венозной крови для генотипирования; определение полиморфных вариантов генов ABCB1 3435C>T, 1236C>T и 2677G>T/A осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с применением коммерческих наборов реактивов (ООО «Синтол»), оборудование: Детектирующий амплификатор CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, USA). Безопасность терапии оценивалась при помощи Шкалы оценки нежелательных эффектов UKU. Гаплотипический анализ проводился при помощи онлайн-инструмента SNP Stats.

## Результаты

Выявлена достаточно высокая степень неравновесного сцепления между полиморфизмами: 3435 C>T и 1236C>T – 0,8; 3435C>T и 2677G>T – 0,76; 1236C>T и 2677G>T – 0,96. Несмотря на высокие показатели коэффициента сцепленного наследования, не удалось выявить значимых ассоциаций гаплотипов данных полиморфизмов с неблагоприятными побочными реакциями при приёме феназепама.

## Заключение

Несмотря на ранее проведённые исследования, показавшие влияние полиморфного маркера ABCB1 3435C>T на повышение риска непереносимости феназепама, гаплотипический анализ показал отрицательный результат. Вероятно, полиморфизмы 1236C>T и 2677G>T в меньшей степени связаны с изменением функционирования Р-гликопротеина, которое может повлиять на фармакокинетические параметры феназепама.

## Финансирование

Данное исследование выполнено в рамках проекта, поддержанного грантом № 18-315-00005 Российского фонда фундаментальных исследований.



# Отдаленный прогноз при инфаркте миокарда: значение генетических факторов

Солодун М.В., Якушин С.С.

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России

## Для цитирования:

Солодун М.В., Якушин С.С. Отдаленный прогноз при инфаркте миокарда: значение генетических факторов // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 33–34. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10015

## Введение

Вопрос долгосрочной выживаемости пациентов после инфаркта миокарда (ИМ) является важной проблемой современной медицины. К сегодняшнему дню накоплено много знаний о факторах, определяющих неблагоприятный прогноз, активно разрабатываются стратегии их нивелирования. Тем не менее, статистические показатели смертности в течение 1 года после ИМ сохраняются на высоком уровне. Это диктует необходимость углублённого поиска факторов, оказывающих влияние на течение долгосрочного постинфарктного периода. Представляется весьма важным и актуальным направить вектор поиска предикторов неблагоприятного прогноза ИМ в сторону генетических факторов. Наибольший интерес вызывает изучение роли полиморфизма генов, кодирующих процессы фармакокинетики и фармакодинамики основных групп лекарственных препаратов, применяемых в лечении ИМ.

## Цель

Цель исследования: оценить прогностическое значение полиморфизма генов ACE(D/I), SLCO1B1 (Val174Ala), LIPC (C514T), CYP2C19\*2, CYP2C19\*3, ADRB1 (Ser49Gly), ADRB1 (Arg389Gly) у пациентов, перенёсших инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST).

## Материалы и методы

В открытое проспективное исследование было включено 145 пациентов в возрасте от 45 до 75 лет, находившихся на стационарном лечении по поводу ИМпST. С первого дня госпитализации пациенты получали все рекомендованные препараты, улучшающие прогноз после перенесённого ИМ: статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, клопидогрел в составе двойной антиагрегантной терапии, а также бета-адреноблокаторы. В исследование не включали пациентов с тяжёлой сопутствующей патологией, имеющей самостоятельное негативное влияние на прогноз, а также принимающих лекарственные средства, способные вызвать значимые межлекарственные взаимодействия с указанными группами лекарственных препаратов. Пациенты находились под наблюдением в течение 12 мес. после перенесённого ИМ. Для оценки прогноза в исследование была введена комбинированная конечная точка (MACE), включающая в себя крупные острые коронарные события — сердечно-сосудистую летальность, нефатальный ИМ, незапланированную реваскуляризацию коронарного русла и госпитализацию по поводу прогрессирующей стенокардии. Генотипирование выполнено методом ПЦР. Статистическая обработка материала проводилась при помощи программы Statsoft Statistica 10.0. Анализ различия частот качественных признаков в двух независимых группах проводился с использованием критерия  $\chi^2$  по Пирсону или точного критерия Фишера (при значении абсолютных частот в таблице сопряжённости менее 5). Для выявления факторов, ассоциированных с прогнозом, использовался регрессионный анализ в моделях пропорционального риска Кокса, рассчитывался относительный риск (ОР) неблагоприятного исхода и его 95 % доверительный интервал (ДИ). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Средний возраст респондентов составил 61,0 (8,5) лет. Из них 106 (73,1 %) мужчин и 39 (26,9 %) женщин. Частота встречаемости MACE за год составила 44,1 % ( $n = 64$ ). При комплексном анализе течения постинфарктного периода с учётом частоты свершения событий комбинированной конечной точки MACE установлена достоверная связь годового исхода ИМ с полиморфизмом генов ACE (D/I) и ADRB1 (Ser49Gly). Генотип II

гена ACE (D/I), в отличие от генотипов ID и DD, был статистически значимо ассоциирован с благоприятным годовым исходом после ИМ: OR = 0,43 (0,21; 0,90),  $p = 0,007$ . Аллельный анализ по данному гену не выявил влияния на исходы ( $p > 0,05$ ). Значимое влияние на течение постинфарктного периода обнаружено для полиморфизма Ser49Gly гена ADRB1, как на уровне генотипа, так и на уровне аллелей. Носительство аллеля Gly и генотипа GlyGly было ассоциировано со статистически значимо меньшей частотой возникновения MACE в годовом постинфарктном периоде ( $p < 0,05$ ). В свою очередь, носительство аллеля Ser увеличивало вероятность наступления MACE в 1,66 раз (OR = 1,66 [1,04; 2,63]  $p = 0,016$ ). Значимого влияния полиморфных генов SLCO1B1 (Val174Ala), CYP2C19\*2, CYP2C19\*3, ADRB1 (Arg389Gly), LIPC (C514T) на частоту возникновения MACE не обнаружено ( $p > 0,05$ ). Очевидно, что генетические факторы могут быть не единственными, определяющими годовой прогноз ИМ. Из факторов негенетической природы статистически значимое влияние на исходы продемонстрировали реперфузионная терапия, фракция выброса (ФВ) левого желудочка, 3-я степень митральной регургитации, 1-я степень трикуспидальной регургитации ( $p < 0,05$ ). По ранее принимаемой до ИМ терапии, наличию сопутствующей патологии, клинико-демографическим и анамнестическим данным, результатам других инструментальных и лабораторных методов обследования группы не имели статистически значимых отличий ( $p > 0,05$ ). Для всех генетических и негенетических показателей, статистически значимо отличающихся у пациентов с благоприятным и неблагоприятным годовым исходом ИМпСТ, проведён однофакторный регрессионный анализ. Признаки, прошедшие однофакторный анализ, включены в многофакторный регрессионный анализ в модели пропорционального риска Кокса для выявления факторов, имеющих независимую ассоциацию с прогнозом. Независимую ассоциацию с однолетним исходом ИМпСТ, по результатам многофакторного анализа, имели генотип II полиморфного гена ACE (I/D), реперфузионное лечение на госпитальном этапе и фракция выброса левого желудочка менее 44 %. Генотип II гена ACE (I/D) имел независимую от других причин ассоциацию с благоприятным годовым прогнозом ИМпСТ: OR = 0,33 (0,14; 0,77).

### Заключение

Таким образом, для оценки годового прогноза после перенесённого ИМпСТ, наряду с другими факторами, следует учитывать генетические особенности пациента. С целью улучшения 12-месячного прогноза и оптимизации терапии пациентов с ИМпСТ посредством персонализированного подхода к выбору лекарственных препаратов, в частности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторов, можно рекомендовать проведение генетического анализа с определением полиморфизма генов ACE (I/D), ADRB1 (Ser49Gly).

## Влияние полиморфных вариантов *CYP2D6\*4* и *CYP2D6\*10* на параметры безопасности антипсихотической терапии у пациентов с терапевтически резистентной формой шизофрении

Сосин Д.Н.<sup>1</sup>, Иващенко Д.В.<sup>2</sup>, Рыжикова К.А.<sup>2</sup>, Гришина Е.А.<sup>2</sup>, Иванов М.В.<sup>1</sup>, Сычёв Д.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр по Психиатрии и Неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва

### Для цитирования:

Сосин Д.Н., Иващенко Д.В., Рыжикова К.А., Гришина Е.А., Иванов М.В., Сычёв Д.А. Влияние полиморфных вариантов *CYP2D6\*4* и *CYP2D6\*10* на параметры безопасности антипсихотической терапии у пациентов с терапевтически резистентной формой шизофрении // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 34–36. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10016

## Актуальность

По современным данным, одна треть пациентов, страдающих шизофренией, считаются терапевтически резистентными. Цитохромы P450 (*CYP450*) — это белки, активно участвующие в метаболизме различных веществ, в том числе лекарственных препаратов. Несмотря на то, что *CYP2D6* составляет всего 2 % от всех ферментов *CYP450*, экспрессируемых в печени, он участвует в метаболизме около 20 % лекарств, и особенно — психотропных препаратов. Данный ген имеет более 100 аллельных вариантов. Было показано, что определённые варианты гена *CYP2D6* ответственны за плохую переносимость антипсихотической терапии. Таким образом, фармакогенетическое тестирование на определение носительства различных полиморфных вариантов гена *CYP2D6* у пациентов с терапевтически резистентным течением шизофрении является достаточно перспективным направлением научных исследований.

## Материалы и методы

В исследование было включено 130 пациентов с диагнозом шизофрения (F20 по МКБ 10). Из них 85 (65,4 %) — мужчины. Пациенты были разделены на 2 группы: 1) с терапевтически резистентным (ТР) течением шизофрении и 2) хорошим ответом на антипсихотическую терапию. Выделение пациентов в группу с ТР течением шизофрении осуществлялось согласно следующим критериям:

- После двух курсов антипсихотической терапии (один из которых должен быть проведён антипсихотиком второго поколения) в адекватной дозе, продолжительностью 4–6 недель без должного ответа, в особенности при сохранении психотической симптоматики.
- Наличие стойкой психотической симптоматики, оказывающей влияние на поведение и функционирование пациента.
- Наличие суицидных тенденций, насильственных действий или коморбидного злоупотребления ПАВ.

Из образцов крови была выделена ДНК сорбционным методом при помощи наборов «Амплипрайм» (производитель — ООО «Синтол»). Метод проведения генотипирования: полимеразная цепная реакция в реальном времени (real-time PCR) на амплификаторе Biorad CFX-96. Применялись коммерческие наборы для амплификации полиморфных вариантов *CYP2D6*\*4 (rs3892097), \*10 (rs1065852) (производитель — ООО «Синтол»). Статистическая обработка результатов проводилась в программе SPSS Statistics 21.0. Использовались метод Хи-квадрат, критерий Манна–Уитни ввиду ненормального распределения значений количественных переменных.

## Результаты

После определения носительства полиморфных вариантов *CYP2D6* было получено, что 55,4 % (72 пациента) были гомозиготами CC, а 44,6 % (58 пациентов) были носителями генотипа СТ полиморфного варианта *CYP2D6*\*10, распределение данных аллелей не соответствовало закону Харди–Вайнберга ( $p < 0,05$ ). 66,9 % (87 пациентов) были гомозиготны по аллелю GG, а 33,1 % (43 пациента) носили аллель GA полиморфного варианта *CYP2D6*\*4, что также не соответствовало закону Харди–Вайнберга ( $p < 0,05$ ).

**Анализ ассоциаций полиморфизмов генов *CYP2D6*\*10\*4с данными фармакологического анамнеза.** Анализ ассоциаций полиморфных вариантов на эффективность прошлых курсов антипсихотической терапии.

*CYP2D6*\*10. Во всех трёх группах не было получено отличий между носителями различных аллельных вариантов данного полиморфного варианта и эффективностью всех курсов антипсихотической терапии в анамнезе ( $p > 0,05$ ). Кроме того, не было показано ассоциации носительства данного полиморфного варианта с количеством курсов антипсихотической терапии, отношением количества эффективных курсов антипсихотической терапии к общему количеству курсов ( $p > 0,05$ ).

*CYP2D6*\*4. Не было выявлено ассоциации данного полиморфного варианта и эффективности антипсихотической терапии в анамнезе, количества курсов антипсихотической терапии, отношению количества эффективных курсов антипсихотической терапии к общему количеству курсов во всех группах ( $p > 0,05$ ). Таким образом, данные полиморфного варианта не показали ассоциации с эффективностью антипсихотической терапии в анамнезе, а также общим количеством курсов антипсихотической терапии (в том числе количество эффективных, неэффективных курсов и отношением эффективных курсов к общему числу курсов антипсихотической терапии) ни в одной из трёх групп. Анализ количества межлекарственных взаимодействий и индекса рациональности применения фармакотерапии (MAI) показал, что носители генотипа CC полиморфного варианта *CYP2D6*\*10 в общей группе и группе «Респондеров» имели более низкий индекс рациональности применения терапии при текущем курсе терапии. Носители генотипа GG полиморфного варианта *CYP2D6*\*4 также имели более низкий индекс рациональности применения психофармакотерапии.

### Заключение

Мы получили достаточно противоречивые результаты. Отсутствие ассоциации с эффективностью антипсихотической терапии данных полиморфных вариантов не говорит о полном отсутствии их влияния на ТРШ. Это может быть связано с тем, что причиной ТРШ являются не только фармакогенетические факторы. Анализ межлекарственных взаимодействий и рациональности фармакотерапии не выявил их ассоциации с определённым полиморфным вариантом гена *CYP2D6*. Таким образом, при оценке взаимосвязи генотипа с параметрами эффективности антипсихотической терапии влияние экзогенных факторов было минимизировано.

## Комбинированный подход к антибактериальной терапии острых тонзиллитов у детей

**Сташко Т.В.**

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

### Для цитирования:

Сташко Т.В. Комбинированный подход к антибактериальной терапии острых тонзиллитов у детей // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 36–37. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10017

### Цель

Оценить клиническую эффективность комбинированного использования препарата местного действия доритрицина с коротким курсом парентерального цефазолина в лечении острого тонзиллита (ОТ) у детей школьного возраста.

