

Фармакогенетика и Фармакогеномика



№ 1, 2017



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



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



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



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



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

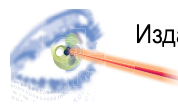
Тел.: +7 (910) 449-22-73;
e-mail: clinvest@mail.ru



Общество фармакогенетики,
фармакокинетики и
персонализированной терапии



Фармакогенетика
Фармакогеномика



Издательство
ОКИ

№ 1, 2017 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

Батурин 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

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

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

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

Клейменова Елена Борисовна д.м.н., 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, зав. кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова г. Москва

Мирзаев Карин Бадавинович к.м.н., ст. науч. сотр. 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», под-
писка +7(916)986-04-65; e-mail: eva88@list.ru; www.lzdat-oki.ru

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

Подписано в печать 01.12.2017 г.
ООО «МЕДИКОЛОП», www.mediacolor.ru

Тираж: 400 экз. Свободная цена.

Учредитель: ООО «Издательство ОКИ»

Отсутствует плата за опубликование рукописей аспирантов

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

Сайты

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

Журналы

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

WEB-порталы

www.HealthEconomics.ru
www.Market-Access-Solutions.ru
www.lzdat-oki.ru
www.фармакогенетика.рф
Центр фармакоэкономических исследований
Market Access Solutions
Издательство ОКИ
Общество фармакогенетики, фармакокинетики
и персонализированной терапии

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Переход к персонализированной медицине —
приоритет научно-технологического развития России
Сычёв Д.А. 3

АКТУАЛЬНЫЕ ОБЗОРЫ

Некоторые молекулярно-генетические механизмы
формирования ожирения и метаболического синдрома
Лифшиц Г.И., Кох Н.В., Киреева В.В.,
Апарцин К.А. 5

Фармакогенетические особенности II фазы
биотрансформации тамоксифена:
систематический обзор
Савельева М.И., Урванцева И.А., Игнатова А.К.,
Панченко Ю.С., Поддубная И.В. 10

Фармакогенетика нового орального антикоагулянта
дабигатрана — роль полиморфизмов *CES1* и *ABCB1*
Сычёв Д.А., Мещеряков Ю.В. 16

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Каскад нежелательных лекарственных реакций
у девочки с юношеской миоклонической эпилепсией
(клинический случай)
Бочанова Е.Н., Шнайдер Н.А., Шилкина О.С.,
Дмитренко Д.В. 21

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Значение полиморфизма гена *MDR1*
для индивидуализации анальгетической терапии
в онкологии
Боброва О.П., Шнайдер Н.А., Сычёв Д.А.,
Петрова М.М. 25

МЕРОПРИЯТИЯ

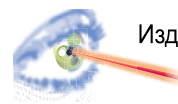
I Российская зимняя Школа молодых учёных и врачей
по фармакогенетике и персонализированной терапии.
13–16 февраля 2018 г., Москва 30



Общество фармакогенетики,
фармакокинетики и
персонализированной терапии



Фармакогенетика
Фармакогеномика



Издательство
ОКИ

№ 1, 2017 г.

Editor-in-chief

Sychev Dmitry Alekseevich — MD, PhD, professor of Russian Academy of Sciences, Head of department of clinical pharmacology and therapy, of Continuing Professional Education, Moscow

Deputy Editor-in-chief

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

Science editor

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

MEMBERS OF EDITORIAL BOARD

Baturin Vladimir Alexandrovich
PhD, professor, Head of department of clinical pharmacology of the Stavropol State Medical University, Stavropol

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

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

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

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

Kleimenova Elena Borisovna
PhD, Head of the office of quality control of medical care, a Multidisciplinary medical center Bank of Russia, prof. of the Department of clinical pharmacology and therapy of FSBEI FPE Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Larionova Valentina Ilinichna
PhD, professor, State budget institution of higher professional education Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation St. Petersburg

Leonova Marina Vasilievna
MD, PhD, professor, Department of Clinical Pharmacology of RNSMU named after N.I. Pirogov, Moscow

Mirzaev Karim Badavievich
PhD, senior research scientist FSBEI FPE Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

PUBLISHING GROUP

Belousov Dmitry — Responsible for this issue; +7 (910) 449-22-73; e-mail: clinvest@mail.ru

Afanasyeva Elena — CEO in LLC «Publishing OKI» subscription; +7 (916) 986-04-65; e-mail: eva88@list.ru; site: www.lzdat-OkI.ru

Zhuk Elena — Design and layout; e-mail: elenazuk70@mail.ru

Signed in print 01.12.2017.

Typography: LLC «MEDIACOLOR», www.mediacolor.ru

Circulation: 400 copies. Free price.

Founder: LLC «Publishing OKI»

Publication of manuscripts is free for post-graduate students

Copyright material does not necessarily reflect the views of the publisher. We take no responsibility for the information contained in promotional materials.

Sites

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

Journals

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

WEB-portals

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

Center of Pharmacoeconomics Research
Market Access Solutions
Publisher OKI
Society of Pharmacogenetics, Pharmacokinetics and Personalized Therapy

CONTENTS

FROM EDITOR

The transition to personalized medicine is the priority of Russia's scientific and technological development

Sychev D.A. 3

CURRENT REVIEW

Some molecular genetic mechanisms of the obesity and metabolic syndrome

Lifshits G.I., Kokh N.V., Kireeva V.V., Apartsin K.A. 5

Pharmacogenetic features of the phase II biotransformation of tamoxifen: a systematic review

Savelyeva M.I., Urvantseva I.A., Ignatova A.K., Panchenko J.S., Poddubnaya I.V. 10

Pharmacogenetics of the new oral anticoagulant dabigatran — the role of CES1 and ABCB1 gene polymorphisms

Sychev D.A., Meshcheriakov I.U.V. 16

CASE REPORT

The cascade of adverse drug reactions in a girl with juvenile myoclonic epilepsy (clinical case)

Bochanova E.N., Shnayder N.A., Shilkina O.S., Dmitrenko D.V. 21

NEW TECHNOLOGIES

The importance of *MDR1* gene polymorphism for the individualization of analgesic therapy in oncology

Bobrova O.P., Shnayder N.A., Sychev D.A., Petrova M.M. 25

EVENTS

Ist Russian winter school of young scientists and physicians on pharmacogenetics and personalized therapy.

February 13–16, 2018, Moscow 30

Переход к персонализированной медицине – приоритет научно-технологического развития России

Сычёв Д.А.

В декабре 2016 г., президентом РФ В.В.Путиным была утверждена Стратегия научно-технологического развития России до 2035 г. В данном документе в разделе «Приоритеты и перспективы научно-технологического развития России» сказано буквально следующее: *«В ближайшие 10–15 лет приоритетами научно-технологического развития Российской Федерации следует считать те направления, которые позволят получить научные и научно-технические результаты и создать технологии, являющиеся основой инновационного развития внутреннего рынка продуктов и услуг, устойчивого положения России на внешнем рынке, и обеспечат: ... переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счёт рационального применения лекарственных препаратов»* [1].

В тоже время из всех технологий персонализированной медицины именно фармакогенетическое тестирование уже активно внедряется в клиническую практику с целью повышения рациональности использования лекарственных средств. Накапливается всё больше данных по ассоциациям полиморфизмов тех или иных генов с особенностями фармакокинетики, профилями эффективности и безопасности лекарственных средств по результатам как зарубежных, так и отечественных исследований, информацию о которых Вы найдете на страницах нашего журнала в обзорных и оригинальных публикациях. При этом в ряде клинических руководств и рекомендаций, фармакогенетическое тестирование уже фигурирует в качестве метода персонализации фармакотерапии, что основано на накопленной доказательной базе эффективности подобного рода подходов.

Так, Международный Консорциум по внедрению фармакогенетики в клиническую практику (CPIC) разработал клинические рекомендации, которые уже сегодня позволяют на основе фармакогенетического тестирования корректировать терапию пациента, избегать осложнений и увеличить эффективность лечения [2]. Существуют рекомендации по коррекции фармакотерапии на основе фармакогенетического тестирования:

- HLA-B (ген единого комплекса гистосовместимости I класса) – безопасность применения абакавира, аллопуринола, фенитоина;
- CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP4F2 (изоферменты цитохрома P450) – антидепрессанты, варфарин, кодеин, фенитоин, ондансетрон, клопидогрел – эффективность и безопасность;
- VKORC1 (витамин К-эпоксидредуктаза) – эффективность и безопасность варфарина;
- SLCO1B1 (транспортный белок OATP1B1) – риск симвастатин-индуцированной миопатии;
- UGT1A1 (УДФ-глюкуронилтрансфераза) – безопасность атазанавира;
- DPYD (дигидропиримидин-дегидрогеназа) – безопасность флюоропиримидинов;
- TPMT (тиопуринметилтрансфераза) – безопасность азатиоприна, меркаптопурина, тiogуанина [2].

Большинство перечисленных лекарственных средств входят в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2017 г., согласно распоряжению Правительства РФ №2885-р от 28.12.2016 г. [3]. Однако сохраняется проблема имплементации фармакогенетического тестирования как технологии персонализированной медицины в реальную клиническую практику. И такие механизмы имплементации начинают активно развиваться в

России благодаря созданию и функционированию Центров персонализированной медицины (Москва, Новосибирск, Челябинск, Якутск и др.), Клиник персонализированной медицины «Клиника «Атлас»), реализации дополнительных профессиональных программ по фармакогенетике (РМАНПО), Школ молодых учёных по фармакогенетике и персонализированной медицины (РМАНПО, Сеченовский университет) и т. д.

Нет сомнений, что данную деятельность необходимо интенсифицировать, что возможно при государственной поддержке, а утверждённая Стратегия вселяет надежду, что такая поддержка будет усилена.

Литература

1. Стратегия научно-технологического развития России до 2035 года утверждена указом президента РФ. URL: <http://sntr-rf.ru/events/strategiya-nauchno-tehnologicheskogo-razvitiya-rossii-do-2035-goda-utverzhdена-ukazom-prezidenta-rf/>
2. PharmGKB. URL: <https://www.pharmgkb.org/guidelines>
3. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2017 год согласно распоряжению Правительства РФ №2885-п от 28.12.2016 г. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71479170/>

Некоторые молекулярно - генетические механизмы формирования ожирения и метаболического синдрома

Лифшиц Г.И.^{1,2}, Кох Н.В.², Киреева В.В.^{1,3}, Апарцин К.А.¹

¹ – Отдел медико-биологических исследований и технологий. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Иркутский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, г. Иркутск

² – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН), г. Новосибирск

³ – Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения больница Иркутского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук, г. Иркутск

Резюме. Обзор посвящён механизмам формирования ожирения как мультидисциплинарной проблеме. Представлены варианты полиморфизма генов – кандидатов избыточной массы тела и ожирения, а также ассоциированных с ней состояний. Рассматриваются генетические механизмы моногенного ожирения, мутации лептин-меланокортиновой системы, механизмы полигенных форм ожирения, полиморфные варианты генов липидного обмена и генов, участвующих в формировании пищевого поведения. Обсуждаются подходы к персонализации практических рекомендаций по профилактике ожирения и метаболического синдрома у пациентов, имеющих генетическую предрасположенность. Обзорно представлены подходы к выбору персонализированной терапии, диеты и физических нагрузок для данной категории пациентов с использованием генетических тестов.

Ключевые слова: метаболический синдром, моногенное ожирение, мутации лептин-меланокортиновой системы, CNVs, полиморфные варианты генов, нарушение пищевого поведения, гиперлипидемия, персонализированная медицина

Some molecular genetic mechanisms of the obesity and metabolic syndrome

Lifshits G.I.^{1,2}, Kokh N.V.², Kireeva V.V.^{1,3}, Apartsin K.A.¹

¹ – Department of biomedical research and technology. Irkutsk Scientific Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Science

² – Institute of chemical biology and fundamental medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (ICBFM SB RAS)

³ – Federal state budgetary institution of health care hospital of the Irkutsk Scientific center of the Siberian branch of the Russian Academy of Sciences

Abstract. The article discusses the relevance of studying the mechanisms of obesity as a multidisciplinary problem. Variants of polymorphism of genes – candidates of excessive body weight and obesity, as well as associated states are described. The mechanisms of monogenic obesity, mutations of leptin – melanocortin system are analyzed. Genetic mechanisms of polygenic forms of obesity, polymorphic variants of lipid exchange genes, polymorphic variants of genes involved in the formation of food behavior, inclination to overeating, snacks, fatty acid metabolism, etc. are discussed. The approaches to personalization of practical recommendations for the prevention of obesity and metabolic syndrome in patients with a genetic predisposition are discussed. Overview of the approaches to choosing a personalized diet and exercise for this category of patients using genetic tests.

Keywords: metabolic syndrome, monogenic obesity, mutations of leptin-melanocortin system, CNVs, polymorphic variants of genes, eating disorders, hyperlipidemia, personalized medicine

Автор, ответственный за переписку:

Лифшиц Галина Израилевна – д.м.н., профессор, заведующая лабораторией персонализированной медицины Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН; e-mail: gl62@mail.ru

В настоящее время ожирение относится к наиболее важным актуальным проблемам здравоохранения. Ожирение стало «глобальной эпидемией», так как за последние десятилетия произошло резкое увеличение количества людей с этой патологией [1–4]. По последним оценкам ВОЗ, на сегодняшний день избыточная масса тела (ИМТ) зарегистрирована у 1,7 млрд человек, приблизительно у 30 % жителей планеты [5–6]. Ожирением страдают 10–25 % европейского населения и почти одна треть жителей США [7–8]. С 1980 г.

ИМТ во всем мире возрос на 0,4–0,5 кг/м² у взрослых. Около 502 млн человек имели ИМТ > 30 кг/м² в 2008 г. Частота ожирения у детей увеличилась с 4,2 % в 1990 г. до 6,7 % в 2010 г. и, возможно, достигнет 9,1 % в 2020 г. [9].

Избыточная масса тела и ожирение не только эстетическая проблема, но и значительный фактор риска атеросклероза и ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и ишемического инсульта, сахарного диабета 2 типа, женского и мужского бес-

плодия [2–4]. Все эти нарушения, к которым рано или поздно приводит ожирение, объединены в понятие метаболический синдром (МС). МС и его компоненты приводят к ухудшению качества жизни, ранней инвалидизации и преждевременной смертности [10–14]. Сравнительный риск развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с МС равен 1,78 в целом и 2,25 — у женщин в сравнении с 1,0 в общей популяции, а риск инфаркта миокарда и инсульта выше в 3 раза по сравнению с пациентами без метаболического синдрома [15].

Наряду с изменением социальных условий, хронической гипералиментацией и недостаточной двигательной активностью, наследственная предрасположенность является значимым фактором формирования ожирения [8]. Моногенные формы обусловлены изолированным генным дефектом, ведущим к высокой пенетрантности ожирения. Эти гены контролируют аппетит на уровне лептин-меланокортиновой системы, поэтому при их повреждении происходит ранняя манифестация тяжёлого ожирения. Полная инактивация 5 генов — *LEP*, *LEPR*, *POMC*, *PCSK1* и *MC4R* сопровождается выраженной гиперфагией и ранним началом выраженного ожирения. На долю таких наследственных вариантов приходится не более 5 % всех случаев ожирения. В мировой литературе описано 14 случаев полного дефицита *LEP*, 13 случаев — *LEPR*, 7 — *POMC*, 3 — *PCSK1* и 20 — *MC4R* [16].

Генетические исследования стремительно внедряются в медицинскую науку. GWAS (Genome-Wide Association Studies) — это путь идентификации болезней человека и генетических расстройств, основанный на разделении генома на сотни, тысячи нуклеотидов, что помогает найти их определённую последовательность, характерную для конкретных наследственных заболеваний [7, 8]. Существует много неспецифических генов-посредников, которые могут быть включены в развитие ожирения и его осложнений. Недавние технологические возможности позволили идентифицировать различные генетические варианты, связанные с ожирением взрослых и детей. Некоторые генетические особенности начинают проявляться при воздействии нерациональной диеты, низкой физической активности [18].

Для полигенных вариантов ожирения характерно: гены-кандидаты, генные соединения и генные ассоциации. Гены, образующие полигенную систему, в отдельности дают слабый эффект, лишь предопределяют тенденцию к избыточному накоплению жировой ткани, а степень проявления зависит от факторов внешней среды [17]. В литературе упоминают более чем о 20 генах-кандидатах (*ACE*, *ADIPOQ*, *ADRB2*, *ADRB3*, *DRD2*, *FTO*, *GNB3*, *HTR2C*, *IL6*, *INS*, *LDLR*, *LEP*, *LEPR*, *LIPE*, *MC4R*, *NR3C1*, *PPARG*, *RETN*, *TNFA*, *UCP1*, *UCP2*, *UCP3*, *VDR*). Первая такая ассоциация у взрослых уточнена в 2007 г. *Frayling T. et al.* — это *FTO* (Fat mass and obesity associated) фактор

полигенного ожирения в Европейской популяции. Найдена высокая ассоциация *FTO* и ожирения, СД 2 типа в Великобритании. Взрослые, гомозиготные по *FTO*-гену (16q12.2), часто имеют ожирение. Такая ассоциация исчезает, если присутствует регулярная физическая нагрузка, эквивалентная 3–4 ч оживлённой прогулки [19, 20].

Описаны и другие локусы — *TMEM18*, *GNPDA2*, *KCTD15*, *NEGR1*, *BDNF*, *ETV5*, *MTCH2*, *SH2B1* [21, 22]. Считают, что для детского ожирения имеют значение *FTO*, *MC4R*, *TMEM18*, *GNPDA2*, *NEGR1*, *KCTD15*, *ETV5*. Находки подтвердили давно известное наблюдение: риск ожирения в 2,5 раза выше, если один из родителей с ожирением, в 10 раз, если оба родителя, по сравнению с тем, если бы родители не имели ожирения [21].

В последние годы было показано, что генетические различия могут быть обусловлены потерей дупликационных сегментов хромосом, называемых *copy number variants* (CNVs) или структурными вариантами. CNVs способствует генетической предрасположенности к ожирению человека. Выпадения в регионе p11.2 на 16 хромосоме описывают у 0,5–0,7 % индивидов с тяжёлым ожирением. Здесь расположено около 30 генов. CNVs находят у полных, но не у худых людей. Аналогичная утрата *ENPP1* гена ингибирует сигнал инсулинового рецептора, что ассоциируется с умеренным и тяжёлым ожирением, СД 2 типа. Ген *TBC1D1* (4p15-p14) отвечает за синтез протеина, который влияет на процессы адипогенеза, сигналы инсулина и использование липидов в скелетной мускулатуре, его потеря сопровождается тяжёлыми семейными формами ожирения у женщин [21].

Действительно, ранее данный синдром рассматривался в контексте приобретённых нарушений обмена веществ и неправильного образа жизни. Пристальное внимание исследователи уделяют изучению молекулярно-генетических факторов метаболического синдрома, поиску генов предрасположенности и анализу ассоциации их полиморфизмов с различными компонентами синдрома. Выявлены этнические особенности предрасположенности к развитию метаболического синдрома, что подтверждает роль генетических факторов. Имеются сообщения об ассоциации метаболического синдрома с полиморфизмом некоторых генов, продукты которых контролируют адипогенез, воспалительный процесс, углеводный и липидный обмен [16, 18].

Мутации генов в сочетании с резистентностью к инсулину неодинаково проявляют себя в различных популяциях в зависимости от пола, возраста, этнической принадлежности их носителей. Гены *PPAR G2*, *KCJ11*, *TCF7L2* и продукты их экспрессии играют важную роль в углеводном гомеостазе. Генетические различия в любом из этих генов могут изменять черты метаболического синдрома. В русской популяции отсутствует ассоциация полиморфного маркера

GlyIOLys гена KCNJ11 с метаболическим синдромом. Полиморфные маркеры Pro12A1a гена PPARG2 и G/T гена TCF7L2 имеют определяющее значение в формировании кластера составляющих метаболического синдрома, носительство генотипа Pro/Pro полиморфного маркера Pro12A1a гена PPARG2 взаимосвязано с основным компонентом синдрома — абдоминальным ожирением; носительство генотипа G/G полиморфного маркера G/T гена TCF7L2 — со снижением чувствительности тканей к инсулину [20]. Атерогенные изменения липидного спектра крови у больных метаболическим синдромом ассоциируются с носительством генотипа G/G полиморфного маркера G/T гена TCF7L2, а также генотипа Pro/Pro полиморфного маркера Pro12A1a гена PPARG2.

Избыточная масса тела у многих людей возникает в силу особенностей пищевого поведения: позднее насыщение, склонность к перееданию, раннее возникновение чувства голода, склонность к частым перекусам и другие. Пищевое насыщение — исчезновение чувства голода после приёма пищи, отказ от дальнейшего приёма пищи. Скорость насыщения зависит как от механических (растяжение, желудка), так и от нейроэндокринных (выделение активных веществ, влияющих на центр насыщения в головном мозге) факторов. Полиморфизм генов, влияющих на эти нейроэндокринные реакции, может приводить к изменению концентрации и активности кодируемых белков, и таким образом влиять на скорость возникновения чувства сытости.

Ген FTO — Fat Mass and Obesity Associated Gene — ген, связанный с жировой массой и ожирением, кодирует фермент, который наиболее активен в гипоталамусе в центре энергетического баланса. Функция гена FTO — регуляция потребления энергии, он также влияет на мышечную массу и подавляет липолиз. Взрослые имеющие генотип T/A и A/A, в среднем, употребляют на 125 и 280 ккал в день больше, соответственно, чем носители протективного генотипа TT [8]. Носительство одного аллеля A гена FTO повышает риск ожирения на 20–30 %, при этом физическая активность снижает его эффект на 27 % [8]. Однонуклеотидный полиморфизм гена FTO 87653T>A ассоциирован с ожирением и связан с риском переедания, т.к. участвует в процессах регуляции потребления калорий и резистентности к лептину (гормон, концентрация которого возрастает во время приёма пищи и используется для контроля чувства насыщения) [19, 20].

Чувство голода регулируется многими факторами: уровнем глюкозы в крови, уровнем лептина и активностью его рецептора, уровнем орексигенных белков (грелина, нейропептида У и др.). Скорость возникновения и выраженность чувства голода зависит как от образа жизни (в том числе характера физической активности), так и от генетической предрасположенности. Минорный аллель 178C>A полиморфного гена

GHRL ассоциирован с ожирением, эффект возникает из-за повышения уровня грелина, формируя раннее чувство голода [21]. Другие полиморфные варианты гена грелина были ассоциированы с отдельными «компонентами» МС: индекс массы тела, окружность талии, систолическое артериальное давление, уровни глюкозы натощак, триглицеридов, холестерина [22].

Определение генетических маркеров, влияющих на липидный обмен, позволяет оценить индивидуальный риск гиперлипидемии (повышения уровня холестерина ЛПВП и ЛПНП, а также триглицеридов), что лежит в основе атеросклероза и ишемической болезни сердца. Помимо общего снижения жиров в рационе, важен также и баланс поступающих в организм жиров: насыщенных, полиненасыщенных, мононенасыщенных, гидрогенизированных. Потребление избыточного количества насыщенных жиров является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а у некоторых людей влияет на появление избыточной массы тела. В качестве оценки подверженности развитию гиперлипидемий, гипертриглицеридемии анализируется носительство полиморфных вариантов генов T-1131C и *365+359C>G ApoA5, G-75A ApoA1, E2/E3/E4 и 526C>T ApoE, C1791G LPL, 300C>T LPR1 [23–25].

Ген FABP2 кодирует белок, который связывает жирные кислоты. Белок FABP2 содержится в эпителии тонкой кишки, где с его помощью осуществляется всасывание жиров. Вариации в гене переносчика жирных кислот через стенку кишечника G2445A FABP2 ассоциированы с ожирением, дислипидемией, нарушениями углеводного обмена, МС, влияют на активность белка, что отражается потерей массы тела на низкожировых диетах [26–28]. Носители варианта Thr54 в среднем имеют более высокий ИМТ, чаще имеют абдоминальное ожирение и более высокий уровень лептина. Лица с гомозиготным вариантом 54Thr/Thr имеют более высокий уровень триглицеридов после приёма пищи и 14–18-углеродных жирных кислот по сравнению с 54Ala/Ala [26].

Среди рекомендаций для профилактики сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и МС, актуальной для носителей редких аллельных вариантов риска генов FABP и FADS2, будет повышение в рационе продуктов, содержащих Омега-3 жирные кислоты: рыбий жир, льняное масло [27].

Полиморфизм в гене PPAR — нуклеотидная замена C>G (rs1801282), которая приводит к аминокислотной замене в 12 положении белка (Pro12Ala), связан с ростом адипоцитов и инсулинорезистентностью при диете с высоким содержанием жира. Минорный аллель полиморфизма C34G гена PPARG является протективным, носители этого аллельного варианта менее склонны к запасанию липидов в адипоцитах. Носители мажорного аллеля склонны к избыточной массе тела, им рекомендовано повышать в рационе мононенасыщенные жиры (МНЖК), которые будут иметь вклад в снижении массы у таких пациентов.

Среди распространённых рекомендаций для носителей редкого аллельного варианта полиморфизма C34G гена *PPARG* в качестве профилактики ожирения рекомендуют разгрузочные дни [9, 28].

Бета-адренорецепторы 2 типа присутствуют на мембранах клеток гладкой мускулатуры (бронхиол, артерий, скелетных мышц) и в жировых клетках. Участвуют в мобилизации жира из жировых клеток для производства энергии в ответ на гормоны (адреналин, норадреналин), в скелетных мышцах и печени стимулируют гликогенолиз для восполнения энергетических потребностей. Аминокислотная замена Gln27Glu в гене *ADRB2* приводит к устойчивости рецептора к агонистам, что сопровождается гипертриглицеридемией, ожирением. Предположительно аллель Glu27 ассоциирован с повышенным риском ожирения, при диете с высоким содержанием углеводов. Носительство варианта Glu27 приводит к снижению потери массы тела на фоне физических нагрузок по сравнению с носителями генотипа Gln27/Gln27 [29, 30].

Стимуляция бета-3-адренергических рецепторов приводит к усилению липолиза. У носителей варианта 191C (Arg64) гена *ADRB3* снижен уровень липолиза в жировой ткани; этот вариант ассоциирован с висцеральным типом ожирения. В некоторых исследованиях показано, что носители мутации Arg64 с ожирением лучше снижали массу тела на фоне высокоинтенсивной физической нагрузки, чем носители варианта Trp64. Риск ожирения среди носителей *ADRB3* варианта Arg64 может быть снижен уровнем физической активности высокой интенсивности [30].

Заключение

Чем более выражено ожирение, тем сложнее борьба с лишней массой тела и его осложнениями. Когда же надо действовать? Несомненно, появление избыточной массы тела требует анализа его причин, в том числе и генетических, составления программы реабилитации такого пациента. Первостепенное значение должно быть уделено персональным особенностям питания и двигательной активности [25]. Индивидуальная вариативность генетического компонента в качестве причины избыточной массы колеблется от 40 до 70 % [29, 30]. Устойчивая связь избыточной массы

с резистентностью к инсулину, дислипидемией находятся в глубине этиопатогенетических механизмов формирования МС [29].

В качестве профилактики ожирения и МС рекомендуется грудное вскармливание на первом году жизни, рациональный выбор продуктов питания и обязательная физическая нагрузка. Для более чёткого формирования групп высокого риска в будущем рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования с прицельным контролем наиболее часто встречающихся в популяции аллелей генов, предрасполагающих к развитию МС [25]. Приведённое описание полиморфизма генов, участвующих в липидном обмене, и генов регуляции пищевого поведения в совокупности с имеющимися практическими клиническими рекомендациями, направленными на модифицирование вклада генетических факторов, может использоваться в качестве инструмента при выборе тактики снижения массы тела. Контроль нутриентов в рационе, вредных или полезных с точки зрения генетической обусловленности — один из подходов снижения массы для профилактики и лечения МС.

Молекулярно-генетический тест может являться вспомогательным исследованием при необходимости назначения медикаментозной терапии ожирения. Если пациенту по результатам приёма могут быть назначены как сибутрамин, так и орлистат, можно ориентироваться на результаты генетического анализа: при наличии генетических маркеров, связанных с нарушением пищевого поведения, можно отдать предпочтение сибутрамину (при отсутствии противопоказаний), а при наличии склонности к усиленному всасыванию жиров в кишечнике можно выбрать орлистат. Диетолог может дать пациенту много различных рекомендаций. Нутригенетический тест позволяет оптимизировать список рекомендаций с учётом генетических, а, следовательно, и физиологических особенностей организма каждого пациента.

Подход, основанный на изучении особенностей индивидуальных генетических и метаболических профилей пациентов с абдоминальным ожирением, также актуален для раннего выявления и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний — основной проблемы современной кардиологии [31].

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д. Масса тела у мужчин и женщин (результаты обследования российской, национальной, представительной выборки населения). Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2008; 7: 60–63.
2. Eckel R.H., York D. A., Rossner S. et al. Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: executive summary. *Circulation*. 2004; 110 (18): 2968–2975.
3. Heitmann B.L., Koplan J., Lissner L. Childhood obesity: successes and failures of preventive interventions. *Nutr. Rev.* 2009; 67 (1): 89–93.
4. Towfighi A., Zheng L., Oviagele B. Weight of the obesity epidemic: rising stroke rates among middle-aged women in the United States. *Stroke*. 2010; 41 (7): 1371–1375.

5. Сорвачева Т.Н., Петеркова В.А., Титова И.Н. и др. Ожирение у подростков. Альтернативные подходы диетотерапии. Лечащий врач. 2006; 4: 50–54.
6. Логачева О.С. Особенности сосудистого ремоделирования у детей с избыточной массой тела: автореф. дис... канд. мед. наук. М.: 2010.
7. Pi-Sunyer F.X. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. *Obes. Res.* 2002; 10 (2): 97–104.
8. Speakman J.R. Obesity: the integrated roles of environment and genetics. *J. Nutr.* 2004; 134 (8): 2090–2105.
9. Choquet H., Meyre D. Molecular Basis of Obesity: Current Status and Future Prospects. *Curr. Genomics*. 2011; 12 (3): 154–168.
10. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. 2002; 92.