### Материалы и методы

В исследование включено 60 детей 6–18 лет, госпитализированных в стационар с клиникой ОТ предположительно бактериальной этиологии, из них мальчиков – 29 (48,3 %) и девочек – 31 (51,7 %). Бактериальная этиология ОТ предполагалась на основании клинических (гнойные наложения на миндалинах, лихорадка, отсутствие кашля и катаральных симптомов, регионарный лимфаденит) и лабораторных (нейтрофильный лейкоцитоз  $> 10 \cdot 10^9/\text{л}$ , СРБ  $> 5 \text{ мг/л}$ ) критериев. Определение маркёров первичной Эпштейн–Барр и цитомегаловирусной инфекций позволило исключить у всех наблюдаемых пациентов инфекционный мононуклеоз. Средняя длительность текущего заболевания до включения в исследование составила  $4,2 \pm 2,3$  дня (медиана 4 дня). Все дети в течении 5 дней получали внутримышечно препарат из группы цефалоспоринов 1-го поколения (цефазолин 50 мг/кг трижды в день внутримышечно). Пациенты из группы опыта ( $n = 30$ ) в виде местной терапии получали Доритрицин, согласно инструкции, по 1 таблетке 4 раза в сутки через час после приёма пищи в течении 7 дней. В группе контроля ( $n = 30$ ) применяли полоскание горла раствором фурацилина в разведении 1:5000 трижды в день. Обе группы были сопоставимы по возрасту, тяжести заболевания и срокам начала лечения. Выраженность основных клинических проявлений заболевания (лихорадка, интоксикация, боль в горле, гиперемия ротоглотки, наложения на миндалинах) регистрировалась в баллах от 0 до 3 в зависимости от степени выраженности в мультипараметрической таблице на протяжении 5 дней наблюдения.

### Результаты

До лечения в основной группе детей, средний суммарный балл составил  $17,5 \pm 1,8$  (медиана – 17 [17–19]), в группе сравнения –  $17,5 \pm 2,2$  (медиана – 18 [16–19],  $p > 0,05$ ). На третий день от начала терапии средний суммарный балл выраженности клинических проявлений был достоверно меньше у детей, получавших доритрицин ( $6,8 \pm 3,9$ ; медиана – 6 [4–9]), в сравнении с контрольной группой ( $12,7 \pm 3$ ; медиана – 13 [10,3–15],  $p < 0,01$ ). На пятый день клинические проявления в группе вмешательства практически угасли (суммарный балл  $2,6 \pm 1,6$  медиана – 2,6 [1,8–3], в контрольной группе –  $8 \pm 2,4$ , медиана – 7,5 [6,7–8,5],  $p < 0,001$ ). В группе вмешательства к третьим суткам лечения на боли в горле не жаловались 53,3 % пациентов (в группе сравнения – 6,7 %,  $p < 0,001$ ), наложения на миндалинах отсутствовали у 50 % (против 10 %, соответственно,



$p < 0,01$ ). К пятому дню боли в горле купировались у 83,3 % (в группе сравнения — 43,3 %,  $p < 0,01$ ), наложения на миндалины — у 96,7 и 80 % детей, соответственно ( $p < 0,05$ ). У пациентов в обеих группах не зарегистрировано каких-либо нежелательных явлений и аллергических реакций на фоне проводимой терапии. В течение года после выписки ни у кого из наблюдаемых детей не было выявлено повторных эпизодов тонзиллита или постинфекционных осложнений, характерных для стрептококковой инфекции.

### **Выводы**

Таким образом, в ходе исследования установлено, что пятидневный курс цефазолина в суточной дозе 50 мг/кг является высокоэффективным (96,7 %) для лечения ОТ у детей школьного возраста и имеет низкую потенциальную вероятность (<5 %) поздних клинических рецидивов. А применение препарата доритрицин способствует более быстрому клиническому выздоровлению: сокращению продолжительности боли в горле, гнойных наложений на миндалины и общей тяжести проявлений заболевания.

## **Распространённость полиморфизмов и генотипов изониазид-метаболизирующего фермента NAT2 в Якутии у пациентов, болеющих туберкулёзом**

**Суворова О.А.<sup>1,2</sup>, Кравченко А.Ф.<sup>2</sup>, Валь Н.С.<sup>2</sup>, Краснова Н.М.<sup>3</sup>, Чертовских Я.В.<sup>4</sup>, Рудых З.А.<sup>4</sup>, Иващенко Д.В.<sup>1</sup>, Сычёв Д.А.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва

<sup>2</sup> – ФГАУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>3</sup> – ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия», Якутск

<sup>4</sup> – ФГАУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», Якутск

<sup>5</sup> – Центр персонализированной медицины, ГБУ РС (Я) «Республиканская больница № 3», Якутск

### **Для цитирования:**

Суворова О.А., Кравченко А.Ф., Валь Н.С., Краснова Н.М., Чертовских Я.В., Рудых З.А., Иващенко Д.В., Сычёв Д.А. Распространённость полиморфизмов и генотипов изониазид-метаболизирующего фермента NAT2 в Якутии у пациентов, болеющих туберкулёзом // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 37–39. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10018

### **Введение**

Туберкулёз занимает 2-е место по причинам смертности среди инфекционных заболеваний. Изониазид является одним из наиболее эффективных противотуберкулёзных препаратов, однако обладает выраженными побочными эффектами. В метаболизме данного препарата в организме человека принимает участие N-ацетилтрансфераза 2 типа (NAT2). С помощью определения скорости ацетилирования фермента NAT2 можно оценить риск развития побочных эффектов у пациентов, принимающих изониазид. Фармакогенетические исследования ассоциации полиморфизмов NAT2 с параметрами безопасности терапии, а также их распространённость среди различных этнических групп, необходимы для выбора наиболее эффективного и безопасного курса лечения туберкулёза.

### **Цель**

Установить распространённость полиморфных вариантов гена NAT2 среди якутов и русских, проживающих на территории Республики Саха (Якутия).

### **Материалы и методы**

Были обследованы 104 пациента (50 — якуты, 41 — русские, 13 — представители других этнических групп). От каждого пациента получено 5 мл венозной крови для генотипирования. При помощи ПЦР в реальном вре-

мени проведено генотипирование 6 полиморфных вариантов NAT2: 3 медленных (NAT2\*5, NAT2\*6, NAT2\*7) и 3 быстрых (NAT2\*11, NAT2\*12, NAT2\*13). На данном этапе установлена частота встречаемости данных полиморфизмов среди изученной популяции, а также расчёт соответствия распределению Харди–Вайнберга.

## Результаты

Распространённость полиморфизмов в зависимости от этнической принадлежности представлена в таблице 1. Распределение аллелей всех полиморфизмов NAT2 у якутов соответствовало закону Харди–Вайнберга ( $p > 0,05$ ), в то время как у рассматриваемой группы русских распределение аллелей трёх полиморфизмов (NAT2\*5, NAT2\*11 и NAT2\*12) не согласуется с данным законом ( $p < 0,05$ ). Результаты анализа представлены в таблице 2.

Таблица 1

Частота встречаемости полиморфных вариантов гена NAT2 среди изученной популяции

| Аллель  | Мутация | Фенотип   | Количество (частота %)             |                                       |
|---------|---------|-----------|------------------------------------|---------------------------------------|
|         |         |           | Саха<br>(всего по выборке 50 чел.) | Русские<br>(всего по выборке 41 чел.) |
| NAT2*13 | C282T   | Быстрый   | 26 (52%)                           | 24 (59%)                              |
| NAT2*5  | T341C   | Медленный | 16 (32%)                           | 33 (80%)                              |
| NAT2*11 | C481T   | Быстрый   | 17 (34%)                           | 32 (78%)                              |
| NAT2*6  | G590A   | Медленный | 20 (40%)                           | 20 (49%)                              |
| NAT2*12 | A803G   | Быстрый   | 17 (34%)                           | 34 (83%)                              |
| NAT2*7  | G857A   | Медленный | 8 (16%)                            | 4 (9,8%)                              |

Таблица 2.

Результаты анализа распределения на соответствие закону Харди-Вайнберга полиморфных вариантов гена NAT2 среди изученной популяции

| NAT2*13 C282T |               |       |              | NAT2*6 G590A  |               |       |              |
|---------------|---------------|-------|--------------|---------------|---------------|-------|--------------|
|               | Целая выборка | Саха  | Русские      |               | Целая выборка | Саха  | Русские      |
| $\chi^2$      | 0,88          | 0,69  | 0,29         | $\chi^2$      | 0,57          | 1,06  | 0,03         |
| $p$           | 0,348         | 0,408 | 0,578        | $p$           | 0,450         | 0,304 | 0,861        |
| NAT2*5 T341C  |               |       |              | NAT2*12 A803G |               |       |              |
|               | Целая выборка | Саха  | Русские      |               | Целая выборка | Саха  | Русские      |
| $\chi^2$      | 0,01          | 1,21  | 4,2          | $\chi^2$      | 0,18          | 0,03  | 4,12         |
| $p$           | 0,907         | 0,272 | <b>0,04</b>  | $p$           | 0,673         | 0,858 | <b>0,042</b> |
| NAT2*11 C481T |               |       |              | NAT2*7 G857A  |               |       |              |
|               | Целая выборка | Саха  | Русские      |               | Целая выборка | Саха  | Русские      |
| $\chi^2$      | 1,31          | 0,03  | 6,12         | $\chi^2$      | 0,45          | 0,38  | 0,11         |
| $p$           | 0,251         | 0,858 | <b>0,013</b> | $p$           | 0,500         | 0,539 | 0,743        |

Был проведён статистический анализ значимости различий распространённости 6 типов полиморфизмов среди якутов и русских с помощью программы SPSS Statistics 20, для чего был рассчитан критерий хи-квадрат для категориальных значений. Были выявлены статистически значимые различия распространённости в зависимости от национальности у следующих типов: NAT2\*5 ( $p = 0,000$ ), NAT2\*11 ( $p = 0,000$ ), NAT2\*12 ( $p = 0,000$ ), которые чаще встречаются у якутов, в то время как среди остальных полиморфизмов значимые различия выявлены не были: NAT2\*13 ( $p = 0,533$ ), NAT2\*6 ( $p = 0,401$ ), NAT2\*7 ( $p = 0,381$ ).

## Выводы

В настоящем исследовании впервые изучается распространённость полиморфных вариантов NAT2 среди якутов и русских, проживающих на территории Республики Саха (Якутия). Выявлена разная распространённость полиморфизмов данного гена между якутами и этническими русскими. Следовательно, применение изониазида у якутов будет сопряжено с риском развития нежелательных побочных реакций — среди данной популяции «медленный» генотип ацетилирования NAT2 встречается чаще. Требуется расширять выборку для повышения релевантности результатов.

# Исследование полиморфизмов генов системы цитохрома P-450 и транспортёра ABCB1 у пациентов, страдающих язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

Тарасенко А.В.<sup>1</sup>, Денисенко Н.П.<sup>2</sup>, Сычёв Д.А.<sup>2</sup>, Рыжикова К.А.<sup>2</sup>,  
Созаева Ж.А.<sup>2</sup>, Гришина Е.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет), Москва

<sup>2</sup> – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва

## Для цитирования:

Беридзе Р.М., Грищук А.И., Коваль А.Н. Таргетная терапия рака мочевого пузыря посредством ингибирования сигналинга FGFR3 // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2018. – № 2. – С. 39–40. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10019

## Введение

В настоящее время в развитых странах наблюдается тенденция к снижению распространённости язвенной болезни (ЯБ), однако подбор качественной терапии всё ещё остаётся важной проблемой ввиду повышения устойчивости *H. pylori* к антибиотикотерапии, повсеместного использования нестероидных противовоспалительных препаратов и других факторов [1]. Большинство ингибиторов протонной помпы (ИПП) метаболизируется с помощью ферментов цитохромов CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5, которые кодируются генами, обладающими полиморфизмом, что определяет фармакокинетику, фармакодинамику и эффективность препарата [2]. Наибольшее влияние на концентрацию ИПП в плазме оказывает фермент CYP2C19 [3]. На основании комбинаций полиморфизмов CYP2C19 выделяют несколько фенотипов: нормальные, промежуточные, быстрые и медленные метаболитаторы ИПП [2]. Выявлена зависимость между генотипом пациентов по CYP2C19, фенотипом и эффективностью терапии язвенной болезни, что позволило разработать рекомендации по дозированию препаратов [4]. ИПП являются также субстратами Р-гликопротеина (Р-рр), кодируемого геном ABCB1. Так как Р-рр влияет на абсорбцию и метаболизм препаратов, полиморфизм гена ABCB1 также может влиять на успешность терапии ИПП у пациентов с ЯБ. Обнаружено, что носительство полиморфизма C3435T в гомозиготном варианте влияет на эффективность противоязвенной и антихеликобактерной терапии [1, 5].

## Цель

Определить распространённость полиморфизмов генов CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5, ABCB1 у пациентов с ЯБ, принимающих омепразол.

## Материалы и методы

У 39 пациентов (21 мужчина, 18 женщин, средний возраст 48,2 лет (от 20 до 83 лет)) с ЯБ, принимавших 20 мг омепразола 2 раза в сутки, был произведён забор крови в пробирки с ЭДТА и дальнейшее генотипирование материала с использованием ПЦР в режиме реального времени. Проанализированы аллельные варианты и

генотипы по однонуклеотидным полиморфизмам *CYP2C19\*2* (G681A, rs4244285), *CYP2C19\*3* (G636A, rs4986893), *CYP2C19\*17* (C-806T, rs12248560), *CYP3A4\*22* (C>T intron 6, rs35599367) и *CYP3A5\*3* (A6986G, rs776746) генов системы цитохрома P450, а также rs1045642 (C3435T) и rs4148738 (C>T) гена *ABCB1*.

## Результаты

Обнаруженные частоты аллелей и генотипов соответствовали ожидаемым по уравнению Харди–Вайнберга (*CYP2C19\*2*:  $p = 0,6$ ; *CYP2C19\*17*:  $p = 0,8$ ; *ABCB1* (rs1045642):  $p = 0,06$ ; *ABCB1* (rs4148738):  $p = 0,6$ ; *CYP3A4\*22*:  $p = 0,9$ ; *CYP3A5\*3*:  $p = 0,4$ ), частота генотипов и аллеля *CYP2C19\*3* не соответствовала ожидаемой (таблица).