11. *Ройтберг Г.Е.* Метаболический синдром. М.: МЕДпресс-информ, 2007; 224. Roitberg G.E. Metabolic syndrome. M: MEDpress-Inform, 2007; 224.
12. *Синицын П.А., Щербак М.Ю., Ларионова В.И.* и др. Метаболический синдром у детей. Педиатрия. 2008; 87 (5): 124–126.
13. *Чибисов С.М., Рапопорт С.И., Колесников Д.Б.* и др. Метаболический синдром: больше вопросов, чем ответов. Клиническая медицина. 2008; 6: 30–34.
14. *Ровда Ю.И., Миняйлова Н.Н., Сундукова Е.Л.* Толщина эпикардального жира как маркер висцерального жировоголожения и ранних кардиоваскулярных осложнений ожирения у детей и подростков. Педиатрия. 2010; 89 (5): 51–56.
15. *Кузьмина-Крутицкая С.Р.* Метаболический синдром у женщин: авт. дис...канд. мед. наук. СПб.: 2011.
16. *Farooq S., Orahilly S.* Genetics of obesity in humans. Endocrin. Reviews. 2006; 27 (7): 710–718.
17. *Романцева Т. И.* Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины. Ожирение и метаболизм. 2011; 1: 5–19.
18. *Бирюкова Е.В.* Молекулярно-генетические, гормонально-метаболические и клинические аспекты метаболического синдрома: авт. дис... докт. мед. наук. М.: 2009.
19. *Loos R.J., Yeo G.S.* The bigger picture of FTO: the first GWAS-identified obesity gene. Nat Rev Endocrinol. 2014; 10 (1): 51–61.
20. *Tung C.L., Gulati P., Liu C.-H.* et al. FTO is necessary for the induction of leptin resistance by high-fat feeding. Mol Metab. 2015; 4 (4): 287–298.
21. *Imaizumi T., Ando M., Nakatochi M.* et al. Effect of dietary energy and polymorphisms in BRAP and GHRL on obesity and metabolic traits. Obes Res Clin Pract. 2016.
22. *You Y., Yu Y., Wu Y.* et al. Association Study between Ghrelin Gene Polymorphism and Metabolic Syndrome in a Han Chinese Population. Clin Lab. 2017; 63 (1): 175–181.
23. *Bu G.* Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. Nat Rev Neurosci. 2009; 10 (5): 333–344.
24. *Smith C.E., Tucker K.L., Lai C.-Q., Parnell L.D.* et al. Apolipoprotein A5 and lipoprotein lipase interact to modulate anthropometric measures in Hispanics of Caribbean origin. Obesity (Silver Spring). 2010; 18 (2): 327–332.
25. *Кох Н.В., Лифшиц Г.И., Воронина Е.Н.* Возможности анализа полиморфизма генов липидного обмена для выявления факторов риска атеросклероза. Российский кардиологический журнал. 2014; (10): 53–57.
26. *Esteves A., Knoll-Gellida A., Canclini L.* et al. Fatty acid-binding proteins have the potential to channel dietary fatty acids into enterocyte nuclei. J Lipid Res. 2015; 57 (2).
27. *Liu P., Yu D., Jin X.* et al. The association between the FABP2 Ala54Thr variant and the risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis based on 11 case-control studies. Int J. Clin Exp Med. 2015; 8 (4): 5422–5429.
28. *Khattab S.A., Abo-Elmatty D.M., Ghattas M.H.* et al. Intestinal fatty acid binding protein Ala54Thr polymorphism is associated with peripheral atherosclerosis combined with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes. 2016.
29. *Berna G., Oliveras-Lopez M.J., Jurado-Ruiz E.* et al. Nutrigenetics and nutrigenomics insights into diabetes etiopathogenesis. Nutrients. 2014; 6 (11): 5338–5369.
30. *Neeha V.S., Kint P.* Nutrigenomics research: a review. J Food Sci Technol. 2013; 50 (3): 415–428.
31. *Куреева В.В., Кох Н.В., Лифшиц Г.И., Апарцин К.А.* Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты. Российский кардиологический журнал. 2014; (10): 64–68.

Фармакогенетические особенности II фазы биотрансформации тамоксифена: систематический обзор

Савельева М.И.¹, Урванцева И.А.², Игнатова А.К.²,
Панченко Ю.С.², Поддубная И.В.¹

¹ – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, г. Москва

² – ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, г. Москва

Резюме. Рак молочной железы – одна из ведущих причин смертности у женщин, поэтому эндокринное лечение имеет большую терапевтическую ценность у пациентов с эстроген-положительными опухолями. Тамоксифен, обладающий антиэстрогенной активностью, широко метаболизируется у пациентов с образованием активных соединений, имеющих изменённую аффинность к рецепторам эстрогена. Кроме того, для его активных метаболитов характерен частичный эстрогенный эффект на эндометрий, что приводит к развитию гиперпластических процессов. Межличностная и межэтническая изменчивость фармакокинетики и фармакодинамики тамоксифена является причиной разнообразия терапевтического ответа, показателей смертности и выживаемости. Роль ферментов метаболизма тамоксифена I фазы активно изучается, но большинство исследователей сходятся во мнении, что ферменты I фазы и их метаболиты лишь частично объясняют механизмы патологического ответа пациентов на терапию тамоксифеном. Поэтому в данной статье основное внимание будет уделено сульфотрансферазам (SULT) и глюкуронилтрансферазам (UGT) – ферментам метаболизма тамоксифена II фазы, семейства которых будут определены, а также клиническому полиморфизму генов этих ферментов (*SULT1A*2*, *SULT1A2*2*, *SULT1A2*3*, *UGT-48Val*, *UGT2B7-268Tyr*, *UGT2B15-523Thr*).

Ключевые слова: тамоксифен, *SULT1A2*, *SULT1A1*, *UGT1A4*, *UGT2B7*, *UGT2B15*, рак молочной железы, фармакогеномика, фармакогенетика

Pharmacogenetic features of the phase II biotransformation of tamoxifen: a systematic review

Savelyeva M.I.¹, Urvantseva I.A.², Ignatova A.K.², Panchenko J.S.², Poddubnaya I.V.¹

¹ – The Sechenov' First State Medical University, Moscow, Russia

² – Russian Medical Academy of Postgraduate Study, Moscow, Russia

Abstract. Breast cancer remains one of the first leading causes of death in women, and currently endocrine treatment is of major therapeutic value in patients with estrogen-receptor positive tumors. The antiestrogen tamoxifen is extensively metabolized in patients to form a series of compounds with altered affinity for estrogen receptors (ERs), the primary target of this drug. Furthermore, these metabolites exhibit a range of partial agonist activity for ER in endometrium, which can lead to hyperplastic processes. Interindividual and interethnic variability of tamoxifen pharmacokinetics and pharmacodynamics is the cause of a variety of therapeutic response, mortality and survival rates. The role of enzymes for metabolism of tamoxifen I phase is actively being studied, but most researchers agree that the enzymes of the phase I and their metabolites only partially explain the mechanisms of the pathological response of patients to tamoxifen therapy. This article will focus on the sulfotransferases (SULT) and glucuronosyltransferases (UGT) – enzymes of the phase II metabolism of tamoxifen, whose family will be determined and also the clinically relevant polymorphism of the genes of these enzymes (*SULT1A*2*, *SULT1A2*2*, *SULT1A2*3*, *UGT-48Val*, *UGT2B7-268Tyr*, *UGT2B15-523Thr*).

Keywords: tamoxifen, *SULT1A1*, *UGT1A4*, *UGT2B7*, *UGT2B15*, breast cancer, pharmacogenetics, pharmacogenomics

Автор, ответственный за переписку:

Савельева Марина Ивановна – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; e-mail: marinasavelyeva@mail.ru

Введение

Эндокринная терапия — наиболее распространённое лечение эстроген-позитивного (ER+) рака молочной железы (РМЖ) — используется уже более века [1]. Группа селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (SERM), к которым относится и тамоксифен (ТАМ), одно из основных и перспективных направлений этой линии терапии. Несмотря на наличие альтернативных методов лечения, ТАМ

остаётся экономически наиболее выгодным вариантом эндокринной терапии при любой стадии ER+ РМЖ [2]. Однако клинический ответ на лечение ТАМ остаётся весьма изменчивым: у 30–50 % пациентов он не достигает ожидаемого эффекта. Также лечение этим препаратом у пациентов в постменопаузе с ER+ РМЖ коррелирует с повышенным риском гиперпластических процессов эндометрия, таких как полипы и аденокарциномы [3]. Поэтому в последние 20 лет внимание научной общественности было сосредото-

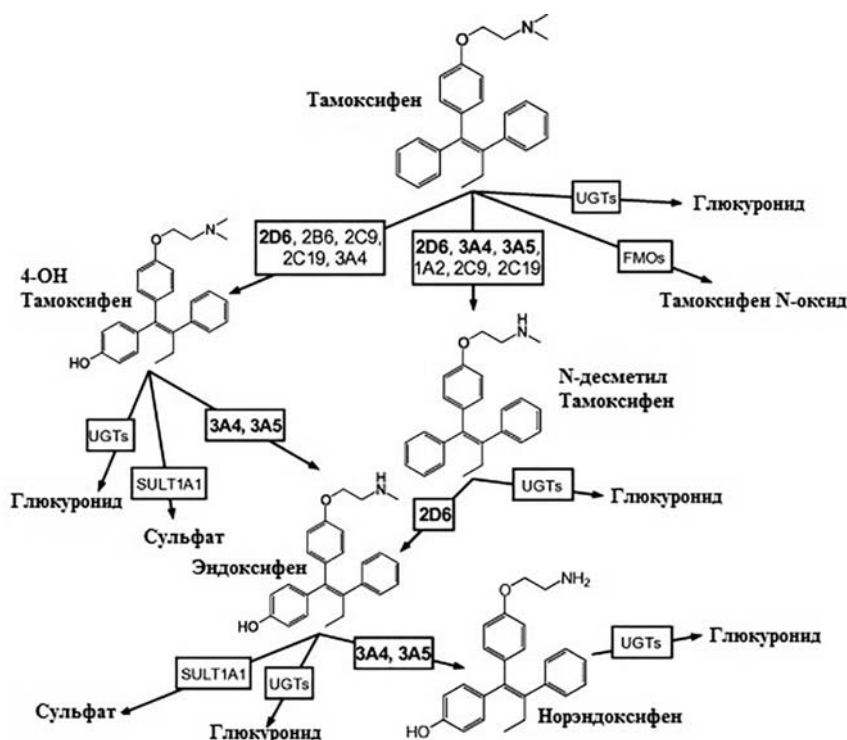


Рис. 1. Схема II фазы метаболизма тамоксифена [9]:
SULT – ферменты группы сульфотрансферазы; UGT – ферменты группы глюкуронилтрансферазы

чено именно на понимании механизмов патологического ответа эндометрия матки на терапию ТАМ. Скорее всего, это связано с его явным избирательным агонистическим эффектом на эндометрий, причина которого до сих пор не известна. Большинство исследователей сходятся во мнении, что определённые семейства цитохрома *P450* и полиморфизм их аллелей, отвечающих за образование метаболитов ТАМ I фазы, частично объясняют эти процессы.

Основные этапы I и II фазы метаболизма тамоксифена

Тамоксифен — это пролекарство, так как оба его метаболита, 4-гидрокси-тамоксифен (4ОН-ТАМ/афимоксифен) и N-дезметил-4-гидрокси-тамоксифен (эндоксифен-ЕНХ) имеют сродство к рецептору эстрогена, которое у них значительно выше, чем у самого ТАМ [4]. Эндоксифен считается основным активным метаболитом ТАМ, поскольку его аффинность к эстрогеновым рецепторам в 100 раз выше, чем у ТАМ, а его уровень в сыворотке в 10 раз больше, чем у 4ОН-ТАМ [5].

Тамоксифен метаболизируется через цитохром *P450*-опосредованный путь в несколько первичных и вторичных метаболитов (рис. 1), которые проявляют различную степень активности к рецептору эстрогена. Результатами первого этапа метаболизма ТАМ являются N-дезметилтамоксифен (NDM-ТАМ) и 4ОН-ТАМ,

за образование которых отвечают *CYP3A4*, *CYP2C19* и *CYP2D6*. Оба этих вещества вторично метаболизируются в эндоксифен [6]. Конечно, *CYP*-регулируемый метаболизм препарата подвержен генетической изменчивости, которая может приводить к повышенному, нормальному, снижению или нулевому уровню активности данного фермента. Основным ферментом, ответственным за образование 4ОН-ТАМ и эндоксифена — *CYP2D6* — является высокополиморфным и имеет более 80 аллельных вариантов [7]. Фермент *CYP3A4* также высокополиморфен. Однако до сих пор ни один вариант аллеля *CYP3A4* не был связан с модифицированным метаболизмом ТАМ [8].

Доказана взаимосвязь между аллельными вариантами («дикий» или полиморфный тип гена; гетеро- или гомозигота; быстрый или медленный метаболизатор) *CYP2D6* и *CYP2C19* и концентрацией определённых метаболитов ТАМ, а также рассматривается их влияние на выживаемость и риски развития отдалённой токсичности. Но чем больше исследований проводится, тем очевиднее встает факт того, что ферменты I фазы и их метаболиты лишь частично объясняют механизмы патологического ответа эндометрия на терапию ТАМ.

Хотя и было установлено, что ТАМ и его метаболиты подвергаются реакциям конъюгации II фазы (см. рис. 1), включая глюкуронидирование и сульфатирование, в немногих исследованиях изучалась роль ферментов II фазы, а именно сульфотрансфераз (SULT) и глюкоронилтрансфераз (UGT) [9]. Только в послед-

ние 5 лет учёные обратили внимание, что ферменты II фазы и могут быть возможным, недостающим звеном в изучении разнообразия активности метаболитов TAM в зависимости от их концентраций в плазме. А значит, они в равной степени с ферментами I фазы влияют на выживаемость и риски формирования отдалённой токсичности при приёме TAM.

Влияние семейств фермента SULT на концентрацию активных метаболитов тамоксифена

Ферменты сульфотрансферазы представляют собой семейство ферментов печени II фазы, участвующих в детоксикации различных ксенобиотиков и эндогенных соединений. Эти ферменты катализируют перенос сульфонильной группы на нуклеофильные группы, увеличивая растворимость соединений и облегчая их удаление из организма. Считается, что сульфатирование соединения делает его неактивным, так как сульфатированные молекулы являются плохими лигандами для эстрогенового рецептора. Тем не менее, предварительные исследования предоставили противоречивую информацию. На рис. 2 отображены результаты выборки, целью которой было определения семейств группы ферментов SULT, наиболее активно участвующих в метаболизме SERM и TAM, в частности. На данном рисунке поэтапно представлено выделение из всего многообразия группы ферментов SULT тех, исследование которых потенциально перспективно для изучения влияния активности TAM и его метаболитов на выживаемость, риски побочных эффектов у пациентов с эстроген-позитивным РМЖ.

В 2015 г. были опубликованы результаты широко-масштабного исследования, цель которого — систематическая идентификация цитозольных SULT человека, которые способны сульфатировать ралоксифен,

фульвестрант и два активных метаболита тамоксифена (афимоксифен и эндоксифен) [10]. Оказалось, что:

- семь семейств (*SULT1B2*, *SULT1C2*, *SULT1C3*, *SULT2B1a*, *SULT2B1b*, *SULT4A1* и *SULT6B1*) из 13 известных SULT не обладают заметной активностью при метаболизме препаратов группы SERM;
- два семейства (*SULT1A1* и *SULT1C4*) из оставшихся 6 SULT проявляют сильную сульфатирующую активность по отношению ко всей группе препаратов SERM;
- семейства *SULT1A2*, *SULT1A3*, *SULT1E1* и *SULT2A1* имеют более слабую и дифференциальную сульфатирующую активность по отношению к некоторым тестируемым лекарственным соединениям.

Обращают на себя внимание 6 последних семейств SULT, т. к. они обладают доказанной активностью по отношению к группе препаратов SERM.

Ещё в 2002 г. *Nowell S.* и его коллеги выдвинули гипотезу, что функциональный полиморфизм, при котором вариант гена *SULT1A1*2* обладает более низкой активностью, чем при обычном аллеле *SULT1A1*1*, влияет на эффективность терапии TAM [11]. Оказалось, что среди пациентов, гомозиготных по низкоактивной аллели и получающих TAM, риск смерти приблизительно в три раза превышал аналогичный показатель у тех, кто был гомозиготен по обычной аллели или гетерозиготен по ней (HR = 2,9, 95 % доверительный интервал [CI] — от 1,1 до 7,6). Среди пациентов, которые не получали TAM, не было никакой связи между выживаемостью и генотипом *SULT1A1* (HR = 0,7, 95 % CI — от 0,3 до 1,5). Так, исследователи впервые обратили внимание на то, что изменчивость метаболизма II фазы TAM может влиять на эффективность проводимой терапии.

Другое исследование, проведённое в 2007 г. в Норвегии, изучало взаимосвязь между генотипами *CYP2D6* и *SULT1A1*, числом копий *SULT1A1* и фармакокинетикой TAM [12]. Результаты противоречили вышепредставленным. Подтвердилось, что уровни метаболитов TAM были связаны с предсказанной ферментативной активностью генотипа *CYP2D6* ($p < 0,05$). Но *SULT1A1* генотип и количество его копий не влияло на концентрацию TAM и его метаболитов. Однако соотношения N-деметилтамоксифен/TAM и N-дедиметилтамоксифен/N-деметилтамоксифен были связаны с генотипом *SULT1A1*. Учёные предположили, что связано это с альтернативным путём метаболизма ферментами группы UGT, которые могут компенсировать низкую активность сульфатирования.

Данные о влиянии генотипов *SULT1A1*, *SULT1A2*, *SULT1E1* на уровни метаболитов TAM были опубликованы в 2013 г. в Испании при исследовании 135 пациентов с диагностированным эстрогенпозитивным РМЖ. В этой работе также не были подтверждены значимые различия в концентрациях метаболитов для генотипов *SULT1A1* и *SULT1E1*. Но оказалось, что пациенты с аллелями *SULT1A2*2* и *SULT1A2*3*

SULT, вероятно участвующие в метаболизме TAM

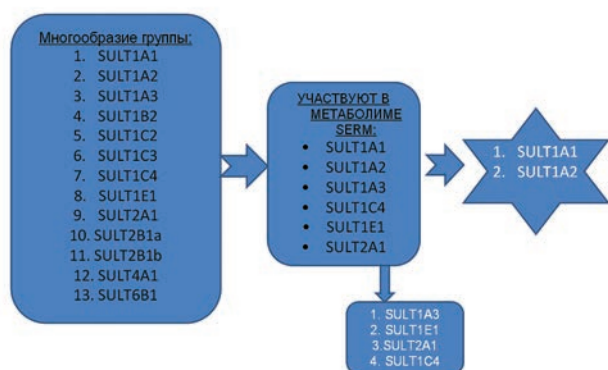


Рис. 2. Многообразие семейств фермента SULT (сульфотрансферазы) (*SULT1A1* и *SULT1A2* — семейства, влияющие на концентрацию активных метаболитов тамоксифена); SERM — препараты группы селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов

имеют достоверно более высокие уровни 4-гидрокситамоксифена ($p = 0,025$) и эноксифена ($p = 0,006$) в плазме [8]. Эти данные свидетельствуют о возможном преимуществе носителей этих аллелей в поддержании оптимальных уровней активных метаболитов TAM, но при этом о более высоком риске развития гиперпластических процессов эндометрия (ГППЭ).

SULT1C4, *SULT2A1*, *SULT1A3* ни в одной из работ не показали достоверного влияния на концентрацию метаболитов TAM.

Итак, при изучении влияния всех 13 известных ферментов группы SULT оказалось, что наиболее перспективными для клинического изучения семейства являются *SULT1A2* и *SULT1A1*. Причём, варианты генов *SULT1A*2*, *SULT1A2*2* и *SULT1A2*3* характерны для медленных метаболизаторов. Основываясь на изученной литературе, можно предположить, что повышенная концентрация активных метаболитов коррелирует с заболеваемостью ГППЭ, что, в свою очередь, повышает общую смертность у данной группы пациентов.

Влияние семейств фермента UGT на концентрацию активных метаболитов тамоксифена

Глюкуронирование — другой путь метаболизма II фазы TAM. TAM и 4-ОН-TAM подвергаются N-глюкуронированию, тогда как O-глюкуронирование наблюдается для 4-ОН-TAM и эноксифена [13, 14]. Учитывая сложность метаболизма TAM и неполноценность информации по данной теме, в этой статье также оценены взаимосвязи между концентрациями метаболитов TAM и особенностью генотипов 6 групп ферментов UGT у пациентов ER+ РМЖ при лечении TAM. На рис. 3 отображены результаты выборки, которая была осуществлена с целью определения семейств ферментов UGT, наиболее активно участвующих

в метаболизме SERM и TAM, в частности. Из всего многообразия известных человеческих UGT выделены те, исследование которых потенциально перспективно для изучения влияния активности TAM и его метаболитов на выживаемость, риски побочных эффектов у пациентов с эстроген-позитивным РМЖ.

Фермент *UGT1A4* — один из основных ферментов группы UGT, участвующий в субстрат-зависимом глюкуронировании. Субстратом фермента являются TAM и его метаболиты, а также андрогены, прогестины и некоторые канцерогенные соединения. *UGT1A4-24Thr* и *UGT1A4-48Val* — полиморфные аллели гена данного фермента, полиморфизм которого может объяснить вариабельность концентрации активных метаболитов лекарственного препарата и, как следствие, его различную эффективность действия у каждого человека.

В первых исследованиях, проведённых *in vitro* и опубликованных в 2011 г., не были подтверждены различия между концентрациями глюкуронированных/неглюкуронированных метаболитов TAM и вариантом гена фермента *UGT1A4* (дикий тип/ *UGT1A4-24Thr/UGT1A4-48Val*) [15].

Наиболее полное исследование по данному вопросу было проведено в 2015 г. на венозной крови женщин с ER+ РМЖ Romero-Lorca A. и её коллегами в Мадриде. Они обнаружили, что пациенты с гомозиготным *UGT1A4-48Val* имеют значительно более низкие концентрации как 4-ОН-TAM-O-Gluc, так и ENX-Gluc ($p = 0,031$) в сравнении с гомозиготами при «диком» типе гена или гетерозиготами по нему [16]. Кроме того, когда концентрация TAM была измерена у гомозиготных полиморфизмов по *UGT1A4-48Val*, она оказалась снижена по сравнению с уровнями, обнаруженными у субъектов с «диким» типом гена. Хотя в данном исследовании не были определены уровни TAM-Gluc, эти результаты свидетельствуют о большей ферментативной активности против субстрата TAM у пациентов, гомозиготных по 48Val.

Mürdter T.E. и его коллеги подтвердили гипотезу о роли *UGT1A4* в образовании N-глюкуронида TAM [17]. Исследователи выявили корреляцию между вариантом кодона 48Val и более высокими уровнями TAM-N-Gluc. Авторы также отметили значительно более низкий метаболический коэффициент TAM/TAM-N-Gluc у пациентов с двумя аллелями *UGT1A4-48Val*. Известно, что данный генотип усиливает активность глюкуронирования TAM по сравнению с вариантом гена «дикого» типа. Аналогичные данные были получены в 2016 г. Sutiman N. и его коллегами: гаплотип *UGT1A4-48Val* был тесно связан с более высокими уровнями TAM-N-глюкуронида в плазме и двукратно более высоким метаболическим отношением TAM-N-глюкуронида/TAM ($p < 0,0001$) [18].

Все эти данные свидетельствуют о том, что полиморфизм *UGT1A4-48Val* может коррелировать со значительно сниженным уровнем глюкуронидации активных гидроксированных TAM-метаболитов.



Рис. 3. Многообразие семейств фермента UGT (глюкуронилтрансферазы) и их влияние на метаболизм тамоксифена (слева—направо — уменьшение влияния)

Так, модифицированное глюкуронирование может влиять на период полураспада циркулирующих метаболитов ТАМ, что изменяет эффективность этих препаратов при лечении РМЖ.

Фермент *UGT2B7* — основной фермент печени, ответственный за О-глюкуронидирование транс-изомеров 4-ОН-ТАМ и эноксифена [13]. В 2009 г. *Lazarus P.* и др. описали тенденцию к снижению О-глюкуронирования 4-ОН-ТАМ при увеличении количества аллелей *UGT2B7-268Tyr* [19]. Аналогичные наблюдения были проведены на клеточных линиях, в результате которых полиморфный вариант *UGT2B7-268Tyr* был связан со значительным 2- и 5-кратным снижением активности 4-ОН-ТАМ и ENX по сравнению с *UGT2B7-268His* дикого типа [20]. В противоположность этому, *Mürdter T.E.* и его коллеги [17] не выявили корреляции между концентрациями ENX в плазме или 4-ОН-ТАМ и *UGT2B7-268Tyr*. Такие же результаты получили и *Sutiman N.* с коллегами в 2016 г. [18]. Одно из последних и наиболее полных исследований 2015 г., в котором оценивалось соотношение 4-ОН-ТАМ/4-ОН-ТАМ-О-Глус и 4-ОН-ТАМ/4-ОН-ТАМ-N-Глус, также показало пониженную активность фермента при полиморфном аллеле *UGT2B7-268Tyr* [16].

Фермент *UGT2B15* изначально был идентифицирован как важный фермент глюкуронизации андрогенных стероидов [21]. Однако последующие исследования доказали его роль в метаболизме и других лекарственных средств, в частности ТАМ. Показано, что на активность *UGT2B15* в микросомах печени человека влияют два несинонимичных полиморфизма — *Asp85Tyr* (rs1902023) и *Lys523Thr* (rs4148269) [22]. В исследовании 2011 г. *Mürdter T.E.* и его коллеги не выявили корреляции между полиморфизмом этих генов и концентрацией метаболитов, поэтому они предположили исключительно субстрат-зависимый эффект полиморфизма [17]. Другое исследование, проведенное *Romero-Lorca A.* и др. исследователями в Мадриде в 2015 г., впервые предоставило данные, указывающие на значительно более высокие уровни

4-ОН-ТАМ-Глус и ENX-Глус при наличии мутации *Lys523Thr* ($p = 0,023$ и $p = 0,025$ соответственно) [16]. В 2016 г. исследователи из Сингапура сообщили об умеренном влиянии гаплотипа *UGT2B15* на уровень ENX в плазме после корректировки генотипов *CYP2D6* [18].

Информация о влиянии полиморфизмов ферментов *UGT1A1*, *UGT1A3*, *UGT2B17* ни в одном достоверном исследовании не была подтверждена.

При изучении метаболизма тамоксифена II фазы ферментом UGT было выявлено, что полиморфизм генов семейств *UGT1A4*, *UGT2B7* и *UGT2B15* влияет на концентрацию ТАМ и его активных метаболитов. Основываясь на выше представленных данных, можно выделить медленных (*UGT1A4-48Val*, *UGT2B7-268Tyr*) и быстрых (*UGT2B15-523Thr*) метаболитаторов. Данное понятие будет относиться к метаболизму ТАМ II фазы, что доказывает влияние полиморфизма генов фермента UGT на заболеваемость ГППЭ, выживаемость и смертность у пациенток с ER+ РМЖ, принимающих ТАМ.

Заключение

В данной статье показано, что не только I фаза метаболизма тамоксифена контролирует концентрацию его активных метаболитов в плазме. Продукты метаболизма II фазы так же важны в развитии терапевтического ответа и отдаленной токсичности. Конечно, данных недостаточно и часто они противоречивы, но можно точно сказать, что полное понимание всех этапов биотрансформации тамоксифена откроет новые горизонты в эндокринной терапии ER(+) РМЖ. Очевидно, что внедрение генотипирования по ферментам UGT и SULT как этапа персонализированной терапии РМЖ в будущем поможет в назначении «идеальной» дозы препарата и определении перспектив лечения. Проведение проспективных клинических исследований, определение групп и факторов риска, основанных на генетическом полиморфизме — необходимые этапы развития современной онкофармакологии.

Литература

1. *Lumachi F., Luisetto G., Basso S.M., Basso U., Brunello A., Camozzi V.* Endocrine therapy of breast cancer. *Curr Med Chem.* 2011; 18 (4): 513–22.
2. *Carlson R.W., Allred D.C., Anderson B.O., Burstein H.J., Carter W.B., Edge S.B.* et al. Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009 Feb; 7 (2): 122–92.
3. *Jones M.E., van Leeuwen F.E., Hoogendoorn W.E., Mourits M.J., Hollema H., van Boven H.* et al. Endometrial cancer survival after breast cancer in relation to tamoxifen treatment: pooled results from three countries. *Breast Cancer Res.* 2012 Jun 12; 14 (3): R91.
4. *Johnson M.D., Zuo H., Lee K.H., Trebley J.P., Rae J.M., Weatherman R.V.* et al. Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat.* 2004 May; 85 (2): 151–9.
5. *Gjerde J., Hauglid M., Breilid H., Lundgren S., Varhaug J.E.* et al. Relationship between CYP2D6 and SULT1A1 genotypes and serum concentrations of tamoxifen and its metabolites during steady state treatment in breast cancer patients. 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. 2005. Dec 08–11; San Antonio, TX.
6. *Tan S.H., Lee S.C., Goh B.C., Wong J.* Pharmacogenetics in Breast Cancer Therapy. *Clin Cancer Res.* 2008 Dec 15; 14 (24): 8027–41.
7. *Sim S.C., Ingelman-Sundberg M.* The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature website: a peer-reviewed database of CYP variants and their associated effect. *Hum Genomics.* 2010 Apr; 4 (4): 278–81.
8. *Fernandez-Santander A., Gaibar M., Novillo A., Romero-Lorca A., Rubio M., Chicharro L.M.* et al. Relationship between Genotypes Sult1a2 and Cyp2d6 and Tamoxifen Metabolism in Breast Cancer Patients. *PLoS One.* 2013; 8 (7): e70183.
9. *Del Rea M., Micheluccib A., Simib P., Danes R.* Pharmacogenetics of anti-estrogen treatment of breast cancer. *ELSEVIER.* 2012. Aug.; 5(38): 442–450)
10. *Hui Y., Luo L., Zhang L., Kurogi K., Zhou C., Sakakibara Y.* et al. Sulfation of afimoxifene, endoxifen, raloxifene, and fulvestrant by the human cytosolic sulfotransferases (SULTs): A systematic analysis. *J Pharmacol Sci.* 2015 Jul; 128 (3): 144–9.
11. *Nowell S., Sweeney C., Winters M.* et al. Association between sulfotransferase 1A1 genotype and survival of breast cancer patients receiving tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94: 1635–1640.
12. *Gjerde J., Hauglid M., Breilid H., Lundgren S., Varhaug J.E., Kisanga E.R.* et al. Effects of CYP2D6 and SULT1A1 genotypes including SULT1A1 gene copy number on tamoxifen metabolism. *Ann Oncol.* 2008 Jan; 19 (1): 56–61.