Распределение генотипов по *CYP2C19*, *CYP3A4*, *CYP3A5* и *ABCB1* у пациентов с ЯБ

| Полиморфизм                     | Генотип |    |    | Частота, % |
|---------------------------------|---------|----|----|------------|
| <i>CYP2C19*2</i> (G681A)        | GG      | GA | AA | 7,7        |
|                                 | 33      | 6  | 0  |            |
| <i>CYP2C19*3</i> (G636A)        | GG      | GA | AA | 0          |
|                                 | 39      | 0  | 0  |            |
| <i>CYP2C19*17</i> (C-806T)      | CC      | CT | TT | 30,8       |
|                                 | 19      | 16 | 4  |            |
| <i>CYP3A4*22</i> (C>T intron 6) | CC      | CT | TT | 2,6        |
|                                 | 37      | 2  | 0  |            |
| <i>CYP3A5*3</i> (A6986G)        | AA      | AG | GG | 88,5       |
|                                 | 0       | 9  | 30 |            |
| <i>ABCB1</i> rs1045642 (C3435T) | CC      | CT | TT | 60,3       |
|                                 | 9       | 13 | 17 |            |
| <i>ABCB1</i> rs4148738 (C>T)    | CC      | CT | TT | 48,7       |
|                                 | 11      | 18 | 10 |            |

## Заключение

Обнаружена высокая частота встречаемости полиморфизмов *CYP2C19\*17*, *CYP3A5\*3*, а также rs1045642 и rs4148738 *ABCB1* среди пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Требуются дальнейшие исследования влияния данных полиморфизмов на эффективность терапии ингибиторами протонной помпы у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

## Литература

1. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet (London, England)*. 2017;10094(390):613–624.
2. Rom n M, et al. Evaluation of the relationship between polymorphisms in *CYP2C19* and the pharmacokinetics of omeprazole, pantoprazole and rabeprazole. *Pharmacogenomics*. 2014;15 (15):1893–1901.
3. Gawro ska-Szklarz B, et al. Effects of *CYP2C19*, *MDR1*, and interleukin 1-B gene variants on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with pantoprazole, amoxicillin, and metronidazole. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2010;66(7):681–687.
4. Swen JJ, et al. Pharmacogenetics: From Bench to Byte— An Update of Guidelines. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011;89(5):662–673.
5. Li M, et al. The effect of *MDR1* C3435T polymorphism on the eradication rate of *H. pylori* infection in PPI-based triple therapy. *Medicine*. 2017;96(13).



# Ассоциации полиморфизмов *ABCB1* 1235C>T и 2677G>T с параметрами безопасности феназепама при синдроме отмены алкоголя

Темирбулатов И.И.<sup>1,2</sup>, Созаева Ж.А.<sup>1</sup>, Пименова Ю.А.<sup>1</sup>, Иващенко Д.В.<sup>1</sup>,  
Гришина Е.А.<sup>1</sup>, Сычёв Д.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва

<sup>2</sup> – ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

## Для цитирования:

Темирбулатов И.И., Созаева Ж.А., Пименова Ю.А., Иващенко Д.В., Гришина Е.А., Сычёв Д.А. Ассоциации полиморфизмов *ABCB1* 1235C>T и 2677G>T с параметрами безопасности феназепама при синдроме отмены алкоголя // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2018. – № 2. – С. 41–42. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10020

## Введение

P-гликопротеин ограничивает адсорбцию ксенобиотиков из просвета кишечника и ограничивает их проникновение через гематотканевые барьеры. Этот белок кодируется геном *ABCB1* или *MDR1* (multidrug resistance gene), который имеет полиморфизмы, влияющие на фармакокинетику препаратов субстратов P-гликопротеина. Отечественный бензодиазепиновый транквилизатор бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (феназепам) – субстрат изофермента *CYP3A4*. Субстраты *CYP3A4* и P-гликопротеина сходны. Следовательно, полиморфизмы гена *ABCB1* могут быть сопряжены с изменением концентрации феназепама в крови и головном мозге, а следовательно – с изменением его переносимости.

## Цель

Изучить ассоциации полиморфизмов 1235C>T и 2677G>T гена *ABCB1* на безопасность феназепама у больных с синдромом отмены алкоголя (СОА).

## Материалы и методы

В исследование было включено 102 пациента с диагнозом неосложнённого СОА (F10.30 по МКБ-10). Все пациенты наблюдались 6 суток, в течение которых принимали феназепам. 38 пациентов дополнительно принимали паглюферал и/или карбамазепин. Для генотипирования с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени у каждого пациента было взято 5 мл венозной крови. Определялось носительство полиморфных вариантов 1235C>T и 2677G>T гена *ABCB1*. В течение наблюдения оценивалась безопасность проводимой терапии при помощи Шкалы оценки нежелательных эффектов UKU. Для анализа полученной информации использовался программный пакет IBMSPSS Statistics 21.0

## Результаты

Было выявлено, что гомозиготы *CC* полиморфизма *ABCB1* 1235C>T, а также гомозиготы *GG* полиморфизма *ABCB1* 2677G>T чаще страдали псевдозапойной формой злоупотребления алкоголем ( $p = 0,014$  и  $p = 0,007$ , соответственно). Гомозиготы *TT* полиморфизма *ABCB1* 1235C>T реже отмечали снижение концентрации внимания ( $p = 0,048$ ), но чаще жаловались на фоточувствительность ( $p = 0,024$ ). Также было выявлено, что у гомозигот *TT* полиморфизма *ABCB1* 2677G>T чаще встречались нарушения аккомодации глаз ( $p = 0,053$ ) и фоточувствительность ( $p = 0,054$ ). Гомозиготное носительство аллели *C* полиморфизма *ABCB1* 1235C>T и аллели *G* полиморфизма *ABCB1* 2677G>T чаще ассоциировалось с наличием любых неблагоприятных побочных реакций ( $p = 0,007$  для обоих генотипов).

## Заключение

Мы не выявили однонаправленных тенденций ухудшения переносимости феназепама в зависимости от генотипа. Тем не менее, выявленные нами статистически значимые ассоциации полиморфизмов 1235C>T

и 2677G>T с некоторыми НПР говорят о том, что наша гипотеза о влиянии полиморфизмов *ABCB1* на фармакокинетику бензодиазепиновых транквилизаторов может быть верна, и подчеркивают необходимость продолжения исследований.

### Финансирование

Данное исследование выполнено в рамках проекта, поддержанного грантом № 18-315-00005 Российского фонда фундаментальных исследований.

# Возможности использования полиморфизмов генов дофаминергического обмена для профилактики поведенческих побочных реакций новых противоэпилептических препаратов

Усольцева А.А.<sup>1</sup>, Дмитренко Д.В.<sup>1</sup>, Зобова С.Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> – Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск

<sup>2</sup> – ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск

### Для цитирования:

Усольцева А.А., Дмитренко Д.В., Зобова С.Н. Возможности использования полиморфизмов генов дофаминергического обмена для профилактики поведенческих побочных реакций новых противоэпилептических препаратов // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 42–43. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10021

### Введение

На фоне приёма современных противоэпилептических препаратов (ПЭП) наиболее часто регистрируются поведенческие нежелательные побочные реакции (НПР), фармакодинамические особенности развития которых на сегодняшний день недостаточно изучены.

Леветирацетам (LEV) является новым ПЭП, эффективным в отношении различных типов припадков и форм эпилепсии при назначении как в монотерапии, так и в политерапии [1, 3]. Он не обладает существенным лекарственным взаимодействием и хорошо переносится большинством пациентов [2, 4]. Вместе с тем, показано, что у более чем 30 % пациентов назначение LEV индуцирует возникновение поведенческих нежелательных побочных реакций (раздражительность, агрессия, ажитация, гнев, тревога, апатия, враждебность и др.) [1]. Именно развитие поведенческих НПР зачастую является причиной отмены данного ПЭП, в связи с чем поиск клинических и генетических предикторов формирования НПР со стороны нервной и психической сфер с позиций персонализированной медицины представляет актуальную задачу.

### Цель

Поиск генетических ассоциаций носительства полиморфных аллельных вариантов, обуславливающих нарушение дофаминергического обмена, с развитием психиатрических нежелательных побочных реакций на фоне приёма противоэпилептических препаратов (леветирацетам).

### Материалы и методы

В исследование включено 180 пациентов, принимающих леветирацетам. Проведён клинический анализ НПР, анализ суточной дозы леветирацетама; терапевтический лекарственный мониторинг концентрации леветирацетама в крови через 2 ч после приёма утренней дозы препарата (высокоэффективная жидкостная

хроматография — масс-спектрометрия, лаборатория Инвитро, ЦНИЛ); анализ НПР; нейропсихологическое тестирование по 5-балльной шкале Лайкерта, шкале импульсивности Барратт (BIS-11), шкале физического самочувствия, настроения и активности, шкале сонливости Эпворта (ESS). Проведено молекулярно-генетическое исследование однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) rs 1800497 гена *DRD2*, rs 4680 гена *COMT*, rs 1611115 гена *DBH* 100 обследуемым. Выделение ДНК из свежей крови проведено в межкафедральной лаборатории медицинской генетики кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО сорбционным методом, используя комплект реагентов для выделения ДНК из клинического материала «ДНК-сорб-В» (Applied Biosistem). Генетическое типирование проводилось методом ПЦР в режиме реального времени с использованием образцов олигонуклеотидных, меченных флуорофором агентов, технология TaqMan. Генотипы были определены в зависимости от наличия или отсутствия продукта амплификации с использованием ДНК-зондов, каждый из которых содержал флуоресцентный знак и супрессоры флуоресценции. Наличие того или иного полиморфизма определено наличием флуоресценции в амплифицированной смеси. Отрицательный контроль был включён в каждом эксперименте, где матрица ДНК для ПЦР была заменена на дистиллированную воду (dH<sub>2</sub>O). ПЦР проводили в усилителе Rotor-Gene 6000 (Corbet Life Science, Австралия).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакетов прикладных программ STATISTICA v. 7.0, Excel, gen-exp.ru.

## Результаты

Молекулярно-генетическое исследование проведено 100 пациентам с эпилепсией, принимающим LEV (37 мужчин и 63 женщины), медиана 27 лет. По форме эпилепсии преобладала генерализованная — 60/100 (60,0 %), фокальная — 28,0 %, неуточнённая — 12,0 %. LEV в монотерапии принимали 49/100 (49 %), в комбинации с другими ПЭП — 51/100 (51 %): с препаратами вальпроевой кислоты — 32/51 (62,8 %), с ламотриджином — 7/51 (13,7 %), с топираматом и карбамазепином — 4/51 (7,48 %), с окскарбазепином и локасамином — 3/51 (5,88 %). Все пациенты были разделены на 2 группы по наличию поведенческих НПР на фоне приема LEV: 1 группа — 25/100 пациентов (25,0 %) с НПР, 2 группа — 75/100 (75 %) без НПР. Пациенты первой группы принимали LEV в суточной дозе — 812,5 [125; 3000] мг/сут, второй группы — 675 [125; 1750] мг/сут ( $p > 0,05$ ). Концентрация LEV в крови у пациентов первой группы — 22,8 мкг/мл, второй — 16,5 мкг/мл ( $p > 0,05$ ). Статистически значимых различий в дозе и концентрации препарата в крови выявлено не было.

Статистически значимые различия в распределении ОНП rs1611115, rs4680 и rs1800497 между двумя группами отсутствуют ( $p > 0,05$ ). У носителей генотипов СТ и ТТ гена *DRD2* были зарегистрированы наиболее высокие значения по шкале импульсивности Барратт (BIS-11), что свидетельствует о предрасположенности к импульсивному поведению ( $70,6 \pm 4,8$ ;  $76,5 \pm 9,7$ ), в то время как люди с генотипом СС имели нормальную тестовую оценку. Статистически значимые различия ОНП гена *DBH* и гена *COMT* с нарушением импульсивности по шкале Барратт (BIS-11) не зарегистрированы ( $p > 0,05$ ).

## Заключение

Дозозависимый эффект развития поведенческих НПР у пациентов, принимающих леветирацетам отсутствует. Выявлена ассоциация расстройства контроля импульсивности с носительством генотипа СТ и ТТ гена *DRD2*.

Исследование на малой выборке больных эпилепсией, принимающих леветирацетам, показало, что полиморфизмы, значимые для импульсивности и агрессии, незначительно определяли развитие поведенческих НПР.

## Литература

1. Helmstaedter C, Mihov Y, Toliat MR, et al. Genetic variation in dopaminergic activity is associated with the risk for psychiatric side effects of levetiracetam. *Epilepsia*. 2013;54(1):36–44. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03603.x
2. Deshpande LS, DeLorenzo RJ. Mechanisms of levetiracetam in the control of status epilepticus and epilepsy. *Front Neurol*. 2014;5(11):1–5. DOI:10.3389/fneur.2014.00011
3. Калинин В.В. Препарат леветирацетам (кеппра) в эпилептологии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2007. — № 3. — С. 74–77.
4. Лебедева А.В., Неменов Д.Г. Возможности применения Кеппры (леветирацетам) при различных неврологических заболеваниях // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2008. — Т. 108. — № 52. — С. 49–57.

# Оценка клиренса ванкомицина у больных хирургического профиля с нарушениями функции почек

Хайтович Е.Д., Морозова Т.Е.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет), Москва

## Для цитирования:

Хайтович Е.Д., Морозова Т.Е. Оценка клиренса ванкомицина у больных хирургического профиля с нарушениями функции почек // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2018. – № 2. – С. 44. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10022

## Цель

Сравнить результаты расчёта клиренса ванкомицина различными методами у больных хирургического профиля с нарушениями функции почек.