13. Sun D., Chen G., Dellinger R.W., Duncan K., Fang J.L., Lazarus P. Characterization of tamoxifen and 4- hydroxytamoxifen glucuronidation by human UGT1A4 variants. *Breast Cancer Res.* 2006; 8 (4): R50.
14. Sun D., Sharma A.K., Dellinger R.W., Blevins-Primeau A.S., Balliet R.M., Chen G. et al. Glucuronidation of active tamoxifen metabolites by the human UDP-glucuronosyltransferases (UGTs). *Drug Metab Dispos.* 2007 Nov; 35 (11): 2006–14.
15. Zhou J., Argikar U.A., Rummel R.P. Functional analysis of UGT1A4P24T and UGT1A4L48V variant enzymes. *Pharmacogenomics.* 2011 Dec; 12 (12): 1671–9.
16. Romero-Lorca A., Novillo A., Gaibar M., Bandrés F., Fernández-Santander A. Impacts of the Glucuronidase Genotypes UGT1A4, UGT2B7, UGT2B15 and UGT2B17 on Tamoxifen Metabolism in Breast Cancer Patients. *PLoS One.* 2015 Jul 15; 10 (7): e0132269.
17. Mürdter T.E., Schroth W., Bacchus-Gerybadze L., Winter S., Heinkel G., Simon W. et al. Activity Levels of Tamoxifen Metabolites at the Estrogen Receptor and the Impact of Genetic Polymorphisms of Phase I and II Enzymes on Their Concentration Level Plasma. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 89: 708–717.
18. Sutiman N., Lim J.S., Muerdter T.E., Singh O., Cheung Y.B., Ng R.C. et al. Pharmacogenetics of UGT1A4, UGT2B7 and UGT2B15 and Their Influence on Tamoxifen Disposition in Asian Breast Cancer Patients. *Clin Pharmacokinet.* 2016 Oct; 55 (10): 1239–50.
19. Lazarus P., Blevins-Primeau A.S., Zheng Y., Sun D. Potential role of UGT pharmacogenetics in cancer treatment and prevention: focus on tamoxifen. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Feb; 1155: 99–111.
20. Blevins-Primeau A.S., Sun D., Chen G., Sharma A.K., Gallagher C.J., Amin S. et al. Functional significance of UDP-glucuronosyltransferase variants in the metabolism of active tamoxifen metabolites. *Cancer Res.* 2009; 69: 1892–900.
21. Chen F., Ritter J.K., Wang M.G., McBride O.W., Lubet R.A., Owens I.S. Characterization of a cloned human dihydrotestosterone/androstanediol UDP-glucuronosyltransferase and its comparison to other steroid isoforms. *Biochemistry.* 1993; Oct 12; 32 (40): 10648–57.
22. Court M.H., Hao Q., Krishnaswamy S., Bekaii-Saab T., Al-Rohaimi A., von Moltke L.L. UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B15 pharmacogenetics: UGT2B15 D85Y genotype and gender are major determinants of oxazepam glucuronidation by human liver. *JPET.* 2004; 310: 656–665.

Фармакогенетика нового орального антикоагулянта дабигатрана – роль полиморфизмов *CES1* и *ABCB1*

Сычёв Д.А.¹, Мещеряков Ю.В.²

¹ – ФГБОУ ДПО Российская Медицинская Академия Непрерывного Профессионального Образования, г. Москва

² – ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Резюме. До недавнего времени основой фармакотерапии тромбозов в течение нескольких десятилетий были препараты-антагонисты витамина К, однако, несмотря на существенный успех, который был достигнут их введением в клиническую практику, лекарственные средства данной группы имеют ряд существенных недостатков. С появлением на фармацевтическом рынке новых оральных антикоагулянтов появилась возможность преодолеть имеющиеся ограничения антикоагулянтной терапии. Дабигатрана этексилат – пролекарство, субстрат р-гликопротеина, метаболизм которого осуществляется ферментами класса CES. В недавних исследованиях было предположено, что полиморфизмы генов, кодирующих данные ферменты, могут быть связаны со снижением плазменных концентраций дабигатрана и, следовательно, количеством кровотечений.

Ключевые слова: метаболизм лекарств, антикоагулянты, дабигатран, NOAC, *CES1*, *ABCB1*

Pharmacogenetics of dabigatran etexilate – the role of *CES1* and *ABCB1* polymorphisms

Sychev D.A.¹, Meshcheriakov I.U.V.²

¹ – Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

² – I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russia, Moscow

Abstract. Until recently, for decades vitamin K antagonists have been the mainstay of anticoagulant therapy, but, notwithstanding the success that had been reached since the introduction, these medications have got some shortcomings. Since the advent of new oral anticoagulants on the pharmaceutical market, the opportunity to overcome the limitations of existing anticoagulant therapy has come. Dabigatran etexilate is a prodrug, p-glycoprotein substrate, which metabolism proceed through the CES enzymes family. In recent studies were proposed that genes' polymorphisms, coding these enzymes, might associate with the reduction of dabigatran plasma concentration, and thus with the lower incidence of bleeding.

Keywords: metabolism of drugs, anticoagulants, dabigatran, DOAC, *CES1*, *ABCB1*

Автор, ответственный за переписку:

Мещеряков Юрий Владимирович – студент 6 курса ДОП МШ «Медицина будущего», ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация; +7 (916) 150-54-70; e-mail: mesheryakov.yuri@gmail.com

Введение

Тромбоз — локализованное образование кровяного сгустка, или тромба — состояние, которое может развиться как в артериальной, так и венозной системе, имеет огромное медицинское значение. Так, число вновь заболевших венозным тромбозом, включающим в себя такие состояния, как тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию лёгочной артерии (ТЭЛА), составляет более 100 человек на 100 тыс в год, являясь при этом серьёзным фактором инвалидизации населения и смертности. В течение первого месяца после установки диагноза от осложнений ТГВ и ТЭЛА погибают 6 и 12 % соответственно [1, 2]. Не менее драматично выглядит ситуация с артериальным тромбозом, по данным Европейского Общества Кардиологов, около 20–30 % случаев ишемического инсульта связаны с тромбозом, ассоциированным с фибрилляцией предсердий [3, 4]. До недавнего времени, базисом в ведении пациентов с системным тромбозом являлись антагонисты витамина К (варфарин, аценокумарол, фенпрокумон). Варфарин, в частности, как оральный

антикоагулянт, был единственной доступной опцией в качестве меры профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [5]. Так, лечение варфарином привело к снижению частоты развития инсультов у пациентов с ФП на 64 % по сравнению с плацебо [6]. Аналогичным образом обстояла ситуация с пациентами, которым выполнялись большие ортопедические операции, как правило, для профилактики тромботических осложнений пациентам назначались либо антагонисты витамина К, либо гепарины [7].

Однако, несмотря на кажущуюся эффективность такой модели лечения, существуют некоторые сложности с послеоперационным ведением пациентов. Как правило, гепарины отменяются сразу после выписки пациента из стационара, в виду возможных сложностей, которые могут возникнуть у пациента в связи с необходимостью регулярного выполнения подкожных инъекций. Применение варфарина, и в случае профилактики инсульта, и при профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, в свою очередь ограничено низкой широтой терапевтического действия — девиации МНО за пределы нормальных

значений (2–3) повышают одновременно как риск развития инсульта, так и геморрагических осложнений [8]. Ведение пациентов на варфарине и других антагонистах витамина К осложняется множеством фармакокинетических и фармакодинамических ограничений — необходимостью постоянного мониторинга лабораторных показателей, большим числом межлекарственных взаимодействий и индивидуальностью ответа на лечение вследствие генетической вариабельности, что также значительно повышает вероятность развития нежелательных сердечно-сосудистых событий и геморрагических осложнений [9]. Возможным решением в борьбе с существующими ограничениями антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К и терапии гепаринами стало появление на фармацевтическом рынке новых оральных антикоагулянтов (НОАК) — ингибиторов ключевых компонентов каскада свертывания крови, приём которых, в отличие от своего «предшественника», не требует постоянного контроля функции свертывания крови [10]. Доступные в настоящее время препараты группы НОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) показали сходную эффективность и безопасность по сравнению с варфарином в профилактике инсульта при ведении пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [11–14]. Кроме того, препараты группы были эффективны в ведении пациентов с венозным тромбозом: было отмечено снижение числа повторяющихся эпизодов венозного тромбоза, снижение показателей смертности и числа отдалённых осложнений по сравнению с антагонистами витамина К, которые являются стандартом ведения таких пациентов [15]. В марте 2008 г. Европейской Комиссией был допущен на рынок перспективный препарат компании Boehringer Ingelheim дабигатрана этексилат [7].

Новый оральный антикоагулянт — ингибитор тромбина

Дабигатран (DAB) — конкурентный обратимый ингибитор тромбина (сериновой протеазы) непептидной природы, который был одобрен в качестве средства профилактики и лечения тромбозов глубоких вен, эмболии лёгочной артерии, а также используемый в клинической практике с целью минимизации риска развития ОНМК и системного тромбоза у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [16]. Это не первый прямой ингибитор тромбина на фармацевтическом рынке — в настоящее время доступны препараты гирудина в форме инъекций (например, дезирудин), также нельзя не отметить, что попытки введения на рынок оральных препаратов прямых ингибиторов тромбина были и прежде. Так, в 2004 г. компания AstraZeneca выпустила препарат ксимелагатран (Exanta®), который впоследствии был снят в виду его гепатотоксичности [7].

Дабигатран, активное вещество препарата — дабигатрана этексилат (DABE) и конечный продукт мета-

болизма DABE, имеет крайне низкую биодоступность, в связи с чем применяется в качестве пролекарства. DABE достаточно быстро конвертируется в активное соединение: C_{max} DAB достигается почти сразу после приёма, в то время как концентрация двух главных промежуточных компонентов (M1 и M2), подобно DABE, остаётся на низком уровне [17, 18]. Препарат принимается в фиксированных дозах (выпускается на территории РФ под торговым названием Прадакса® (Boehringer Ingelheim International, Германия) в капсулах 75 мг, 110 мг и 150 мг) без необходимости мониторинга свёртывающей системы крови, что является одним из его главных преимуществ перед антагонистами витамина К (варфарин, аценокумарол), которые в течение десятилетий были основой терапии антикоагулянтами. В ходе клинических испытаний было установлено, что DABE оказался весьма эффективен в профилактике инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий; кроме того, лечение таких пациентов было связано с меньшим числом крупных и небольших кровотечений, по сравнению с варфарином [11, 19, 20].

Кровотечение может быть серьёзным осложнением терапии любыми оральными антикоагулянтами, однако в настоящее время нет ни одного ОАК, приём которых не осложнялся у некоторых пациентов кровотечениями. Стоит отметить, что, как было сказано выше, препараты группы НОАК, в т. ч. и дабигатран, в отличие от своих «старших» аналогов — антагонистов витамина К, значительно реже ассоциированы с кровотечениями. В систематическом обзоре 5 клинических исследований фазы III (27419 пациентов, принимавших дабигатран) было показано, что кровотечения наблюдались у пациентов старшего возраста, у пациентов со сниженной почечной функцией и тех, кто принимал АСК и другие НПВС [21].

В настоящее время сохраняется нерешённой проблема межиндивидуальной вариабельности концентраций DAB у пациентов, что предположительно связано с генетическими особенностями принимающих препарат пациентов. Высокий уровень гетерогенности ответа на лечение часто требует от врача использовать новые эмпирические стратегии для коррекции терапии [16]. Наиболее перспективными для исследователей являются аллельные варианты системы эстераз (*CES1*, *CES2*) и р-гликопротеина (*ABCB1*), которые могут значительно влиять на метаболизм и фармакокинетику препарата и, таким образом, выступать в роли определяющего фактора в развитии побочных эффектов, особенно таких грозных, как кровотечение [22].

Роль *CES1* и *CES2* в метаболизме дабигатрана этексилата

CES1 и *CES2* являются главными представителями класса ферментов-гидролаз у человека. Они играют ключевую роль в метаболизме множества

терапевтических средств, ксенобиотиков и эндогенных субстанций [23]. Отличаются *CES1* и *CES2* между собой различными профилями экспрессии и метаболизируемыми субстратами [24, 25]. И, хотя оба синтезируются в печени, большая часть гидролитической активности печени приходится на *CES1*. Предполагалось, что карбамидные и этиловые связи DABE гидролизуются *CES1* и *CES2*, соответственно, и DABE претерпевает превращение до промежуточного метаболита M2 после гидролиза карбамидной связи *CES2* в ходе интестинальной абсорбции, после чего M2 окончательно гидролизует *CES1* до DAB (рис. 1). Однако в недавнем исследовании *Jian Shi* и соавт. было показано, что *in vitro* *CES1* метаболизирует как DABE, так и промежуточные соединения M1 и M2 (рис. 2). Кроме того, исследователями было обнаружено, что образование DAB в значительно большей степени зависело от активности *CES1*, чем от активности *CES2*, что позволяет рассматривать первый фермент как главное звено биотрансформации препарата [26].

Полиморфизмы *CES1*

Экспрессия и активность печёночной *CES1* заметно различаются между отдельными людьми, что, как предполагается, связано с генетическими полиморфизмами *CES1* [26]. Первый в ряду полиморфизмов гена *CES1* — мононуклеотидный полиморфизм G143E, аллельный вариант, кодирующий фермент со сниженной функциональной активностью и ассоциированный со значительными изменениями фармакокинетики и/или фармакодинамики многих ЛС, метаболизируемых *CES1* (метилфенидат, осельтамивир, клопидогрел, ингибиторы АПФ) [27–31].

Также среди множества полиморфизмов *CES1* большой интерес исследователей вызывает аллельный вариант rs2244613. По имеющимся данным поперечного исследования (*Dimatteo et al*, 2016) ($p = 0,040$) GG генотип rs2244613 ассоциирован со снижением концентрации в плазме дабигатрана, что, как предполагается, может снизить количество развивающихся у таких пациентов кровотечений, что не противоречит гипотезе ранее проведённого когортного исследования RE-LY Trial (*Paré et al*, 2013), в котором было показано, что GG и GT генотипы SNPs rs2244613 и rs8192935 связаны со снижением концентрации дабигатрана ($p = 1,2 \times 10^{-8}$), а SNP rs2244613 — с количеством кровотечений ($p = 0,0032$). Однако в противовес гипотезе двух описанных исследований, никаких значимых ассоциаций между SNPs rs2244613 и rs8192935, экспрессией *CES1* и активностью метаболизма DABE в исследовании *Shi J.* и соавт. обнаружено не было. Как было отмечено авторами, необходимо продолжать исследовать вышеупомянутые аллельные варианты для установления их влияния на функцию *CES1* и на метаболизм DABE.