## Материалы и методы

В проспективное обсервационное исследование, проведённое на базе Университетской клинической больницы №1 ПМГМУ им. И.М. Сеченова, включён 61 пациент с наличием гнойно-септических осложнений после оперативного вмешательства. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – пациенты с признаками острого почечного повреждения ОПП ( $n = 35$ ; 66,6 %), 2-я – без ОПП ( $n = 26$ ; 33,4 %). Клиренс ванкомицина ( $Cl_{van}$ ) рассчитывали различными методами расчёта: по DeRyke, Pea, Moise-Broder, «ClinCalk», а также по фактическим концентрациям, полученным при проведении терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ). Для этого использовали статистическую программу R 3.4.0.

## Результаты

У больных с ОПП значения  $Cl_{van}$  составили по DeRyke  $40,90 \pm 15,6$  мл/мин, по Pea –  $41,79 \pm 10,3$  мл/мин, по Moise-Broder –  $58,49 \pm 16,6$  мл/мин, по ClinCalk –  $48,53 \pm 22,12$  мл/мин, по данным ТЛМ –  $119,28 \pm 48,31$  мл/мин; у больных без ОПП:  $57,58 \pm 8,11$ ;  $52,45 \pm 5,19$ ;  $76,05 \pm 8,54$ ;  $63,29 \pm 19,28$ ;  $84,37 \pm 27,63$  мл/мин, соответственно. При сравнении полученных значений  $Cl_{van}$  достоверно не различались для методов DeRyke и Pea ( $p = 0,259$ ). Остальные средние значения  $Cl_{van}$  достоверно отличались друг от друга, при этом значения  $Cl_{van}$  были достоверно выше значений по DeRyke ( $p < 0,001$ ), Pea ( $p < 0,001$ ), Moise-Broder ( $p < 0,001$ ), ClinCalk ( $p < 0,001$ ). В группе с ОПП значения относительной ошибки точности расчёта  $Cl_{van}$  по формулам DeRyke, Pea, Moise-Broder, ClinCalk составили 60, 56, 43, 58 %, соответственно; в группе без ОПП значения относительной ошибки точности расчёта  $Cl_{van}$  составили 37, 49, 35, 47 %, соответственно.

## Заключение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о необоснованности применения различных методик расчёта и прогнозирования значений  $Cl_{van}$  на основании расчётных значений клиренса креатинина в группе пациентов с нарушением функции почек.

## Литература

1. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, et al. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with Staphylococcus aureus lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43:925–942.
2. Rodvold KA, Blum RA, Fischer JH, et al. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32:848–852.
3. Pea F, Furlanut M, Negri C, et al. Prospectively validated dosing nomograms for maximizing the pharmacodynamics of vancomycin administered by continuous infusion in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(5):1863–1867.
4. DeRyke CA, Alexander DP. Optimizing vancomycin dosing through pharmacodynamic assessment targeting area under the concentration-time curve/minimum inhibitory concentration. *Hosp Pharm.* 2009;44(9):751–756.
5. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31–41. DOI: 10.1159/000180580



# Антихолинергическая нагрузка и межлекарственные взаимодействия у пациентов пожилого и старческого возраста в амбулаторной психиатрической практике

Шаронова С.С.<sup>1</sup>, Аникин Г.С.<sup>1,2</sup>, Сереброва С.Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>2</sup> – ФГБУ «Поликлиника №3» Управления делами Президента РФ, Москва

## Для цитирования:

Шаронова С.С., Аникин Г.С., Сереброва С.Ю. Антихолинергическая нагрузка и межлекарственные взаимодействия у пациентов пожилого и старческого возраста в амбулаторной психиатрической практике // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 45–46. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10023

## Введение

Назначение большого количества лекарственных препаратов пациентам пожилого и старческого возраста с полиморбидностью — частая ситуация в амбулаторной практике. При многих клинических состояниях назначаются препараты с антихолинергическим эффектом, к которому пациенты данных возрастных групп наиболее чувствительны. У таких пациентов высокая антихолинергическая нагрузка (АХН) ассоциирована с риском развития нежелательных лекарственных реакций, в первую очередь — с риском падений [1] и когнитивных нарушений [2, 3]. В амбулаторной психиатрической практике этот вопрос весьма актуален, так как большой процент психотропных препаратов обладает антихолинергическим потенциалом [4].

## Цель

Целью работы была оценка антихолинергической нагрузки в группе пациентов пожилого и старческого возраста, амбулаторно получавших консультацию психиатра, а также изучение влияния на значение АХН возраста, пола, коморбидных состояний и общего количества принимаемых лекарственных средств. Кроме того, была произведена оценка лекарственных взаимодействий среди назначаемых психотерапевтических препаратов.

## Материалы и методы

Ретроспективно были проанализированы амбулаторные карты 66 пациентов ФГБУ «Поликлиника №3» Управления делами Президента РФ в возрасте от 66 до 93 лет, получавших консультацию психиатра. Для оценки антихолинергической нагрузки использовалась Шкала антихолинергической нагрузки (АСВ) модификации 2012 года, разработанная в рамках Aging Brain Program Центра изучения старения Университета Индианы. Все полученные результаты были разделены на три категории в соответствии с суммарной антихолинергической нагрузкой: нулевая (АХН = 0), низкая (АХН от 1 до 3) и высокая (АХН 3). Для оценки влияния на АХН таких параметров, как возраст, пол, количество принимаемых ЛС, наличие коморбидных состояний использовался точный критерий Фишера, применяемый в анализе таблиц сопряженности для выборок маленьких размеров.

## Результаты

Средний возраст пациентов составил  $80,3 \pm 6,7$  лет, минимальный возраст — 66 лет, максимальный — 93 года. Из 66 пациентов 9 человек (13,6 %) имели высокие значения антихолинергической нагрузки, с минимальным значением 3, максимальным — 7. Среднее значение АХН в этой группе равнялось 4,4. Низкие значения АХН имели 26 (65,2 %) человек, среднее значение 1,46. Нулевое значение АХН имели 14 (21,2 %) пациентов. Среди 485 лекарственных препаратов, взятых из амбулаторных карт, 86 (17,7 %) обладали антихолинергическим потенциалом. Количество назначаемых препаратов варьировалось от 3 до 14, среднее число составило  $7,35 \pm 2,74$ . Более двух препаратов с антихолинергическим эффектом получали 27 пациентов (40,9 %). Данный фактор относится к STOPP-критериям, также ассоциированным с развитием неблагоприятных побочных

реакций [5]. Количество назначаемых препаратов с антихолинергическим эффектом варьировало от 0 до 3, среднее число составило  $1,3 \pm 0,9$ . Среднее значение суммарной антихолинергической нагрузки составило  $2,18 \pm 1,85$  (диапазон от 0 до 7). Точный тест Фишера не показал статистически значимого влияния таких параметров, как возраст и пол пациента, количество принимаемых препаратов, наличие ИБС и артериальной гипертензии на суммарное значение АХН. Так же мы провели анализ потенциальных лекарственных взаимодействий с использованием Drug Interaction Checker сайта Drugs.com. Было обнаружено 238 потенциальных взаимодействий уровня значимости Major (24; 10 %) и Moderate (214; 90 %). Среднее число потенциальных взаимодействий у одного пациента составило 3,5. Стоит отметить, что взаимодействия уровня Major в 58 % случаев наблюдались между психотропными препаратами (фармакокинетический уровень взаимодействия — 35,7 %; фармакодинамический — 64,3 %).

Большинство фармакодинамических взаимодействий между психотропными препаратами группы Major были связаны с риском угнетения центральной нервной системы и удлинением интервала QT. Фармакокинетические взаимодействия были связаны с влиянием препаратов на активность цитохромов системы P450.

### Заключение

В амбулаторной психиатрической практике назначение широко применяемых препаратов пациентам пожилого и старческого возраста часто приводит к существенному увеличению антихолинергической нагрузки ввиду полиморбидности. Мониторинг АХН у пациентов данных групп поможет избежать многих нежелательных лекарственных реакций, связанных с антихолинергическим действием препаратов. Так же необходимо учитывать межлекарственные взаимодействия, так как они связаны с риском угнетения центральной нервной системы и развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий.

### Литература

1. Wilson NM, et al. Associations between drug burden index and falls in older people in residential aged care. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011;59(5):875–880.
2. Fox C, et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011;59(8):1477–1483.
3. Pfistermeister B, et al. Anticholinergic burden and cognitive function in a large German cohort of hospitalized geriatric patients. *PloS One*. 2017;12(2):e0171353.
4. Care AB. Anticholinergic cognitive burden Scale—2012 update // Available on the University of East Anglia Website: [www.uea.ac.uk/documents/3306616/10940915/Anticholinergics/088bb9e6-3ee2-4b75-b8ce-b2d59dc538c2](http://www.uea.ac.uk/documents/3306616/10940915/Anticholinergics/088bb9e6-3ee2-4b75-b8ce-b2d59dc538c2). — 2016.
5. Сычев Д.А., и др. Потенциально не рекомендованные лекарственные средства для пациентов пожилого и старческого возраста: STOPP/START критерии // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2016. — Т. 25. — №. 2. — С. 76–81..

# Применение фармакогенетического тестирования для определения резистентности к клопидогрелу у пациентки после стентирования коронарных артерий

**Барышева В.О., Кетова Г.Г.**

*Клиника ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск*

## Для цитирования:

Барышева В.О., Кетова Г.Г. Случай фармакорезистентной эпилепсии на фоне фокальной кортикальной дисплазии // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 47–48. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10024

## Описание пациента

Пациентка А., 1974 года рождения. Обратилась в Центр Персонализированной медицины по направлению кардиолога, в связи с двумя тромбозами стента коронарных артерий.

Среди близких родственников ранний инфаркт миокарда перенёс отец в 45 лет.

## Диагноз

ИБС. ОИМ 10.2015. Стентирование ПМЖВ 14.10.15.

## Тип вмешательства (лечение до персонализации)

В октябре 2015 г. перенесла ОИМ, в связи с чем было проведено стентирование коронарных артерий (ПМЖВ). После проведения стентирования назначена двойная антиагрегантная терапия: клопидогрел (75 мг) + ацетилсалициловая кислота (100 мг).

На фоне проводимой терапии в течение первого месяца после оперативного вмешательства пациентка перенесла тромбоз стента, затем повторный тромбоз (в ноябре 2015 г.).

## Показания к персонализации

С учётом перенесённых тромбозов стента на фоне проводимой двойной антитромбоцитарной терапии и подозрении на неэффективность применяемых антиагрегантов, пациентка была направлена кардиологом для проведения фармакогенетического тестирования для определения резистентности к клопидогрелу.

## Тип персонализации

Пациентке было проведено фармакогенетическое тестирование для определения резистентности к клопидогрелу. В качестве генетического материала была использована кровь. Получение препарата ДНК из цельной периферической крови с последующим проведением генетических исследований производилось при помощи комплекта реагентов для выделения ДНК «ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА» производства «НПО ДНК-Технология», Россия. Расшифровка необходимых генотипов осуществлялась при помощи детектирующего амплификатора DT-96 («НПО ДНК-Технология», Россия) и комплектов реагентов для определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с метаболизмом клопидогрела методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени; анализа кривых плавления, качественного анализа («НПО ДНК-Технология», Россия). После определения исследуемых генотипов результаты интерпретировались врачом клиническим фармакологом.

Резистентность к клопидогрелу оценивалась по наличию полиморфизмов CYP2C19 \*2 (681 G>A), CYP2C19\*3 (636 G>A), CYP2C19\*17 (-806 C>T).

У пациентки был обнаружен гомозиготный вариант носительства мутантных аллелей CYP2C19 \*2 AA (681 G>A), ассоциированный с резистентностью к клопидогрелу (аллельный вариант \*2/\*2).

По двум другим параметрам пациентка являлась носителем аллелей «дикого» типа в гомозиготном варианте.

### Изменения после персонализации

После замены клопидогрела на тикагрелор пациентка оставалась под наблюдением в течение года после визита в клинику. За время наблюдения тромбозов стента зафиксировано не было.

### Динамика

После выявления у пациентки полиморфных маркёров, связанных с резистентностью к клопидогрелу, в схеме двойной антиагрегантной терапии клопидогрел был заменён на тикагрелор.

### Заключение

В представленном клиническом случае технологии персонализированной медицины оказались крайне полезны и позволили определить вероятную причину рецидивирующих тромбозов стента у пациентки.

## Персонализированный подход к назначению препаратов платины у больной раком молочной железы

**Вострикова М.А.<sup>1</sup>, Казанцева П.В.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> – ФГБОУ ВО «Сибирский Государственный медицинский университет» МЗ РФ, Томск

<sup>2</sup> – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт онкологии (НИИ онкологии), Томск

#### Для цитирования:

Вострикова М.А., Казанцева П.В. Персонализированный подход к назначению препаратов платины у больной раком молочной железы // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 48–49. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10025

### Описание пациента

Больная Г., 38 лет. В декабре 2014 г. обнаружила уплотнение в левой молочной железе. В мае 2015 г. обратилась к онкологу по месту жительства, где был верифицирован рак молочной железы слева. В июне 2015 г. самостоятельно обратилась в НИИ Онкологии ТНИМЦ, где диагноз был подтверждён. *Status localis npi поступления*: молочные железы ассиметричны за счёт деформации контуров левой молочной железы. При пальпации на границе наружных квадрантов левой молочной железы определялось очаговое образование до 6 см в диаметре, плотной консистенции, с нечёткими, бугристыми контурами, смещаемое с тканью молочной железы. Симптом «площадки» положительный. Правая молочная железа однородной консистенции, без очаговых образований. Регионарные лимфоузлы не пальпировались. При исследовании биопсийного материала была обнаружена инвазивная карцинома молочной железы, эстроген и прогестерон позитивна, Her2/Neu отрицательна. Кровь пациентки была исследована на наличие герминальной мутации гена BRCA1, данных за наличие мутации не было получено.

### Тип вмешательства (лечение до персонализации)

До персонализации лечение не проводилось.

### Показания к персонализации

Пациентка Г. была включена в программу по изучению персонализированного подхода в лечении больных раком молочной железы люминальным В типом.



### Тип персонализации

Молекулярно-генетическое исследование опухолевой ткани. Из биопсийного материала была выделена ДНК с последующим проведением микрочипового исследования с помощью микроматрицы высокой плотности (Affymetrix, USA). Было оценено состояние генов TUBB3, Top2 $\alpha$ , TYMS, BRCA1, обнаружена делеция гена BRCA1.