Роль ABCB1 в метаболизме дабигатрана этексилата

Транспортёры, принадлежащие к суперсемейству ABC (Adenosine triphosphat binding cassette), представляют собой большую группу АТФ-зависимых транспортёров, функция которых сводится к переносу широкого спектра молекул-субстратов через мембраны экспрессирующих их клеток и их компонентов вне зависимости от концентрационного градиента. ABC-транспортёры кодируются 48 генами, которые

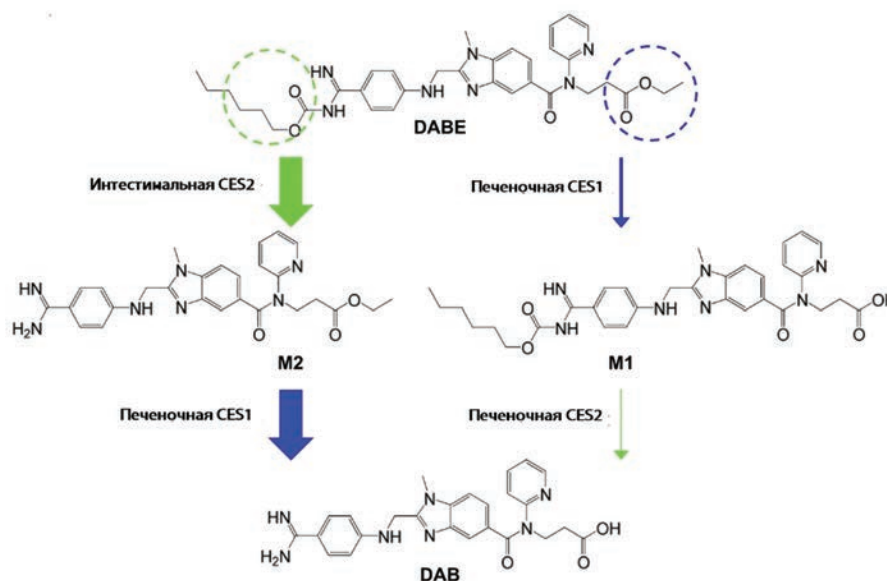


Рис. 1. Схематическое отображение метаболизма дабигатрана этексилата [26]

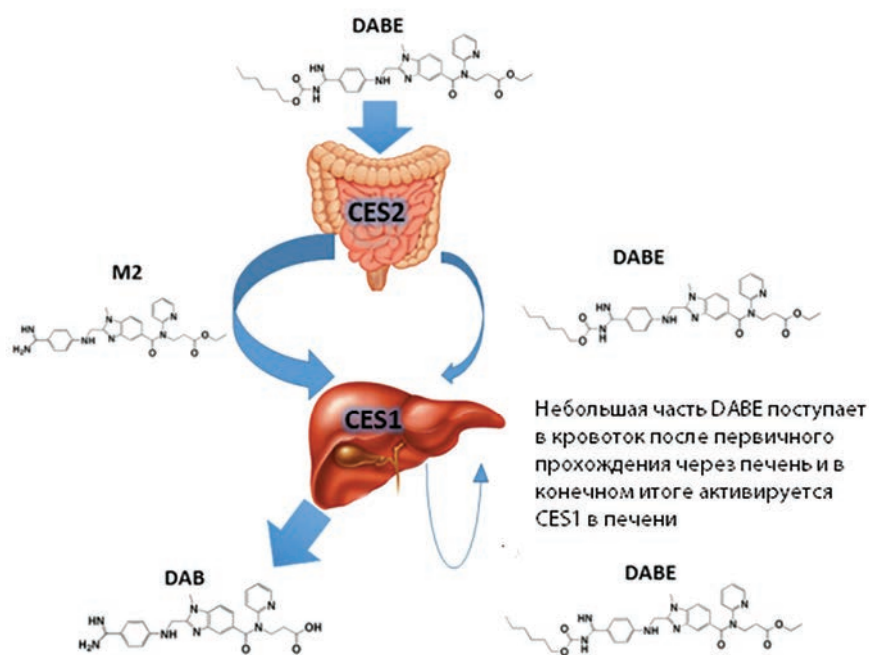


Рис. 2. Модернизированная схема превращений, протекающих в ходе карбоксилаз-зависимого метаболизма дабигатрана этексилата [26]

объединены в семь подсемейств (ABCA – ABCG) на основании сходства нуклеотидных последовательностей. Из всего многообразия транспортёров наиболее важным считается эффлюксный транспортёр — гликопротеин-P (p-glycoprotein; p-gp), кодируемый геном *ABCB1* (также известным как MDR1). Экспрессия данного гена в течение долгого времени изучалась с целью выяснения механизма резистентности опухолевых клеток к цитостатическим препаратам. В настоящее время известно, что p-гликопротеин довольно широко представлен в тканях человеческого организма и играет важную роль в фармакокинетике множества лекарственных средств [33], в т. ч. и пролекарства дабигатрана этексилата, который является субстратом данного транспортёра [18].

Полиморфизмы ABCB1

Первым крупным исследованием, где была выдвинута гипотеза о потенциальном влиянии носительства мутантных аллелей гена *ABCB1* на фармакокинетику дабигатрана этексилата, был полногеномный поиск ассоциаций в рамках исследования RE-LY. Так, носительство аллельного варианта rs4148738, находящегося в неравновесном сцеплении с аллельным вариантом rs1045642 ($r^2 = 0,51$), было связано с повышением плазменной концентрации дабигатрана на 12%, однако стоит отметить, что значимых ассоциаций между данным гаплотипом и увеличением числа таких неблагоприятных событий, как кровотечение, обнаружено не было, что возможно связано с незначительностью корреляции между пиковой концентрацией и крово-

течениями и небольшой мощностью исследования [22]. В исследовании *Dimatteo C. et al*, где также оценивалась роль носительства полиморфного маркера rs4148738 в отношении изменения концентрации препарата, было замечено, что у носителей А-аллеля (AA/AG; 65 человек (70,6 %)) остаточная концентрация препарата была на 5 % ниже, чем у носителей генотипа GG, однако по замечанию самих исследователей, им не удалось установить каких-либо статистически значимых ассоциаций между носительством маркера и изменениями концентрации дабигатрана — как конечной, так и пиковой [16]. В 2017 г. были опубликованы результаты двухэтапного исследования DRIVING, в котором оценивалось влияние полиморфизмов гена *ABCB1* и ингибиторов p-гликопротеина на фармакокинетику дабигатрана. В исследование были включены 60 здоровых волонтеров, разделённых на 3 равные группы в соответствии с гаплотипом «2677-3435» (rs1045642 и rs2032582) и принимавших однократно 300 мг препарата на первом этапе исследования. На втором этапе, за 5 дней до приёма антикоагулянта, все пациенты получали 500 мг кларитромицина в качестве ингибитора p-гликопротеина. По сравнению с группой носителей аллеля «дикого типа», у носителей мутантного аллеля значения площади под кривой «концентрация—время» были выше на 25 % (гетерозиготы vs «дикий тип») и 28 % (гомозиготы vs «дикий тип»), а значения C_{max} на 13 и 33 %, однако результат считался клинически достоверным при изменениях >30 %. Приём кларитромицина повышал значения AUC на 100 % ($p = 0,0002$) и C_{max} на 80 % ($p = 0,0007$), причём эффект не зависел от генотипа по *ABCB1* [32].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные исследований не позволяют рассматривать мононуклеотидные полиморфизмы гена *ABCB1* как детерминанты клинически значимых изменений фармакокинетики дабигатрана этексилата.

Перспективы

Данные фармакокинетических исследований в отношении дабигатрана этексилата и других НОАК могут значительно повысить качество и безопасность лекарственной терапии, однако, следует заметить, что процесс трансляции результатов таких исследований очень долгий процесс. Кроме того, дополнительно переход ограничивается недостатком больших высококачественных

исследований и тем, что большая часть опубликованных материалов по фармакогенетике таких препаратов, как дабигатран, описывают достаточно небольшую часть вероятно существующих особенностей метаболизма. Таким образом, некоторые генетические факторы могут оказаться вне поля зрения исследователей.

Очень перспективными на сегодняшний день являются быстро развивающиеся технологии генетического тестирования, хотя до сих пор сохраняется проблема их доступности. Также остаётся не до конца непонятным то, как применять эти технологии в рутинной клинической практике. Но, следует понимать, что с увеличением количества и качества фармакогенетических исследований, тестирование может стать серьёзным инструментом в руках врача в качестве системы поддержки принятия решений.

Литература

1. Spencer F.A., Emery C., Joffe S.W. et al. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. *J Thromb Thrombolysis*. 2009; 28 (4): 401–40.
2. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*. 2008; 451: 7181: 914–8.
3. Henriksson K.M., Farahmand B., Asberg S., Edvardsson N., Terent A. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *Int J Stroke*. 2012; 7: 276–281.
4. Grond M., Jauss M., Hamann G., Stark E., Velkamp R., Nabavi D., Horn M., Weimar C., Kohrmann M., Wachter R., Rosin L., Kirchhof P. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke* 2013; 44: 3357–3364.
5. Eckman M.H. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41: 234.
6. Wittkowsky A.K. Warfarin and other coumarin derivatives: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions. *Semin. Vasc. Med*. 2003; 3: 221–230.
7. Sanford M., Plosker G.L. Dabigatran etexilate. *Drugs*. 2008; 68: 12: 1699–1709.
8. Connolly S.J., Pogue J., Eikelboom J., Flaker G., Commerford P., Franzosi M.G. et al. Benefit of oral anticoagulation over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008; 118: 1029–37.
9. Ross S., Par G. Pharmacogenetics of antiplatelets and anticoagulants: a report on clopidogrel, warfarin and dabigatran. *Pharmacogenomics*. 2013; 14: 13: 1565–1572.
10. Esmon C.T. Targeting factor Xa and thrombin: impact on coagulation and beyond. *Thromb. Haemost.* 2014; 111: 625–633.
11. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1139–51.
12. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 883–91.
13. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 981–92.
14. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., Murphy S.A., Wiviott S.D., Halperin J.L. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013; 369: 2093–104.
15. Cohen A.T. et al. Comparison of the novel oral anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban in the initial and long-term treatment and prevention of venous thromboembolism: Systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10: 12: 1–14.
16. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., Paoletti O., Cappucci F., Tiscia G., Margaglione M. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. *Thrombosis Research*. 2016; 144: 1–5.
17. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet*. 2008; 47: 285–295.
18. Stangier J., Rathgen K., St hle H., Gansser D., Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 64: 292–303.
19. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., Mismetti P., Schellong S., Eriksson H. et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2342–52.
20. Ageno W., Eikelboom J., Lip G.Y.H. Dabigatran in clinical practice: Contemporary overview of the evidence. *Int. J. Cardiol*. 2016; 220: 417–428.
21. Majeed A., Hwang H.G., Connolly S.J., Eikelboom J.W., Ezekowitz M.D., Wallentin L. et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation*. 2013; 128: 2325–2332.
22. Par G., Eriksson N., Lehr T., Connolly S., Eikelboom J., Ezekowitz M.D., Axelsson T., Haertter S., Oldgren J., Reilly P., Sieghahn A., Syvanen A.C., Wadelius C., Wadelius M., Zimdahl-Gelling H., Yusuf S., Wallentin L. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation*. 2013; 127: 1404–1412.
23. Satoh T., Taylor P., Bosron W.F., Sanghani S.P., Hosokawa M., La Du B.N. Current progress on esterases: from molecular structure to function. *Drug Metab Dispos*. 2002; 30: 488–93.
24. Imai T., Taketani M., Shii M., Hosokawa M., Chiba K. Substrate specificity of carboxylesterase isozymes and their contribution to hydrolase activity in human liver and small intestine. *Drug Metab Dispos*. 2006; 34: 1734–41.
25. Imai T. Human carboxylesterase isozymes: catalytic properties and rational drug design. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2006; 21: 173–85.
26. Shi J., Wang X., Nguyen J., Bleske B.E., Liang Y., Liu L., Zhu H.-J. Dabigatran Etexilate Activation is Affected by the CES1 Genetic Polymorphism G143E (rs71647871) and Gender. *Biochemical Pharmacology*. 2016.
27. Zhu H.J., Patrick K.S., Yuan H.J., Wang J.S., Donovan J.L., DeVane C.L. et al. Two CES1 gene mutations lead to dysfunctional carboxylesterase 1 activity in man: clinical significance and molecular basis. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 1241–8.
28. Nemoda Z., Angyal N., Tarnok Z., Gadoros J., Sasvari-Szekely M. Carboxylesterase 1 gene polymorphism and methylphenidate response in ADHD. *Neuropharmacology*. 2009; 57: 731–3.
29. Tarkiainen E.K., Backman J.T., Neuvonen M., Neuvonen P.J., Schwab M., Niemi M. Carboxylesterase 1 polymorphism impairs oseltamivir bioactivation in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 92: 68–71.
30. Tarkiainen E.K., Tornio A., Holmberg M.T., Launainen T., Neuvonen P.J., Backman J.T. et al. Effect of carboxylesterase 1 c.428G > A single nucleotide variation on the pharmacokinetics of quinapril and enalapril. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80: 1131–8.
31. Tarkiainen E.K., Holmberg M.T., Tornio A., Neuvonen M., Neuvonen P.J., Backman J.T. et al. Carboxylesterase 1 c.428G>A single nucleotide variation increases the antiplatelet effects of clopidogrel by reducing its hydrolysis in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 2015; 97: 650–8.
32. Gouin-Thibault I., Delavenne X., Blanchard A., Siguret V., Salem J., Narjoz C., Lioriot M. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017; 15 (2): 273–283.
33. Wolking S., Schaeffeler E., Lerche H., Schwab M., Nies A. Impact of Genetic Polymorphisms of ABCB1 (MDR1, P-Glycoprotein) on Drug Disposition and Potential Clinical Implications: Update of the Literature. *Clin Pharmacokinet*. 2015 Jul; 54 (7): 709–35.

Каскад нежелательных лекарственных реакций у девочки с юношеской миоклонической эпилепсией (клинический случай)

Бочанова Е.Н., Шнайдер Н.А., Шилкина О.С., Дмитренко Д.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск

Резюме. Носительство мутаций генов, отвечающих за биотрансформацию лекарственных препаратов в печени, повышает риск развития нежелательных реакций. Недооценка связи клинических проявлений с нежелательными реакциями, их интерпретация как проявление основного или нового психоневрологического заболевания могут привести к «фармакологическому каскаду». В этой статье представлен клинический случай последовательного развития нежелательных реакций на каждый из трёх назначенных противосудорожных препаратов. Неверная оценка нежелательных реакций привела к необоснованному назначению политерапии противосудорожными препаратами и антипсихотиками. Обсуждается проблема идентификации нежелательных реакций и способов повышения безопасности фармакотерапии эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, нежелательные лекарственные реакции, фармаконадзор, фармакотерапия, фармакогенетика

The cascade of adverse drug reactions in a girl with juvenile myoclonic epilepsy (Clinical case)

Bochanova E.N., Shnayder N.A., Shilkina O.S., Dmitrenko D.V.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Abstract. Carrying of mutations in genes of liver drugs biotransformation increases the risk of developing adverse drugs reactions. Underestimation of the association of clinical manifestations with adverse drugs reactions and their interpretation as a manifestation of a major or new psychoneurological disease can lead to a «pharmacological cascade». This article presents a clinical case of the sequential development of adverse drugs reactions to each of the three prescribed antiepileptic drugs. An incorrect evaluation of adverse drugs reactions led to the unreasonable prescription of polytherapy with antiepileptic drugs and antipsychotics. The problem of identification of adverse drugs reactions and ways to improve the safety of pharmacotherapy of epilepsy are discussed.