### Изменения после персонализации

На момент выбора схемы неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) не было данных об эффективности препаратов платины в отношении больных РМЖ с делецией гена BRCA1 в опухолевой ткани. Учитывая данные литературы о том, что биологические эффекты герминальной и соматической мутации гена BRCA1 *in vitro* схожи, было принято решение начать лечение с курсов химиотерапии с включением препаратов платины. Пациентка получила 6 курсов НАХТ по схеме СР (циклофосфан 600 мг/м<sup>2</sup> в/в, цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день 21-дневного курса).

### Динамика

После 6 курсов НАХТ была достигнута полная морфологическая регрессия. *Status localis после 6-ти курсов НАХТ*: молочные железы симметричны, при пальпации обе молочные железы однородной консистенции, очаговые образования достоверно не определялись. Регионарные лимфоузлы не пальпировались. После преоперационной химиотерапии 11.12.2015 г. пациентке было выполнено хирургическое лечение в объёме подкожной мастэктомии, аксиллярной лимфодиссекции слева, установки экспандера. *Заключение гистологического исследования операционного материала*: инвазивная карцинома (с учётом биопсии) с лечебным патоморфозом 4-й степени. Неравномерно выраженный фиброз, фиброаденома смешанного строения, кистозное расширение протоков, апокринная аденома с формированием кисты и папиллярных апокриновых структур, очаговый ангиоматоз стромы. 9 лимфатических узлов без метастатического поражения, гиперплазия, гистиоцитоз. В послеоперационном периоде пациентке была рекомендована гормонотерапия на срок 5 лет. На момент последней явки в декабре 2017 г. данных за прогрессирование заболевания не получено.

### Заключение

Применение препаратов платины у больных РМЖ с герминальной мутацией гена BRCA1 получило широкое распространение, чего нельзя сказать о делеции гена BRCA1 в опухолевой ткани. На данный момент не изучена связь данной мутации с эффективностью препаратов платины. Больная Г. — одна из первых пациенток, которой назначили препараты платины на основании наличия соматической мутации BRCA1. Достижение полной морфологической регрессии опухоли показало, что необходимо дальнейшее исследование когорты пациентов с делецией гена BRCA1 в опухолевой ткани при РМЖ. Возможно, выявление соматической мутации гена BRCA1 можно будет выдвинуть на роль предиктора эффективности препаратов платины.

# Случай фармакорезистентной эпилепсии на фоне фокальной кортикальной дисплазии

**Зобова С.Н.<sup>1,2</sup>, Шнайдер Н.А.<sup>3</sup>, Дмитренко Д.В.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> – Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск

<sup>2</sup> – ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск

<sup>3</sup> – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

## Для цитирования:

Зобова С.Н., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. Случай фармакорезистентной эпилепсии на фоне фокальной кортикальной дисплазии // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 50–51. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10026

## Описание пациента

В Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники КрасГМУ (НЦ УК) обратилась больная Р. 13 лет с жалобами (со слов матери) на частые приступы во время сна или в момент пробуждения в виде насильственного смеха или плача с последующим развитием тонико-клонического приступа; приступы с выраженной вегетативной симптоматикой на фоне нарушенного сознания с профузной потливостью, тошнотой и повторной многократной рвотой; приступы в виде замираний с остановкой взора до 30 с; отсутствие речи; выраженные проблемы обучаемости. Из анамнеза — генерализованные тонико-клонические приступы развились в возрасте 2 месяцев.

## Тип вмешательства (лечение до персонализации)

До обращения в НЦ УК проведена МРТ головного мозга (ГМ) с шагом сканирования 4–5 мм, дано заключение о наличии МРТ-признаков врождённого порока развития ГМ, нарушении органогенеза, обширной фокальной кортикальной дисплазии (Тейлоровская дисплазия) в теменно-височных отделах правого полушария. Скрининг на наследственные болезни обмена — без патологии, по данным кариотипирования — кариотип женский, геномных мутаций не выявлено. Наблюдалась с синдромом Веста, получала политерапию антиэпилептическими препаратами (АЭП), включая фенobarбитал, конвулекс, клоназепам, синактен-депо по схеме внутривенно капельно.

## Показания к персонализации

Переносимость политерапии АЭП низкая, эффект после курса синактена-депо кратковременный, со срывом нестойкой ремиссии на последней инфузии препарата. Проводилось эндолюмбальное введение стволовых клеток, осложнённое эпизодом центрального апноэ. В последующие годы пациентка получала политерапию 3 и более АЭП одновременно, отмечалась аггравация приступов при попытках повышения дозировок фенobarбитала, депакина, кеппры. В течение нескольких месяцев до первого обращения в НЦ УК девочка получала в составе политерапии конвулекс по 450 мг 2 раза в день, ламотриджин по 150 мг 2 раза в день, топирамат по 75 мг в сутки. По данным терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ), отмечалась кумуляция вальпроевой кислоты (ВК) до токсического уровня (106 мкг/мл, терапевтический диапазон 50–100 мкг/мл), по УЗИ — вальпроат-индуцированная гепатопатия с гепатомегалией умеренной степени.

Проведено дообследование. По данным видео-ЭЭГ-мониторинга (3 ч), в состоянии пассивного бодрствования и во сне зарегистрирован устойчивый иктальный фокус эпилептиформной активности высокой мощности в лобно-височной области левого полушария с вторичной генерализацией, а также интериктальный фокус эпилептиформной активности высокой мощности в височной области правого полушария ГМ с тенденцией к латерализации по соимённому полушарию. По заключению высокопольной МРТ, выполненной по

эпилептическому протоколу, МР картина фокальной кортикальной дисплазии в правых височной, теменной и затылочной долях, склероза правого гиппокампа (ФКД IIIa типа).

### Тип персонализации

Проведён поиск частых и редких мутаций в гене *MECP2* (экзоны 1–4) методом прямого секвенирования с целью исключения синдрома Ретта (мутации не обнаружены, вариант *N/N*), а также анализ генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушением детоксикации, метаболизма лекарственных препаратов и алкоголя. Выявлено гетерозиготное носительство мутации гена *CYP1A2* (генотип *AC*), компаунд-гетерозиготность по мутантным полиморфным вариантам гена *CYP2C9* (генотип *CYP2C9\*2/CYP2C9\*3*) цитохрома P450 печени. Группа риска замедления метаболизма лекарственных препаратов и пищевых ксенобиотиков с печёночным и преимущественно печёночным путём метаболизма — **высокая**. Диагностирована наследственная комбинированная тромбофилия: гетерозиготное носительство мутации гена *FXIII* фактора XIII (генотип *c.103 G/T*); гомозиготное носительство мутации гена *PAI1* ингибитора активатора плазминогена (генотип *c.-675 4G/4G*); гетерозиготное носительство мутации гена *FGB*, кодирующего фибриноген (генотип *c.-455 G/A*); гетерозиготное носительство мутации гена *ITGA2* интегрин альфа-2 (генотип *c.759 C/T*); компаунд-гетерозиготное носительство мутации гена *MTHFR* метилентетрагидрофолатредуктазы (генотип *c.677 C/T, c.1298 A/C*); гомозиготное носительство мутации гена *MTRR* редуктазы метионинсинтазы (генотип *c.66 G/G*). Пациентка направлена в ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» МЗ РФ (г. Тюмень), где проведена лобно-паритетальная костно-пластическая трепанация черепа, функциональная гемисферэктомия справа. **Клинический диагноз:** **G40.2** симптоматическая фокальная правополушарная эпилепсия с простыми комплексными аутомоторными приступами (псевдо-абсансы), простыми фокальными психо-вегетативными приступами по типу смеха или плача без вторичной генерализации, вторично-генерализованные тонико-клонические припадки (в анамнезе), фармакорезистентная. **Фоновая патология:** обширная фокальная кортикальная дисплазия IIb типа в височной, теменной и затылочной долях правого полушария в сочетании со склерозом правого гиппокампа, состояние после лобнопаритетальной костнопластической трепанации черепа, функциональной гемисферэктомии справа. Спастический тетрапарез 3-й степени слева, 2-й степени справа, грубая задержка психомоторного и речевого развития, умственная отсталость, дизрафический статус. Назначен конвулекс 600 мг/сут (300–300), топамакс 200 мг/сут (100–100), ламиктал 300 мг/сут (150–150).

### Изменения после персонализации

На фоне указанной терапии отмечалась кумуляция ВК и ламотриджина до токсического уровня (уровень ламотриджина составил 11,95 мкг/мл при терапевтическом диапазоне 4–10 мкг/мл), что послужило поводом для изменения схемы дозирования ламотриджина и снижения суточной дозы до 100 мг/сут, суточная доза конвулекса ретард уменьшена до 450 мг (300–150). Ввиду сохранения тенденции к кумуляции ВК через 2–3 ч после утреннего приёма 300 мг конвулекса ретард, ребёнок переведён на трёхкратный приём по 150 мг с сохранением прежней суточной дозы, ламотриджин отменён, после чего уровень пиковой концентрации ВК снизился до 88 мкг/мл (верхняя полоса референсного коридора). В качестве адъювантной терапии продолжен приём топирамата в суточной дозе 200 мг/сут.

### Динамика

Несмотря на низкую переносимость препарата (снижение массы тела, эмоционально-волевые расстройства с дисфорией и нарушением центрального контроля над функциями тазовых органов, дерматопатия), по данным клинической картины и нейрофизиологического обследования со стороны симптоматической эпилепсии, динамика позитивная. Отмечается снижение индекса эпилептиформной активности, ребёнок спокоен, гиперактивности, вскрикиваний, смеха и плача нет. Проведено постепенное снижение дозы топирамата до 100 мг/сут.

### Заключение

Представленный клинический случай является ярким примером персонализированного подхода к проводимой терапии, демонстрирующим важность титрования препарата и молекулярно-генетического тестирования для достижения наилучшего результата в лечении пациента.

# Лекарственно - индуцированный вторичный амилоидоз

Кадысева Э.Р.<sup>1</sup>, Шикалева А.А.<sup>2</sup>, Нигмедзянова А.З.<sup>1</sup>, Кулагина Л.Ю.<sup>1</sup>, Максимов М.Л.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань

<sup>2</sup> – КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

## Для цитирования:

Кадысева Э.Р., Шикалева А.А., Нигмедзянова А.З., Кулагина Л.Ю., Максимов М.Л. Лекарственно-индуцированный вторичный амилоидоз // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 52–53.

DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10027

## Введение

Одними из многочисленных функций врача клинического фармаколога являются контроль проведения фармакотерапии, а также диагностика неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов в лечебно-профилактическом учреждении. На данный момент очень актуальна борьба с полипрагмазией в медицинских учреждениях в условиях реальной клинической практики. Более 40 лет в клинической практике используется амиодарон (Кордарон) – лекарственный препарат из группы производных бензофурана с уникальным спектром фармакологических свойств

## Цель

Цель настоящей работы – клинический разбор развития вторичного амилоидоза на фоне приёма препарата амиодарон.

## Клинический случай

Больной Ш., 65 лет. В октябре 2012 г. появляются жалобы на боли в пояснице, в крестце, ограничение движения в поясничном отделе позвоночника. Выставлен диагноз люмбагия. Назначено сразу 3 препарата НПВС: Диклофенак 5,0 в/м, затем в таблетках, Найз 100 мг 2 раза в день, Вольтарен гель для местного применения. В августе 2013 г. появляются жалобы на нарушение сердечного ритма, после проведения профилактического осмотра направлен к кардиологу. Выставляется диагноз ИБС, желудочковая экстрасистолия с эпизодами тригеминии. Делается первое назначение амиодарона по 1 таблетке 3 раза в день. Появилась импотенция и не понимая её причину, пациент принимал различные средства для лечения эректильной дисфункции, которые вероятно, приводили к усугублению нарушения ритма, по поводу чего он увеличивал дозу амиодарона самостоятельно до 2 таблеток 3 раза в день. В апреле 2018 г. у больного появились жалобы на запоры продолжительностью до 6 дней. Гастроэнтерологом ставится диагноз хронический колит с запорами, дивертикулёз толстого кишечника, рефлюкс-эзофагит. Назначается фармакотерапия – Разо (Рабепразол) 20 мг утром, Викаир (Аира корневища + Висмута субнитрат + Крушины ольховидной кора + Магния карбонат + Натрия гидрокарбонат) 1 таблетка 4 раза в день на стакан воды, Маалокс (Алгелдрат + Магния гидроксид) 1 упаковка 2 раза в день, Сорбит 2 ст. л. на стакан воды. В июле 2018 г. выявляются жалобы на выраженную слабость, пониженное давление, частое сердцебиение, снижение массы тела на 10 кг за 1 месяц, продолжающиеся запоры. В надпочечниках по спиральной РКТ гетерогенная инфильтрация. Выставляется диагноз: аутоиммунный тиреоидит с гипотиреозом. Назначен L-тироксин 50 мкг по 1 таблетке 1 раз в день. В ноябре 2018 г. пациент госпитализируется в стационар с критически низким артериальным давлением, общий белок крови резко снизился до ~30 мг/л за счёт нефротического синдрома (большая потеря белка с мочой без поражения почек, с нормальными показателями креатинина).

## Обсуждение

Биопсия слизистой прямой кишки не подтвердила амилоидоз. Но по результатам биопсии кожи амилоид подтвердился. Приём Амиодарона был прекращён в июле 2018 г., когда артериальное давление достигло критически низких отметок. Выведение Амиодарона после приёма внутрь осуществляется в 2 фазы: начальный период – 4–21 ч, во второй фазе  $T_{1/2}$  – 25–110 дней (в среднем 20–100 дней), через кишечник кумулируется



85–95 % препарата. Есть импотенция, поражение щитовидной железы, есть изменения в лёгких, энцефалопатия с пирамидными симптомами, миопатия. Учитывая побочные реакции лекарственных препаратов, которые пациент получал на протяжении всего периода заболевания, то устанавливается связь между нежелательными побочными реакциями препаратов и полипрагмазией.

#### Литература

1. Клиническая фармакология / под ред. Кукеса В.Г., Сычева Д.А. — 5-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
2. Клиническая фармакология. Общие вопросы клинической фармакологии: практикум: учебное пособие / под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычев, Л.С. Долженкова, В.К. Прозорова. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
3. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / под общ. ред. А.Г. Гилмана. — М.: Практика; 2006.
4. Катцунг Б. Базисная и клиническая фармакология (в 2-х томах). 2-е издание // — М.: Бином, 2009.
5. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепяхина, В.И. Петрова. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
6. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике: мастер-класс: учебник / В. И. Петров. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
7. В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава, С.В. Моисеев Внутренние болезни с основами доказательной медицины и клинической фармакологией: рук. для врачей / под ред. В.С. Моисеев. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.

## Клинический случай гипергомоцистеинемии и рекуррентного депрессивного расстройства

**Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э.**

ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр по Психиатрии и Неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, Санкт-Петербург

#### Для цитирования:

Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э. Клинический случай гипергомоцистеинемии и рекуррентного депрессивного расстройства // Фармакогенетика и фармакогеномика. — 2018. — № 2. — С. 53–54. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10028

#### Описание пациента

Женщина 30 лет страдала рекуррентным депрессивным расстройством. Перенесла несколько депрессивных эпизодов с меланхолической структурой (подавленное настроение, ангедония, сниженный аппетит, диссомнические явления по типу ранних пробуждений) длительностью до 4–5 мес. с не полными ремиссиями.

#### Тип вмешательства (лечение до персонализации)

В виде лечения получала эсциталопрам в дозе 20 мг/сут. Ранее принимала сертралин, дулоксетин в средних терапевтических дозах. Аугментации не применялись.

#### Показания к персонализации

Ответ на терапию антидепрессантами всегда был частичным, оставались резидуальные симптомы в виде ангедонии, инсомнии и анергии. После спортивной травмы по назначению невролога получала курс витаминов группы В, после чего почувствовала значительное улучшение в своём психическом состоянии (были заподозрены расстройства, связанные с метаболизмом витаминов группы В).

#### Тип персонализации

Пациентка была отправлена на биохимический анализ для установления уровня концентраций витаминов В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub>, а также гомоцистеина. По результатам был выявлен пониженный уровень фолиевой кислоты (витамин В<sub>9</sub>) — 4,87 нмоль/л (р. з. 7,0–39,7 нмоль/л), а также повышенный уровень гомоцистеина — 14,30 мкмоль/л (р. з. 5–12 мкмоль/л). После чего пациентка была направлена на генетический анализ, где были выявлены полиморфизмы генов MTHFR(C677T) и MTR(A2756G), вовлечённые в метаболизм гомоцистеина.

### Изменения после персонализации

Была проведена рациональная аугментация эсциталопрама метилфолатом (активной формой фолиевой кислоты) в дозе 400 мг/сут.

### Динамика

После коррекции терапии у пациентки значительно улучшилось самочувствие и редуцировались остаточные симптомы депрессии. Ремиссия была подтверждена Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (4 балла).

### Заключение

С одной стороны, депрессия часто ассоциируется с нарушением метаболизма фолатов. С другой стороны, гипергомоцистеинемия может привести к депрессивным симптомам за счёт снижения синтеза нейромедиаторов. В связи с чем, пациенты с депрессивными расстройствами (особенно терапевтически резистентной депрессией) должны быть исследованы на предмет концентрации гомоцистеина и витаминов В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub>. В случае гомоцистеинемии, связанной с аллелем MTHFR C667T, следует использовать активную форму витамина В<sub>9</sub>, метилфолат.

## Клинический случай: наследственная тромбофилия в молодом возрасте

**Мельничук Е.Ю., Воробьева Н.А., Алексеева А.С.**

*«Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, Архангельск*

### Для цитирования:

Мельничук Е.Ю., Воробьева Н.А., Алексеева А.С. Клинический случай: наследственная тромбофилия в молодом возрасте // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 54–55. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10029

### Описание пациента

20.12.2011 г. пациентка 23 года поступила в хирургическое отделение с отёком левой нижней конечности на уровне стопы и голени, мраморностью кожных покровов левой стопы. *Анамнез жизни:* Врождённая ангиоплазия левой стопы и нижней 1/3 левой голени. Эрозивный антральный гастрит. Дуоденит. Деформация луковичи ДПК. Курение, алкоголь, аллергию отрицает. Масса тела — 155 кг, рост — 167 см. *Семейный анамнез:* случай артериального тромбоза у матери в 51 год.

### Диагноз

Острый окклюзивный флеботромбоз берцовых вен слева. Пристеночный тромбоз варикозного узла левой подколенной вены. Варикозное расширение вен левой ноги. Диагноз поставлен клинически и по данным УЗИ вен левой нижней конечности.

На фоне лечения — отчётливая положительная динамика: полный регресс отёка, нормализация цвета кожных покровов, лизис пристеночного тромба левой подколенной вены. В удовлетворительном состоянии выписана 10.01.2012 г. на амбулаторное лечение у хирурга поликлиники по месту жительства.

### Тип вмешательства (лечение до персонализации)

Прошла курс консервативной терапии: кардиомагнил, курантил, варфарин (по 5 мг в сутки), внутривенное (по 10 000 ЕД 1 раз в сутки) и подкожное (по 5 000 ЕД 4 раза в сутки) введение гепарина, анальгин, компрессионная терапия, проводился подбор дозы варфарина.

**Рекомендации:**

- Кардиомагнил 75 мг — вечером, после еды;
- Варфарин 1+1/2 таб. — 3,75 мг — вечером (19.00) под контролем МНО (целевое 1,8–2,2) в течение 6 мес. Контроль МНО при стабилизации 1 раз в 7 дней — в течении 2 недель, далее 1 раз в месяц;
- Эластическая компрессия нижних конечностей (лечебный трикотаж 2 степени компрессии);
- Омес 20 мг — 1 таб. в течение 1 месяца;
- Флеботоники (детралекс 1 таб. 2 раза в день или антистакс по 2 капсулы 1 раз в день или флебодиа 600 по 1 таб. в сутки) по 3 месяца 2 раза в год;
- УЗИ вен нижней конечности через 3 месяца с консультацией ангиохирурга или флеболога.

**Показания к персонализации**

27.01.2012 г. поступила в стационар с диагнозом:

А) Основной: Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии на фоне пристеночного тромбоза левой подколенной вены.

Б) Осложнения основного: ХСН1 ФК2.

В) Сопутствующие: Врождённая ангиоплазия левой стопы и нижней 1/3 левой голени. Эрозивный антральный гастрит. Дуоденит. Деформация луковицы ДПК.

**Тип персонализации**

Молекулярно-генетическое типирование факторов системы гемостаза.

Обнаружено:

- Гетерозиготное носительство полиморфизма -675 5G/4G в гене PAI-1: 5G/4G.
- Мутация фактора V (FV Лейдена): не обнаружена.
- Мутация 20210G>A в гене протромбина: не обнаружена.
- Полиморфизм -455 G>A в гене  $\beta$ -субъединицы фибриногена: G/G.
- Полиморфизм 677 C>T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR): C/C.
- Полиморфизм 1565T>C в гене GrpIIIa: T/T.

Проведена консультация гемостазиолога.

**Изменения после персонализации**

Рекомендовано:

- варфарин 2+1/4;
- фолиевая кислота 1 таб. 3 раза в сутки;
- кардиомагнил 75 мг;
- магне-В<sub>6</sub> 1 таб. 2 раза в сутки;
- детралекс 2 таб. в сутки;
- антистакс по 2 капсулы 1 раз в день;
- акэластическая компрессия нижних конечностей (лечебный трикотаж 2 степени компрессии).

**Динамика**

На 12.02.2013 г. ПТФБ глубоких вен левой голени, без случаев тромбофилии. МНО в пределах целевого диапазона.

**Заключение**

Персонализация в форме молекулярно-генетического определения полиморфизмов факторов системы гемостаза позволила выявить причину гиперкоагуляции и скорректировать лечение, на фоне которого тромбофилических событий более не было.

# Сроки проведения фармакогенетического тестирования: до или после развития нежелательных побочных реакций?

**Москалева П.В., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф.**

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург

## Для цитирования:

Москалева П.В., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Сроки проведения фармакогенетического тестирования: до или после развития нежелательных побочных реакций? // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 56–58. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10030

## Описание пациента

Клинический случай низкой эффективности и переносимости антипсихотиков у молодой женщины (29 лет) с шизофренией, имеющей фармакогенетический профиль «медленный метаболизатор».

## Тип вмешательства (лечение до персонализации)

Развитие и течение заболевания представлено в табл. 1.

Таблица 1

Анамнестические данные

| Время                                   | Препарат/комбинация                                                     | Эффект |                                             | Нежелательные побочные реакции (НПР)                 |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 2005 г. — первичное обращение           | Флуоксетин (60 мг/сут), фенибут (500 мг/сут)                            | +      | Амбулаторно постоянно препарат НЕ принимала | —                                                    |
| 2008 г.                                 | Рisperидон (2 мг/сут)                                                   | +      |                                             | —                                                    |
| Сентябрь 2009 г.                        | Галоперидол 25 мг/сут, оланзапин 30 мг/сут                              | —      |                                             | —                                                    |
|                                         | Палиперидон 12 мг/сут, галоперидол 10 мг/сут, тригексифенидил 12 мг/сут | +      |                                             | Сведений недостаточно                                |
| 2009–2011 гг.                           | Палиперидон 9 мг/сут                                                    | —      |                                             | Галакторея, нарушен менструальный цикл               |
|                                         | Трифлуоперазин 7,5 мг/сут                                               | —      |                                             | Возбуждение, усиление тревоги                        |
|                                         | Рisperидон 3 мг/сут                                                     | —      |                                             | Обморочные состояния                                 |
|                                         | Кветиапин 600 мг/сут                                                    | —      |                                             | Нарастание психотической симптоматики                |
| 2012 г. — клин. фармаколог              | Сертиндол 16 мг/сут, тригексифенидил 4 мг/сут                           | ±      |                                             | Экстрапирамидный синдром (ЭПС) купирован корректором |
| 2015 г. — роды                          | Арипипразол 30 мг/сут, вальпроевая кислота 1600 мг/сут                  | —      |                                             | Гипертермия, нейтропения, тромбоцитопения            |
| Июнь — декабрь 2015 г. (госпитализация) | Оланзапин 20 мг/сут                                                     | —      |                                             | Инттоксикация                                        |
|                                         | Арипипразол 15 мг/сут                                                   | —      |                                             | Гипертермия                                          |
|                                         | Амисульприд 1200 мг/сут, кломипрамин 150 мг/сут                         | —      |                                             | Нейролептический синдром, гиперпролактинемия         |
|                                         | Венлафоксин 375 мг/сут и сертиндол 12 мг/сут                            | ±      |                                             | Нейролептический синдром                             |
|                                         | Сертиндол 8 мг/сут, венлафоксин 375 мг/сут, бипериден 6 мг/сут          | ±      |                                             | ЭПС, резистентный к корректору                       |



| Время           | Препарат/комбинация                                                                                     | Эффект | Нежелательные побочные реакции (НПР)                                                                    |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2015–2017 гг.   | Миртазапин 45 мг/сут, зипрасидон 160 мг/сут                                                             | —      | Депрессивно-параноидная симптоматика                                                                    |
|                 | Трифлуоперазин 15 мг/сут                                                                                | —      | Нейтропения, лимфоцитоз                                                                                 |
| Январь 2017 г.  | Амитриптилин 37,5 мг/сут, оланзапин 10 мг/сут                                                           | —      | Заторможена, малоактивна, безынициативна, тревожна                                                      |
|                 | Зуклопентиксол 20 мг/сут, кломипрамин 150 мг/сут, тригексифенидил 6 мг/сут                              | —      | Ортостатическая гипотензия, нейролептический синдром                                                    |
| Февраль 2017 г. | Бипериден 6 мг/сут<br>галоперидол 15 мг/сут внутрь и галоперидол-деканат 50 мг внутримышечно однократно | ±      | ЭПС, резистентный к биперидену                                                                          |
| Апрель 2017 г.  | Галоперидол 15 мг/сут, кломипрамин 150 мг/сут                                                           | —      | Антипсихотик-индуцированный нейролептический синдром, пароксизм предсердной тахикардии с ЧСС до 170/мин |
|                 | Флувоксамин 150 мг/сут                                                                                  | —      | Вторичная депрессия                                                                                     |
|                 | Трифлуоперазин 12,5 мг/сут                                                                              | —      | Скованность, тремор                                                                                     |
|                 | Трифлуоперазин 10 мг/сутки, вортиоксетин 10 мг/сут, тригексифенидила 4 мг/сут                           | +      | Снижение настроения, заторможенность в идеомоторной сфере, ЭПС купирован                                |

### Показания к персонализации

Как видно из представленной таблицы подобрать антипсихотический препарат пациентке было крайне сложно, так как даже в случае достижения хотя бы частичного улучшения психического состояния, в клинике сразу же развивались нежелательные побочные реакции (НПР)

### Тип персонализации

Таким образом, спустя 12 лет после дебюта заболевания в связи с повторными НПР было принято решение о фармакогенетическом тестировании. Генотипирование направлено на поиск ОНП в генах белков, имеющих отношение к фармакокинетике и фармакодинамике антипсихотиков и антидепрессантов. По результатам исследования пациентка — гомозиготный носитель CYP2D6\*4 (\*4/\*4) и гетерозиготный носитель CYP2C9\*2 (\*1/\*2). Кроме того, она является гетерозиготным носителем аллели T в гене ABCB1 (rs1128503), кодирующем Р-гликопротеин.

### Изменения после персонализации

Согласно рекомендациям, у медленных метаболизаторов по CYP2D6, принимающих классические, а также ряд атипичных антипсихотиков, отмечается повышение содержания препарата в плазме крови, что требует снижения суточных доз, особенно в случае политерапии шизофрении.

Так, согласно действующей инструкции к применению галоперидола, утвержденной FDA, если известно, что пациент — медленный метаболизатор по CYP2D6, доза должна быть снижена на 50 % от рекомендуемой или выбран другой препарат (например, пимозид, флупентиксол, флуфеназин, кветиапин, оланзапин, клозапин).