Keywords: epilepsy, adverse drugs reactions, pharmacovigilance, pharmacotherapy, pharmacogenetics

Автор, ответственный за переписку:

Бочанова Елена Николаевна — доцент, к.м.н. кафедры фармакологии с курсами клинической фармакологии, фармацевтической технологии и последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660012, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; +7 (391) 228-36-66; e-mail: bochanova@list.ru

Введение

Известно, что большинство реакций I фазы метаболизма лекарственных препаратов (ЛП) катализируется цитохромом P450 (CYP 450), гемосодержащим белком, связанным с мембранами эндоплазматического ретикулюма [1]. Исследования по изучению роли полиморфизмов генов изоферментов CYP 450 печени, участвующих в метаболизме вальпроевой кислоты (CYP2C9, CYP2A6, CYP2B6, CYP1A1, CYP2D6, CYP2E1(1), CYP2E1(2)), показали, что основным катализатором гидроксилирования и десатурации вальпроевой кислоты является изофермент CYP2C9 и, в меньшей мере, изоферменты CYP2A6 и CYP2B6 [2]. Выявление различий в скорости метаболизма ЛП позволяет выделить группы пациентов, различающиеся по активности того или иного изофермента, что влияет на фармакологический ответ [3]. Например, в группе

медленных метаболизаторов в результате снижения или отсутствия ферментативной активности ЛП накапливается в организме в высоких концентрациях, что приводит к появлению выраженных нежелательных реакций (НР). При этом негативные последствия терапии, связанные с НР, могут перевешивать любой положительный эффект терапии, связанный с редукцией приступов [4]. Также повышение вероятности развития ПЭП-ассоциированных НР зачастую вызвано одновременным назначением нескольких ПЭП или ПЭП и других ЛП, что требует дополнительного анализа их взаимодействия.

В связи с выше изложенным, приводим клинический случай пациентки — медленного метаболизатора по носительству минорных полиморфных аллельных вариантов генов CYP2C9 и CYP1A2, у которой недооценка развития ПЭП-ассоциированных НР, а также их интерпретация как проявление основного или нового

психоневрологического заболевания привела к «фармакологическому каскаду» и развитию новых НР, что привело к выраженному снижению качества жизни.

Клинический пример

Пациентка Ю.Ю., 15 лет. Родители девочки обратились к неврологу-эпилептологу Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники КрасГМУ (НЦ УК) с жалобами на приступы с потерей сознания с генерализованными тонико-клоническими судорогами, выраженными когнитивными расстройствами с нарушением обучаемости, выраженную тревожность, страхи, угнетённый фон настроения, сливную сыпь на коже лица, туловища, конечностей и повышение температуры тела до 40 °С в течение 3 суток.

Anamnesis vitae. Девочка — единственный ребенок в семье. До 14 лет считалась клинически здоровой, на диспансерном учёте у невролога и психиатра не состояла.

Anamnesis morbi. Девочке выставлен диагноз юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ) за 7 мес до настоящего обследования в НЦ УК, когда назначено лечение — внутрь леветирацетам с постепенной титрацией дозы с 250 мг 2 раза в сутки до 1 000 мг 2 раза в сутки и пролонгацией терапии без динамического контроля уровня препарата в крови. На фоне терапии приступов не зарегистрировано в течение первых 2 мес. Однако после повышения дозы до 2 000 мг/сут, что было рекомендовано, несмотря на достигнутый клинический эффект и без проведения терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ), у девочки отмечено сокращение потребности в ночном сне, что не было расценено как леветирацетам-индуцированная инсомния и лечение продолжено. Через 3 мес от начала приёма леветирацетама в дозе 2 000 мг/сут к нарушениям сна присоединились гипервозбудимость, аггравация генерализованных тонико-клонических приступов. Девочка повторно проконсультирована детским неврологом, проведён ТЛМ, когда впервые выявлена кумуляция уровня леветирацетама в крови до токсического уровня (более 50 мкг/мл при норме 6–20 мкг/мл), но леветирацетам-индуцированные НР не идентифицированы, извещение о НР не заполнено, рекомендовано приём леветирацетама в дозе 2 000 мг/сут продолжить. В связи со срывом ранее достигнутой фармакоиндуцированной ремиссии эпилептических приступов и их учащением к лечению добавлен второй ПЭП — вальпроат натрия с титрацией дозы до 1 000 мг/сут в течение месяца. Исследование уровня вальпроевой кислоты в крови через 2 мес от начала приёма выявило субтоксический уровень (более 90 мкг/мл при норме 50–100 мкг/мл), клинически отмечалось развитие вальпроат-индуцированных НР в виде диффузного выпадения и истончения волос, нарушений менструального цикла по типу опсоменореи, снижения уровня

тромбоцитов в крови, депрессии. Жалобы пациентки были рассмотрены лечащим врачом-неврологом, но коррекции лечения не проведено, НР не идентифицированы, извещение о НР не заполнено. К проводимой политерапии ПЭП дополнительно пациентке назначен пароксетин по поводу депрессивного синдрома, который она получала в течение месяца от начала приёма в дозе 50 мг/сут, препарат затем отменен в виду низкой эффективности и был заменен на сертралин, также метаболизирующийся в печени с участием изоферментов цитохрома P450 печени. На фоне нерациональной политерапии отмечено появление и нарастание когнитивных расстройств с нарушением обучаемости, потребовавшей перевода девочки на домашнее обучение по индивидуальной программе, а также гипервозбудимости, эмоционально-волевых нарушений, изменений поведения, что послужило для лечащего врача невролога обоснованием для добавления в лечение (через 6 мес от начала терапии ПЭП) антипсихотиков (рисперидон, галоперидол). Через месяц на фоне проводимой терапии дома днем, во время занятий на кухне, у девочки внезапно появилось ощущение выраженного страха и беспокойства, на фоне суженного уровня сознания девочка позвонила отцу и сообщила о том, что её кто-то хочет убить. Когда отец через несколько минут прибыл домой, девочка в состоянии суженного сознания смогла открыть ему дверь. На её левом запястье была глубокая поперечная кровоточащая «царапина» ножом. Девочка была возбуждена, беспокойна, прыгала по квартире, дивану, неадекватно отвечала на вопросы отца, говорила, что «она — не она». Отец нашел записку, написанную дочерью губной помадой, с сообщением о том, что «Я — не Я». После того, как девочка несколько затихла, у неё в положении лежа на диване развился генерализованный тонико-клонический приступ длительностью до 1–2 мин, с постприступным сном. Весь эпизод с момента звонка отцу пациентка амнезировала. Была вызвана бригада скорой медицинской помощи, девочка госпитализирована в психоневрологический диспансер, где были отменены все ранее принимаемые антипсихотики, но дополнительно назначен третий ПЭП — ламотриджин в дозе 50 мг/сут. Доза леветирацетама снижена с 2 000 мг до 1 000 мг/сут (при этом его уровень в крови также не контролировался), продолжен приём ВК 1 000 мг/сут.

Через 2 недели от начала приёма ламотриджина у девочки появилась генерализованная красная сыпь с зудом и с тенденцией к сливанию на коже лица, туловища и конечностей. В течение последующих 3 сут отмечено нарастание выраженности сыпи с появлением отёчности мягких тканей лица, появлением отёчности слизистой зева и носа, с затруднением носового дыхания, с лихорадкой до 39 °С, не снижающейся на фоне приёма антипиретиков (рис. 1). Девочка осмотрена педиатром и неврологом детской поликлиники по месту жительства, сделано заключение об аллергии, но

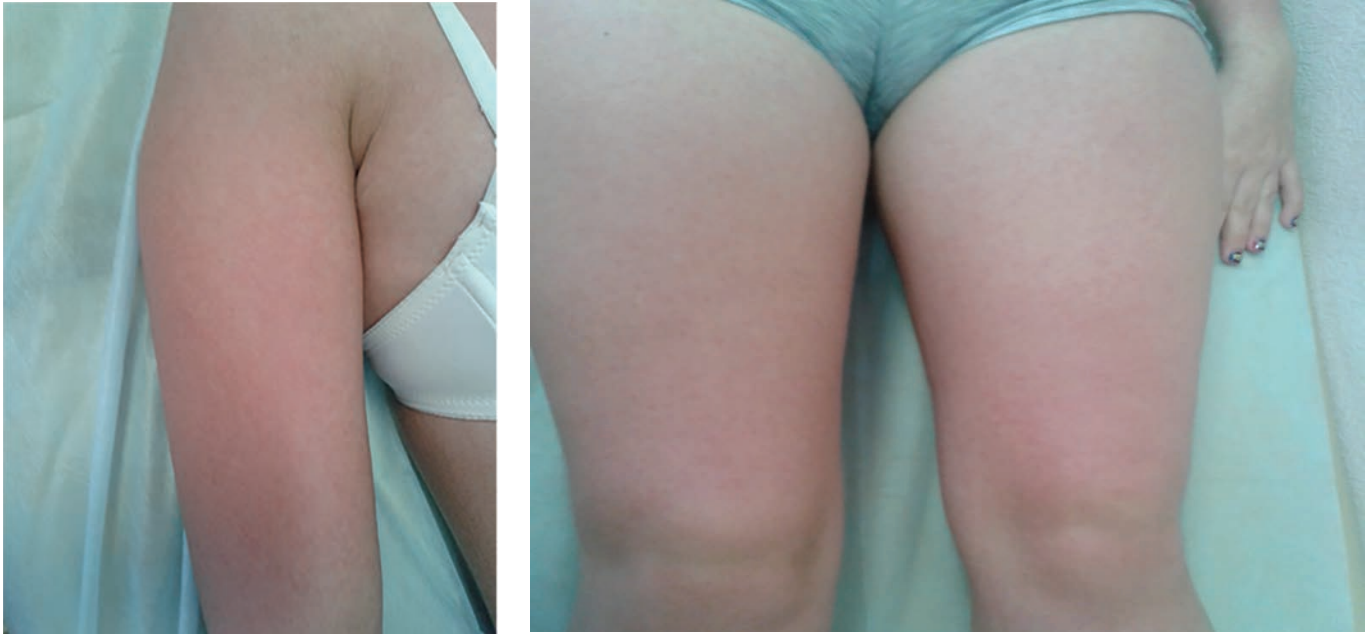


Рис. 1. Ламотриджин-индуцированная сыпь на коже конечностей у пациентки Ю.Ю., 15 лет (объяснения в тексте)

рекомендации по отмене ламотриджина не сделано. Извещение о НР не заполнено. Рекомендован приём супрастина внутрь, хотя препарат противопоказан при эпилепсии в связи с наличием потенциального проконвульсантного эффекта.

Вышеизложенное побудило отца пациентки обратиться на экспертную консультацию к неврологу-эпилептологу НЦ УК.

Соматический статус: состояние пациентки 1-й степени тяжести, генерализованная сыпь на коже конечностей, туловища, лице, с зудом и отёками на лице, высыпания и отёк в области слизистых носа и зева с затруднением носового дыхания, лихорадка — 38,7 °С, несмотря на приём антипиретиков за час до настоящей консультации. Сердечные тоны ясные, тахикардия — 98 уд/мин. Дыхание проводится над всеми полями лёгких, везикулярное, частота дыхательных движений 19 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Мочепуспускание и дефекация в норме. Отмечается нарушение менструального цикла (аменорея), выпадение и истончение волос, ломкость и истончение ногтей.

Неврологический статус: сознание ясное, пациентка несколько заторможена, общий фон снижен, повышен уровень ситуативной и личностной тревожности, умеренные когнитивные (преимущественно дисмнестические) расстройства, отвечает на вопросы короткими фразами, при уточнении данных анамнеза требуется помощь отца. Черепные нервы без очаговой симптоматики. Двигательная сфера: мышечный тонус дистоничен, повышение физиологических рефлексов по функциональному типу с верхних и нижних конечностей, без чёткой топики, тремор пальцев кистей вытянутых рук, мышечная сила до 5 баллов, пошатывание в позе Ромберга без риска падения, пальценосовая и пяточно-коленные пробы с негрубым

интенционным тремором с обеих сторон, без дисметрии. Чувствительная сфера интактна. Менингеальных симптомов нет. Тазовых расстройств нет.

На основании анамнеза, результатов видеомониторинга электроэнцефалографии и данных осмотра был выставлен диагноз: G 40.3 Идиопатическая генерализованная эпилепсия: юношеская миоклоническая эпилепсия с типичными абсансами, генерализованными тонико-клоническими приступами.

Данные дополнительных методов обследования. Молекулярно-генетическое исследование: гетерозиготный носитель мутации с.IVS A734C (-163 C>A) гена *CYP1A2*, генотип AC; гомозиготный носитель мутации I359L (*3) A>C гена *CYP2C9*, генотип CC; гетерозиготное носительство мутации гена *UGT1A1*, генотип 7TA/6TA. Фармакогенетический профиль — медленный метаболизатор. Кумулятивный риск замедления метаболизма ЛП с печёночным и преимущественно печёночным путём метаболизма высокий.

ТЛМ вальпроевой кислоты: кумуляция вальпроевой кислоты в крови до субтоксического уровня 95,6 мкг/мл (норма 50–100 мкг/мл) на фоне приёма депакина-хроно 1 000 мг/сут;

ТЛМ леветирацетама: уровень леветирацетама в терапевтическом диапазоне 13,91 мкг/мл (норма 6–20 мкг/мл) на фоне приёма кеппры 1 000 мг/сут.

Проведена отмена приёма ламотриджина, на фоне проведения инфузионной терапии с применением глюкокортикостероидов в течение 2 сут сыпь регрессировала, температура нормализовалась, нормализовалось носовое дыхание. Приём депакина-хроно продолжен со снижением дозировки до 600 мг/сут, доза леветирацетама снижена до 500 мг/сут.

На фоне коррекции противоэпилептической терапии в течение первых 3 мес у пациентки отмечался один

генерализованный тонико-клонический припадок в утренние часы во время занятий, длительностью менее 1 мин, который развился в предменструальный период. По данным видеомониторинга электроэнцефалограммы в динамике, интериктальной и иктальной эпилептиформной активности не выявлено. ТЛМ в динамике: концентрация вальпроевой кислоты и леветирацетама в средне-терапевтическом диапазоне. У девочки улучшился эмоциональный фон, нормализовался сон, девочка стала посещать школу со сверстниками и обучаться по общей программе, повысилась успеваемость в школе, купированы ониходистрофия и диффузная алопеция, уменьшены нарушения менструального цикла (аменорея трансформировалась в опсоменорею).