Применение у медленных метаболизаторов по CYP2D6 антипсихотиков, метаболизирующихся преимущественно этим изоферментом, даже в средних терапевтических дозах сопровождается повышенной частотой и тяжестью НПР и удлинением сроков госпитализации, что и наблюдалось у пациентки. Для коррекции НПР, в частности экстрапирамидного синдрома, пациентке назначался бипериден. Однако НПР не были купированы и нарастали, что послужило поводом для замены корректора. Это можно объяснить тем, что бипериден (наряду с будипином) является ингибитором фермента CYP2D6, поэтому его применение с антипсихотиками, метаболизирующимися с его участием, у медленных метаболизаторов (у гомозиготных носителей медленных аллелей гена CYP2D6) не снижает, а повышает риск развития НПР. В качестве альтернативных лекарственных средств вместо биперидена в данном случае лучше использовать тригексифенидил, проциклидин, профенамин и борнаприн. Для купирования депрессивной симптоматики назначался вортиоксетин, также первично ме-

таболизирующийся до неактивных метаболитов в печени с участием CYP2D6. У медленных метаболиторов уровень активных метаболитов вортиоксетина в крови в два раза выше, чем у распространенных, поэтому рекомендуемая максимальная суточная доза препарата не должна превышать 10 мг/сут, если назначается монотерапия. В случае политерапии, если одновременно назначаются другие ингибиторы изофермента CYP2D6, суточная доза вортиоксетина должна быть снижена наполовину (до 5 мг/сут).

### Динамика

После проведения фармакогенетического тестирования и персонализированного подхода к терапии состояние пациентки значительно улучшилось. Были снижены дозы и произведены замены в схеме приёма антипсихотиков и подобраны соответствующие препараты для купирования имеющихся НПР.

### Заключение

Приведённый клинический случай демонстрирует важность проведения фармакогенетического тестирования больных, страдающих шизофренией, на старте антипсихотической терапии, поскольку первичная оценка эффекта осуществляется после трёх месяцев лечения, а не в связи с многолетним анамнезом низкой эффективности и плохой переносимости терапии с повторными длительными госпитализациями и развитием НПР, а также снижением качества жизни пациентов.

## Персонализированный подход в терапии у девушки с фокальной эпилепсией (клинический случай)

**Мосягина А.И.<sup>1</sup>, Усольцева А.А.<sup>1</sup>, Дмитренко Д.В.<sup>1</sup>, Зобова С.Н.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> – Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск

<sup>2</sup> – ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск

#### Для цитирования:

Мосягина А.И., Усольцева А.А., Дмитренко Д.В., Зобова С.Н. Персонализированный подход в терапии у девушки с фокальной эпилепсией (клинический случай) // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 58–59.  
DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10031

### Описание пациента

Пациентка *Н.В.*, 28 лет. Обратилась к неврологу-эпилептологу Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники КрасГМУ (НЦ УК) с жалобами на приступы на фоне сохранного или частично изменённого сознания в виде расстройства воспоминаний (по типу феномена «ранее виденного», «ранее слышанного», сноподобных состояний) длительностью до нескольких минут, с тенденцией к серийному течению последние 2–3 недели, приступы с нарушением уровня сознания с автоматизмами (могла перебирать пальцами сахар в сахарнице, потирать нос, губы, лоб, облизывать губы и др.), иногда с ощущением, что кто-то пациентке «сказал сделать это». Кроме того, возникают одиночные приступы с внезапной утратой сознания и падением как с судорогами, так и без судорог, с постприступной ретроградной амнезией, головной болью затылочной локализации, больше слева, сном, приносящим облегчение. Приступы чаще провоцируются несоблюдением режима сна и отдыха, стрессогенными ситуациями. В межприступный период пациентка эмоционально лабильна, повышен уровень тревожности. Ночной сон нарушен за счёт его поверхностного характера, частых и обильных сновидений. Дебют билатеральных тонико-клонических приступов (БТКП) с фокальным дебютом с 14-летнего возраста.

### Тип вмешательства

Принимала финлепсин, без эффекта. В дальнейшем назначен трилептал, на фоне которого достигнуто значительно урежение приступов и уменьшение их тяжести, однако в последующем эффект от терапии стал меньше, продолжалась титрация дозы до 2000 мг/сут с развитием аггравации приступов. Предпринимались попытки политерапии с ламотриджином, вальпроевой кислотой — без эффекта.

По данным видео-ЭЭГ-мониторинга: зарегистрирована межприступная и приступная активность преимущественно в поверхностных стадиях сна, по данным видео-мониторинга зарегистрированы приступы с нарушением, с ороалиментарными и амбулаторными автоматизмами.

МРТ головного мозга по эпилептологической программе со спектроскопией гиппокампов: мелкие участки поствоспалительных изменений в области вершины пирамиды правой височной кости.

*Был выставлен диагноз:* Фокальная (височно-долевая) эпилепсия неуточнённой этиологии с приступами с фокальным началом немоторными (когнитивными, сенсорными), моторными с ороалиментарными, жестовыми и амбулаторными автоматизмами с нарушением сознания, одиночными атоническими и билатеральными тонико-клоническими приступами.

Пациентка переведена на терапию окскарбазепином 1500 мг/сут (600 мг утром + 900 мг вечером) и левитирацетамом 1500 мг/сут (750 мг утром + 750 мг вечером).

### Показания к персонализации

На фоне проводимой дуотерапии, по данным ЭЭГ, положительная динамика, однако развились НПР: левитирацетам-индуцированная агрессия, эмоциональная лабильность, тревожный синдром, вторичная инсомния с нарушением качества ночного сна, окскарбазепин-индуцированная сонливость.

### Тип персонализации

Проведено нейропсихологическое тестирование с использованием аналоговой шкалы Баррат (BIS-11) русскоязычная форма — результат 72 балла, свидетельствующий о склонности к импульсивному поведению, шкалы физического самочувствия, активности и настроение — результат ниже 4,0, свидетельствующий о неблагоприятном состоянии, был зарегистрирован по критерию «активность» и «физическое самочувствие», шкалы сонливости Эпворт (ESS) — 12 баллов, что свидетельствует о выраженной дневной сонливости, шкала госпитальной тревоги и депрессии (HADS): уровень тревожности — 6 баллов, депрессии — 4 балла, что соответствует нормальным показателям.

Выполнено молекулярно-генетическое исследование полиморфизма rs 4244285 гена *CYP2C9\*2*, rs 4986893 гена *CYP2C9\*3* и rs 28399504 гена *CYP2C9\*4* цитохрома P450 — пациентка является нормальным метаболизатором, по результатам исследования полиморфизма rs 1800497 гена *DRD2*, rs 4680 гена *COMT*, rs 1611115 гена *DBH* был определён генотип ТТ полиморфизма rs 1800497 гена *DRD2*, носительство которого, по данным литературы, ассоциировано со склонностью к импульсивному поведению, развитию синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ).

### Изменения после персонализации

После проведённого дообследования было рекомендовано проведение терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) левитирацетама и окскарбазепина с целью дальнейшей коррекции терапии. Назначено лечение: левитирацетам — 1500 мг/сут, окскарбазепин — 900 мг/сут, вимпат — 300 мг/сут.

### Динамика

Использование нейропсихологического тестирования и молекулярно-генетического исследования на этапе коррекции лечения помогло достигнуть контроля над клиническими приступами, положительной ЭЭГ-динамики, устранить НПР.

### Заключение

Представленный клинический случай ярко демонстрирует необходимость персонализированного подхода в назначении терапии у пациентов. Выполнение молекулярно-генетического исследования до назначения терапии снижает вероятность развития НПР, позволяет добиться клинического эффекта в более короткие сроки.

# Клинический случай генетического обследования пациентки психиатрического профиля с артериальной гипертонией

**Пономарева Н.Ю., Митьковский В.Г., Ямпольская Е.Н., Кочетков А.В., Лазарев В.В.**

ФГБУЗ ЦКБВЛ ФМБА России

## Для цитирования:

Пономарева Н.Ю., Митьковский В.Г., Ямпольская Е.Н., Кочетков А.В., Лазарев В.В. Клинический случай генетического обследования пациентки психиатрического профиля с артериальной гипертонией // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 60–61. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10032

## Описание пациента

Пациентка *Н.*, наблюдается у психоневролога с диагнозом — органическое поражение ЦНС. *В анамнезе:* у отца работа была связана с профвредностями; в течение беременности отмечалась малая прибавка массы тела, слабые шевеления плода; родилась в срок, с дефицитом массы тела 2,550 кг, низкой оценкой по Апгар, диспластичным фенотипом, сонливая; росла ослабленной (до года перенесла правостороннюю пневмонию, гастроэнтероколит), с задержкой физического, двигательного, психоэмоционального и речевого развития. *Наблюдается:* у психоневролога (инвалидность оформлена по диагнозу — органическая патология головного мозга резидуального характера, с вегетативной дисфункцией, дисфорией); у кардиолога — с выраженной артериальной гипертензией, тахикардией, аритмией; у гастроэнтеролога — с гастродуоденитом, синдромом раздраженного кишечника; у эндокринолога с гипотиреозом. *При осмотре:* физическое развитие и размеры окружности головы отстают на -3SD; умеренная гиперэкстензия суставов, нарушения моторики (неустойчивая походка, крупные и мелкие движения даются с трудом), тремор рук, слабость коленных суставов (подвывих надколенника). Диспластична (гарголоидный лицевой фенотип), гипомимична, с 20 лет диффузно седеют волосы. IQ низкий, зависима от матери, вялость, расторможенность, навязчивые движения (особенно при волнении, тербит руки, отмечается гипергидроз).

## Тип вмешательства

*Применяемое лечение до персонализации:* гипотензивные, антидепрессанты, нейролептики.

## Показания к персонализации

Необходимость индивидуального подхода в фармакотерапии сочетанной патологии: слабый эффект при проводимом симптоматическом лечении в отношении гипертензии и коррекции поведенческих нарушений, плохая переносимость некоторых лекарств.

## Тип персонализации

*Какой метод использован для персонализации терапии:* Молекулярно-генетическое исследование биоматериала пациентки (кровь с ЭДТА) с применением полимеразной цепной реакции методом RT PCR включало генотипирование по 51 маркеру (однонуклеотидные полиморфизмы генов, которые влияют на эффективность различных препаратов и на скорость метаболизма). Формирование набора однонуклеотидных полиморфизмов, включённых в исследуемую панель, лабораторная диагностика и трактовка выявленных полиморфизмов на основе доказательных данных метаанализов и данных полногеномного поиска ассоциаций GWAS (genome-wide association studies) проводились в Лаборатории молекулярной патологии «ГЕНОМЕД»

## Изменения после персонализации

Из исследованного набора, включающего 51 однонуклеотидный сайт для типирования полиморфизма генов, участвующих в молекулярных механизмах фармакокинетики и фармакодинамики ответа на лекарственные средства, выявлено 22 редких варианта — 6 гомозиготных и 16 гетерозиготных, причём со значимым пато-

логическим эффектом ассоциировано 5, из них 2 — с выраженным токсическим эффектом, с протективным эффектом — 1. С артериальной гипертензией ассоциированы выявленные у пациентки особенности генотипа: гомозиготная делеция (DD) rs4646994 гена ACE, гетерозиготный полиморфизм гена *ADRB1*, *ADRB2*, *AGTR1*, гетерозиготный (AG) полиморфизм гена *CYP11B2*, которые определяют различные механизмы патогенеза и ответа на различные классы антигипертензивных препаратов. Гетерозиготный (CT) полиморфизм гена *CYP2D6* «медленный» аллельный вариант \*4/\*1 определяет снижение активности изофермента цитохром P-450, замедленный метаболизм с накоплением препаратов-субстратов этого фермента с развитием нежелательных лекарственных реакций, что объясняет отмеченные у пациентки в анамнезе неблагоприятные реакции в виде макулопапулезных высыпаний, тремора, нарушения сердечного ритма, поведенческих изменений от заторможенности до ажитации. Генетические особенности пациентки требуют выбора альтернативного препарата с другим метаболизирующим ферментом или снижения дозы до 50 %, а также обязательного учёта сочетанного действия с другими фармпрепаратами (возможна конкуренция с ухудшением детоксицирующего действия). При лечении обследованной пациентки это касается назначения нейролептиков, анксиолитиков (показана замена на трициклические антидепрессанты (циталопрам или сертралин), нормальная биотрансформация которых обусловлена активным вариантом гена *CYP2C9*); сердечно-сосудистых препаратов: бета-блокаторов (метопролол), антиаритмических (флекаинид). Полиморфизм гена *CYP11B2* определяет слабый ответ на диуретики (спиронолактон, фуросемид), а вариант (GG) гена *ADD1* определяет менее значительное снижение артериального давления при приёме гидрохлоротиазидных диуретиков, пациентке показано соблюдение низкосолевой диеты.

### Динамика

*Как изменилось состояние пациента (улучшение, ухудшение, без изменений) после коррекции терапии на основе персонализации?*

Рекомендации по фармакотерапии переданы матери-опекуну недееспособной пациентки для коррекции лечения врачами-специалистами. Со слов матери — психиатр отменил нейролептик анксиолитик Атаракс (гидроксизин) и Эглонил (сульпирид), т. к. оба эти препарата метаболизируются одним изоферментом — цитохром P-450, который у пациентки генетически детерминирован как «медленный» аллельный вариант \*4/\*1 (при генотипировании выявлен гетерозиготный (CT) полиморфизм гена *CYP2D6*), что определяет снижение активности фермента, с накоплением его субстратов и развитием нежелательных лекарственных реакций, особенно при приёме двух препаратов, метаболизируемых этим же ферментом — анксиолитик Атаракс заменён на антидепрессант Циталопрам. За прошедшие 6 мес. ни ухудшения психоневрологического статуса, ни побочных нежелательных реакций не отмечалось. К терапевту и кардиологу, по поводу коррекции гипотензивной терапии с результатами генотипирования пациентка с матерью пока не являлись.

### Заключение

#### *Полезны ли технологии персонализации терапии*

Технологии, несомненно, полезны — при условии комплаентности пациента (или его опекуна); преемственности передачи информации по молекулярно-генетическому обследованию пациента между врачами; коллегиальных взаимоотношений между разными специалистами, которые назначают лечение одному пациенту; обратной связи для оценки результатов обследования и коррекции терапии.

Необходимо наряду с гибким и достаточно широким выбором полиморфизмов для типирования генов, определяющих фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств, активно разрабатывать компьютерные программы и алгоритмы для трактовки полученных результатов в комплексных обследованиях в целях перехода от констатации найденных особенностей к реальному практическому применению, что в настоящее время пока внедрено очень узко (например, расчёт дозы варфарина [www.WarfarinDosing.org](http://www.WarfarinDosing.org)).



# Развитие нежелательных поведенческих реакций у девушки с юношеской миоклонической эпилепсией на фоне приёма леветирацетама (клинический случай)

Усольцева А.А.<sup>1</sup>, Мосягина А.И.<sup>1</sup>, Дмитренко Д.В.<sup>1</sup>, Зобова С.Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> – Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск

<sup>2</sup> – ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск

## Для цитирования:

Усольцева А.А., Мосягина А.И., Дмитренко Д.В., Зобова С.Н. Развитие нежелательных поведенческих реакций у девушки с юношеской миоклонической эпилепсией на фоне приёма леветирацетама (клинический случай) // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2018. – № 2. – С. 62–63. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10033

## Описание пациента

Пациентка Д.Н., 28 лет. Обратилась к неврологу-эпилептологу Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники КрасГМУ (НЦ УК) с жалобами на единичный первично генерализованный тонико-клонический приступ, в анамнезе абсансы, миоклонические приступы в верхних конечностях. Противосудорожные препараты (ПЭП) не принимает. По данным часового мониторинга ЭЭГ: зарегистрирована интериктальная первично-генерализованная эпилептиформная активность высокой мощности, чувствительная к гипоксии, ориентировочной реакции. Фотопароксизмальная активность при РФС и ТФС в широком диапазоне частот.

Был выставлен диагноз: Генетическая генерализованная эпилепсия: юношеская миоклоническая эпилепсия (синдром Герпина–Янца) с генерализованными немоторными приступами: абсансы; моторными приступами: редкие миоклонии верхних конечностей и тонико-клоническими приступами.

## Тип вмешательства

Назначено лечение: вальпроевая кислота — 600 мг/сут.

На фоне проводимой терапии развились нежелательные побочные реакции (НПР): вальпроат-индуцированное ожирение I ст., нарушения менструального цикла по типу опсоменореи, нарушение гемостаза с дёсенными кровотечениями, тромбоцитопения. По результатам терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ), уровень вальпроевой кислоты находился в терапевтическом диапазоне — 66 мкг/мл (50–100 мкг/мл). Учитывая развитие НПР на фоне приёма средне-терапевтических доз и средне-терапевтического уровня препарата в крови, было принято решение о постепенном снижении и дальнейшем прекращении приёма вальпроевой кислоты, с заменой на леветирацетам с постепенной титрацией дозы до 700 мг/сут.

Выполнено молекулярно-генетическое исследование полиморфизма rs 4244285 гена *CYP2C19\*2*, rs 4986893 гена *CYP2C19\*3* и rs 28399504 гена *CYP2C19\*4* цитохрома P450, по результатам которого пациентка является нормальным метаболизатором, на генетические нарушения свёртываемости крови — гомозиготное носительство полиморфизма гена фибриногена бета; гена интегрин альфа-2 (тромбоцитарный рецептор фибриногена); гетерозиготный носитель полиморфизма гена интегрин бета-3 (тромбоцитарный рецептор фибриногена), гена редуктазы метионинсинтазы (MTRR), что может повышает риск осложнений со стороны коагуляционного звена и агрегационной активности тромбоцитов.

## Показания к персонализации

На фоне приёма дуотерапии отмечалось снижение частоты приступов, положительная динамика по данным ЭЭГ. Через 6 мес. от начала приёма леветирацетама пациентка стала отмечать поведенческие НПР: агрессия, раздражительность и плаксивость.

### Тип персонализации

Проведён ТЛМ леветирацетама в крови, препарат находился в терапевтическом диапазоне — 19,43 мкг/мл (10–37 мкг/мл).

Было проведено нейропсихологическое тестирование с использованием аналоговой шкалы Баррат (BIS-11) русскоязычная форма — результат 78 баллов, свидетельствующий о патологической импульсивности; шкалы физического самочувствия, активности и настроения — результат ниже 4,0, свидетельствующий о неблагоприятном состоянии, был зарегистрирован по критерию «активность», шкалы сонливости Эпворт (ESS) — 13 баллов, что свидетельствует о выраженной дневной сонливости.

Проведено генетическое исследование носительства полиморфизма rs 1800497 гена *DRD2*, rs 4680 гена *COMT*, rs 1611115 гена *DBH*. По результатам этого исследования, у пациентки было выявлено носительство генотипа СТ полиморфизма rs 1800497 гена *DRD2*, GG rs 4680 гена *COMT*, СТ rs 1611115 гена *DBH*, носительство которых, по данным литературы, ассоциировано со склонностью к импульсивному и агрессивному поведению, развитию синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ).

### Изменения после персонализации

По результатам дообследования, было принято решение о постепенном снижении дозы и прекращению приёма леветирацетама, добавлению вальпроевой кислоты с постепенной титрацией до 500 мг/сут. Топиромат до 37,5 мг/сут. После смены терапии клинический контроль над приступами не был достигнут, по результатам ЭЭГ-видео мониторинга — отрицательная динамика, НПР — тремор. После отмены леветирацетама отмечала снижение раздражительности, агрессии и плаксивости. Учитывая развитие НПР в анамнезе на фоне приёма вальпроатов, леветирацетама и топирамата и низкую эффективность, произведена постепенная смена терапии на дуотерапию: бриварацетам 50 мг/сут + препараты вальпроевой кислоты 500 мг/сут.

### Динамика

Приступы за время наблюдения на фоне дуотерапии отсутствуют. По данным ЭЭГ видео-мониторинга положительная динамика. Проведён ТЛМ: уровень вальпроевой кислоты находится в средне-терапевтическом диапазоне — 74,7 мкг/мл.

### Заключение

Данный клинический случай демонстрирует нам необходимость персонализированного подхода к назначению терапии. Использование нейропсихологического тестирования и молекулярно-генетического исследования на этапе коррекции лечения помогло подобрать подходящую терапию для пациентки, достигнуть контроля над клиническими приступами, положительной ЭЭГ-динамики, устранить НПР.

# Клинический случай ведения беременной с диагнозом наследственная тромбофилия

**Султангалиева Л.З., Масленников А.В.**

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Уфа

## Для цитирования:

Султангалиева Л.З., Масленников А.В. Клинический случай ведения беременной с диагнозом наследственная тромбофилия // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 64. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10034

## Описание пациента

Пациентка *Н.*, 38 лет. В анамнезе в 2015 г. — неразвивающаяся беременность, далее — бесплодие неясной этиологии, в 2017 г. имела 2 неудачные попытки ЭКО, после 3-й попытки наступила беременность, прервавшаяся на сроке 8 недель — самопроизвольный выкидыш по типу замершей беременности. Гинекологические заболевания: аденомиоз; миома матки малых размеров. Из соматического анамнеза: перенесла ОРВИ. Соматических заболеваний не выявлено. Пациентка обратилась на этапе предгравидарной подготовки.

## Тип вмешательства

Назначение низкомолекулярных гепаринов с этапа предгравидарной подготовки, по результатам тестирования на врождённые тромбофилии.

## Показания к персонализации

Проведённое молекулярно-генетическое исследование выявило у пациентки ряд врождённых тромбофилических дефектов: мутацию в гене фактора V (Лейденская мутация) в гетерозиготном состоянии, гетерозиготное носительство аллелей гена фактора свертывания VII (мутация 10976G>A) и фибриногена (мутация 455 G>A), гена гликопротеина Ia/IIa тромбоцитов (мутация 807 C>T), а также гомозиготный генотип 4G / 4G гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1). У супруга было выявлено гомозиготное носительство гена протромбина (мутация 20210 G>A).

## Тип персонализации

С учётом выявленных врождённых дефектов генов системы гемостаза к стандартной терапии с этапа предгравидарной подготовки добавлен низкомолекулярный гепарин — эноксапарин натрия по 0,2 мл п/к 1 раз в сутки (доза на массу тела пациентки — 49 кг).

## Изменения после персонализации

Зачатие произошло самостоятельно на фоне применения низкомолекулярных гепаринов. В сроке 40 недель произведено плановое кесарево сечение, родился здоровый ребёнок.

## Динамика

Несмотря на проводимую терапию, были угрозы прерывания беременности в сроках 6 и 15 недель. На 18-й неделе, когда масса тела пациентки достигла 51 кг, дозировка клексана была увеличена до 0,4 мл 1 раз в сутки. На доплерометрии на 19-, 22- и 26-й неделях показатели кровотока в системе мать — плацента — плод сохранялись в пределах нормы. Женщина была родоразрешена путём операции кесарева сечения в плановом порядке в сроке 40 недель. Родился мальчик массой 3 400 г ростом 54 см, на 8/9 баллов по шкале В. Апгар. Послеродовый послеоперационный период прошёл без осложнений.

## Заключение

Обследование на наличие наследственной тромбофилии и оценка параметров гемостаза — обязательный компонент у женщин с отягощённым акушерско-гинекологическим анамнезом и беременных с акушерской патологией. Своевременно начатое лечение способствует пролонгированию беременности и успешному исходу — рождению здорового ребёнка.

Под общей редакцией  
БЕЛОУСОВА Д.Ю., ЗЫРЯНОВА С.К., КОЛБИНА А.С.

## Управление клиническими исследованиями



Учебное пособие  
по планированию и проведению  
клинических исследований  
лекарственных средств

Учебное пособие «Управление клиническими исследованиями» описывает методологию эффективного управления проектом по изысканию, разработке и выводу на фармацевтический рынок лекарственных средств, начиная с этапа поиска перспективных химических соединений, проведения доклинических испытаний веществ—кандидатов, клинических исследований лекарств—кандидатов, фармаконадзора, управления данными, анализа полученных данных, составления окончательного отчёта об исследовании, получения регистрационного удостоверения, публикации результатов, заканчивая организацией пострегистрационных исследований безопасности, проведением неинтервенционных и фармакоэпидемиологических исследований, а также процесс обеспечения качества, проведения аудита и инспекций уполномоченных органов здравоохранения, создания стандартных операционных процедур, архивирования документов исследования.

Изложенный материал основывается на современных регулирующих требованиях законодательства Российской Федерации и стран — участниц Евразийского экономического союза. Кропотливая работа авторского коллектива практикующих специалистов по клиническим исследованиям позволила сделать сложные понятия ясными в изложении и простыми для понимания читателем любого уровня опыта и подготовки.

Студентам, мониторам клинических исследований, стремящимся стать проектными менеджерами, и предназначено данное учебное пособие. Также книга будет интересна тем, кто непосредственно участвует в процессе разработки новых лекарственных средств: клиническим проектным менеджерам, специалистам по клиническим исследованиям, фармаконадзору, управлению данными, статистическому анализу, обеспечению качества, медицинским писателям, регистрации, представителям регуляторных и медицинских отделов, работающих в инновационных фармацевтических компаниях и контрактных исследовательских организациях. Представленные материалы будут полезны опытным врачам-исследователям, сотрудникам научно-исследовательских институтов и организаций, участвующих в поиске новых лекарственных веществ, организующих доклинические и клинические испытания, а также служащим уполномоченных органов здравоохранения, регулирующих их проведение.

---

### Приобрести книгу

можно в офисе ООО «Издательство ОКИ»

тел.: +7 (910) 449-22-73

e-mail: [eva88@list.ru](mailto:eva88@list.ru)

---

### Выходные данные

Управление клиническими исследованиями / под общ. ред. Белоусова Д.Ю., Зырянова С.К., Колбина А.С. — 1-е изд. — М.: Буки Веди: Издательство ОКИ, 2017. — 676 с.: ил. ISBN 978-5-4465-1602-5





**Маркет Аксесс 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](mailto:info@marketaccess.ru)

🌐 [www.Market-Access-Solutions.ru](http://www.Market-Access-Solutions.ru)





# Издательство ОКИ

ООО «Издательство ОКИ» выпускает 4 периодических научных специализированных медико-фармацевтических журналов, предназначенных для врачей, провизоров, фармацевтов, специалистов НИИ, преподавателей и студентов медицинских и фармацевтических ВУЗов, организаторов здравоохранения, клинических исследователей, фармакологов, сотрудников фармацевтических компаний, служащих регулирующих органов, членов Комитетов по Этике.

Сайт издательства: [www.izdat-ok.ru](http://www.izdat-ok.ru)



Журнал «Качественная клиническая практика» публикует материалы по планированию и проведению клинических исследований лекарственных средств, фармакоэкономике, фармакоэпидемиологии, биомедицинской этике, фармаконадзору, которые используются в преподавательской работе во многих медицинских ВУЗах.

Сайт журнала: [www.clinvest.ru](http://www.clinvest.ru)



Журнал «Фармакокинетика и Фармакодинамика» освещает фундаментальные и прикладные аспекты доклинических и клинических исследований фармакокинетики, в частности терапевтического лекарственного мониторинга, фармакодинамического и биофармацевтического изучения препаратов, их взаимодействия, оценки их биодоступности и биоэквивалентности.

Сайт журнала: [www.pharmacokinetica.ru](http://www.pharmacokinetica.ru)



Журнал «Фармакогенетика и фармакогеномика» публикует оригинальные статьи о проведённых клинических, клинко-экспериментальных и фундаментальных научных работах, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам персонализированной медицины

Сайт журнала: [www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru](http://www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru)



Журнал «Антибиотики и химиотерапия» освещает проблемы поиска и получения новых антибиотиков, ферментов, биологически активных веществ, а также вопросы экспериментальной химиотерапии бактериальных и вирусных инфекций.

Сайт журнала: [www.antibiotics-chemotherapy.ru](http://www.antibiotics-chemotherapy.ru)

**Тел.: +7 (910) 449-22-73;  
e-mail: [clinvest@mail.ru](mailto:clinvest@mail.ru)**