Катамнез 15 мес после первичного обращения пациентки в НЦ УК: девочка получает монотерапию ПЭП (леветирацетам 500 мг/сут), препарат вальпроевой кислоты отменён, достигнута фармакоиндуцированная ремиссия эпилептических приступов длительностью более 12 мес, нормализовалась масса тела, нормализовался менструальный цикл, пациентка успешно осваивает школьную программу с оценками «хорошо» и «отлично», посещает спортивный зал, общий фон настроения хороший, планы оптимистичные.

Обсуждение

Представленный клинический пример демонстрирует, что у девочки НР развивались на каждый из трёх назначенных ПЭП:

- кумуляция леветирацетама в крови до токсического уровня (более 50 мкг/мл) на фоне приёма Кеппры перорально 2 000 мг/сут с аггравацией леветирацетам-индуцированных расстройств сна по типу инсомнии, непсихотических (эмоционально-волевых, тревожно-фобических) и психотических психиатрических расстройств (с бредом преследования, аутоагрессией, психомоторным возбуждением), вторичной пароксизмальной дискинезией;
- кумуляция вальпроевой кислоты в крови до субтоксического уровня (95,6 мкг/мл) на фоне приёма депакина-хроно 1 000 мг/сут с развитием вальпроат-индуцированных тромбоцитопении, диффузной алопеции, ониходистрофии, нарушений менструального цикла, депрессии, когнитивных расстройств;
- ламотриджин-индуцированная генерализованная дерматопатия со сливными высыпаниями на коже

Литература

1. Мирошниченко И.И., Птицина С.Н. Генетический полиморфизм и фармакокинетика лекарственных средств. Клиническая фармакокинетика. 2005; 2 (3): 35–39.
2. Kiang T.K., Ho P.C., Anari M.R. et al. Contribution of CYP2C9, CYP2A6, and CYP2B6 to valproic acid metabolism in hepatic microsomes from individuals with the CYP2C9*1/*1 genotype. Toxicol. Sci. 2006 Dec.; 94: 2: 261–271.
3. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 304.
4. Воронкова К.В., Пылаева О.А., Косякова Е.С., Мазальская О.В., Голосная Г.С., Проваторова М.А., Королева Н.Ю., Ахмедов Т.М., Ана-

конечностей, туловища, лица, на слизистой зева, носа, с лихорадкой на фоне приёма ламиктала 50 мг/сут.

Вальпроат- и леветирацетам-индуцированные НР относятся к типу А, оцениваются на 7 баллов по шкале Наранжо (вероятные), а НР на ламотриджин – тип В, 6 баллов по шкале Наранжо (вероятная).

Недооценка связи клинических проявлений с ПЭП-индуцированными НР, их интерпретация как проявление основного или нового психоневрологического заболевания привели к «фармакологическому каскаду». Игнорирование лечащим врачом-неврологом сведений о выявлении токсического уровня леветирацетама в крови привело к неверной интерпретации клинической картины и назначению нерациональной политерапии ПЭП и антипсихотиков. Развитие токсических и субтоксических концентраций ПЭП в крови на фоне приёма среднетерапевтических доз препаратов объяснимо с позиции результатов молекулярно-генетических исследований, свидетельствующих о принадлежности пациентки к категории медленных метаболизаторов, что важно учитывать не только при назначении ПЭП, но и других лекарственных препаратов с печёночным и преимущественно печёночным путём метаболизма. Игнорирование информации об ингибировании метаболизма ламотриджина вальпроевой кислотой [5] привело к несоблюдению рекомендаций по более медленному титрованию дозы ламотриджина при проведении комбинированной с вальпроатами терапии, по сравнению с пациентами, получающим монотерапию, и неверной тактике врача в связи с недооценкой серьёзности поражений кожи, тяжесть которых могла нарастать до опасных для жизни осложнений, таких как синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Представленный клинический пример ещё раз иллюстрирует важность повышения уровня знаний практикующих врачей неврологов первичного звена здравоохранения о системе мониторинга НР и нормативных актах, регламентирующих их регистрацию в РФ [6, 7]. Несомненно, важно усилить взаимодействие клинических фармакологов медицинских учреждений с практикующими врачами, оказывающим помощь пациентам, страдающим эпилепсией, включая введение в повседневную клиническую практику клинические разборы подобного рода случаев на междисциплинарных конференциях.

ньева Т.В., Петрухин А.С. Современные принципы терапии эпилепсии. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010; 6: 24–36.

5. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. Br. J. Clin. Pharmacol. 2006 Mar; 61 (3): 246–255.

6. Бочанова Е.Н., Шнайдер Н.А., Зырянов С.К., Дмитренко Д.В., Веселова О.Ф., Курц Е.М., Гордеева Н.В. Оценка знаний врачей о системе фармаконадзора. Уральский медицинский журнал. 2016; 4: 142–144.

7. Бочанова Е.Н., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Артюхов И.П., Гусев С.Д., Зырянов С.К., Насырова Р.Ф. Сравнительная оценка частоты аггравации эпилептических припадков на фоне приема противоэпилептических препаратов различных поколений. Фарматека. 2017; 9: 56–60.

Значение полиморфизма гена *MDR1* для индивидуализации анальгетической терапии в онкологии

Боброва О.П.¹, Шнайдер Н.А.¹, Сычёв Д.А.², Петрова М.М.¹

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

² – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Резюме. Обзор посвящён значению гликопротеина-Р для проведения эффективной и безопасной анальгетической терапии опиоидами в онкологии. Показано значение влияния межлекарственных взаимодействий на активность гликопротеина-Р в условиях многокомпонентной паллиативной терапии. Представлены основные субстраты, ингибиторы и индукторы гликопротеина-Р, имеющие наиболее актуальное значение в клинической онкологии. Освещена роль полиморфизма гена *MDR1*, кодирующего гликопротеин-Р, для фенотипического разнообразия хронической боли и профиля безопасности анальгетической терапии. Представлена ключевая роль для клинической онкологии и паллиативной медицины фармакогенетических факторов гена, кодирующего гликопротеин-Р, в персонализированном подходе к проведению анальгетической терапии.

Ключевые слова: хронический болевой синдром, онкология, однонуклеотидный полиморфизм, Р-гликопротеин, ген *MDR1*

The importance of *MDR1* gene polymorphism for the individualization of analgesic therapy in oncology

Bobrova O.P.¹, Shnayder N.A.¹, Sychev D.A.², Petrova M.M.¹

¹ – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² – Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Postgraduate Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Abstract. The review focuses on the importance of glycoprotein-P for the effective and safe analgesic therapy of opioids in oncology. The importance of the effect of inter-drug interactions on glycoprotein-P activity in conditions of multicomponent palliative therapy is shown. The main substrates, inhibitors and inducers of glycoprotein-P, which have the most actual importance in clinical oncology, are presented. The role of *MDR1* gene encoding for glycoprotein-P has been highlighted for the phenotypic variety of chronic pain and the profile of analgesic therapy safety. The key role for the clinical oncology and palliative medicine of the pharmacogenetic factors of the gene encoding glycoprotein-P in a personified approach to analgesic therapy is presented.

Keywords: chronic pain syndrome, oncology, single nucleotide polymorphism, P-glycoprotein, *MDR1* gene

Автор, ответственный за переписку:

Боброва Ольга Петровна – к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсами клинической фармакологии, фармтехнологии и курсом ПО, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; врач - клинический фармаколог КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И.Крыжановского, г. Красноярск; e-mail: BOP_351971@mail.ru

Введение

Фенотипическое разнообразие хронического болевого синдрома, межиндивидуальность различий эффективности и безопасности многокомпонентной анальгетической терапии в рамках паллиативной помощи у пациентов онкологического профиля предопределяет изучение различных факторов модификационной фенотипической изменчивости [1]. Фармакокинетическое разнообразие лекарственных средств (ЛС), в том числе и опиоидов, может объясняться различиями транспортных систем наряду с другими генетическими и негенетическими факторами. Известно, что транспортеры имеют значение для метаболизма множества ЛС, включая анальге-

тические лекарственные средства. Потенциальная возможность межлекарственных взаимодействий изменять клиническую эффективность и профиль безопасности опиоидов, индуцируя или ингибируя транспортёры, у пациентов онкологического профиля с хроническим болевым синдромом имеет огромное практическое значение для персонализации анальгетической терапии [2]. Учёт влияния изменчивости транспортёров опиоидов на их фармакокинетические свойства в рамках комплексного анализа с другими генетическими и негенетическими факторами на современном этапе оказания противоболевой терапии пациентам онкологического профиля представляется актуальным с целью обеспечения эффективности и безопасности фармакотерапии.

Цель — анализ отечественной и зарубежной литературы о клиническом значении фармакогенетических факторов генов транспортёров опиоидных лекарственных средств при проведении анальгетической терапии в онкологии.

Материалы и методы

Проведён поиск русско- и англоязычных статей в научных базах PubMed, Scopus, Web of Science, E-library, по ключевым словам: хронический болевой синдром, онкология, однонуклеотидный полиморфизм, Р-гликопротеин, ген *MDR*, литературный обзор.

Результаты и обсуждение

В настоящее время известно более чем 400 мембранных транспортных белков ЛС, которые сгруппированы в два основных суперсемейства — транспортёры растворённых веществ (Solute carriers, SLC) и АТФ-связывающие белки — транслокаторы (АТФ — binding cassette, ABC) [3]. Многие из этих транспортёров охарактеризованы на молекулярном уровне и располагаются в тканях и клеточных мембранах организма человека [4]. У человека идентифицировано 48 ABC-транспортёров, важнейшим представителем суперсемейства ABC-транспортёров, участвующим в переносе опиоидов, является Р-гликопротеин (от англ. permeability — проницаемость) или *MDR1/ABCB1* белок [5, 6] — наиболее изученный лекарственный транспортёр для опиоидных эндогенных и синтетических анальгетиков через биологические барьеры [7].

Р-гликопротеин (Pgp) представляет собой крупный трансмембранный белок с молекулярной массой 170 кДа, состоящий из 1280 остатков аминокислот, сгруппированных в две гомологичные половины высотой 136 А и шириной 70 А, соединённые между собой подвижным полипептидом, обеспечивающим их конформационную устойчивость [8]. Каждая половина представляет собой большой трансмембранный гидрофобный домен (TMD), состоящий из 3 пар мембранносвязанных альфа-петель (TMs 1–3, 6, 10, 11 и TMs 4, 5, 7–9, 12), и один консервативный нуклеотид связывающий цитоплазматический домен (NBD), в котором находится АТФ — связывающий сайт. Объём внутренней полости в билипидном мембранном слое составляет примерно 6000 А и может вмещать одновременно, по крайней мере, 2 компонента, что позволяет предположить взаимодействие двух половин белка-транспортёра для функционирования молекулы, и область линкера (соединяющего полипептида) — необходима для правильного взаимодействия двух половин. Р-гликопротеин обнаружен во многих органах и тканях человека: в печени он локализован на поверхности гепатоцитов, на апикальной поверхности малых билиарных протоков, в тонком и толстом кишечнике — на апикальной поверхности

эпителиальных клеток, в почках на мембране проксимальных канальцев, в поджелудочной железе на апикальной поверхности малых протоков [9]. Также Pgp обнаружен в эндотелиоцитах гистогематических барьеров (гематоэнцефалического, гематоовариального, гематотестикулярного и гематоплацентарного), в клетках иммунной системы — зрелых макрофагах, клетках-киллерах, Т- и В-лимфоцитах, моноцитах, в эпителиальных клетках коры надпочечников [9, 10].

Pgp кодируется генами *MDR* (multi drug resistance gene), которые включают у человека два гена — *MDR1* и *MDR2*. Ген *MDR1* также вовлечён в механизмы развития лекарственной устойчивости [10]. Ген *MDR1* расположен на 7-й хромосоме, в локусе p21-21.1, распространяется более чем на 100 kb, содержит 28 экзонов.

Р-гликопротеин снижает всасывание ЛС путём эффлюкса их в просвет кишечника, выводит их в просвет желчных капилляров и почечных канальцев и обеспечивает непроницаемость для липофильных веществ через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). При этом, повышение функциональной активности Pgp может привести к неэффективности фармакотерапии в связи с интенсивным выведением веществ из клеток и препятствованием их всасыванию в желудочно-кишечном тракте, а снижение — к развитию относительной передозировки и нежелательным реакциям (НР) [9].

Воздействие ряда ЛС также может модулировать активность белка-транспортёра [9]. Ингибиторы Pgp снижают его функциональную активность, что в ряде случаев ассоциировано с развитием НР. У пациентов, имеющих генотип 3435ТТ, имеется высокий риск развития НР при назначении ЛС — субстратов узкого терапевтического действия [9]. Так, известно, что у лиц с генотипом ТТ отмечается низкая экспрессия гена *MDR1*, предопределяющая сниженное количество гликопротеина-Р в кишечнике, печени, почках и эндотелии ГЭБ. У таких пациентов при применении в среднетерапевтических дозах ЛС, являющихся субстратами гликопротеина-Р, наблюдаются более высокие концентрации ЛС в плазме крови из-за более полного их всасывания из желудочно-кишечного тракта и угнетения выведения почками и печенью. Таким образом, при выявлении генотипа ТТ по полиморфному маркеру С3435Т гена *MDR1*, кодирующего гликопротеин-Р, следует снижать дозу ЛС — субстратов гликопротеина-Р с узким терапевтическим диапазоном (дигоксин, циклоспорин, такролимус и т. д.). А также не следует применять ЛС — субстраты гликопротеина-Р, НР которых связаны с проникновением через гистогематические барьеры (фексофенадин, лоперамид и т. д.). Напротив, следует применять ЛС с низкой биодоступностью, так как у этой категории лиц они могут оказаться наиболее эффективными (ингибиторы ВИЧ-протеиназы, статины и т. д.) и препараты, проникновение которых через ГЭБ затруднено, а их мишени расположены в центральной нервной систе-

ме, поскольку у этих пациентов они могут оказаться наиболее эффективными (противосудорожные ЛС, бромперидол, рисперидон, противорвотные ЛС).

P-гликопротеин имеет широкую субстратную специфичность, обеспечивающую транспорт многих липофильных соединений. Субстраты Pgp — вещества, отличающиеся структурной разнородностью и схожие липофильностью (амитриптилин, фенobarбитал, дигоксин, левофлоксацин, лозартан, лоперамид, ондансетрон, морфин, пароксетин и др.), что необходимо учитывать при проведении ко-анальгетической и сопроводительной терапии в онкологии. Причём, чем липофильнее молекула ЛС, тем больше в ней водородных связей, тем большим сродством к Pgp она обладает [9]. Индукторы, напротив, повышают активность белка-транспортёра, что меняет фармакокинетику применяемых субстратов и способствует снижению эффективности проводимой фармакотерапии (дексаметазон, морфин, зверобой, клевер луговой). Следует отметить, что индукция Pgp не имеет терапевтической ценности, в то время как ингибирование белка-транспортёра является привлекательной целью также для предотвращения множественной лекарственной устойчивости опухолей. Известными ингибиторами Pgp являются: спиронолактон, сертралин, амиодарон, дексаметазон, кетоконазол, пентазоцин, метадон, флуоксетин, шелковица белая, лимонник китайский, барбарис обыкновенный. Необходимо отметить, что наличие экстрацеллюлярного ацидоза в околотуморозном пространстве также вызывает линейное возрастание функциональной активности Pgp в условиях имеющейся раковой гипоксии за счёт HIF-1 [11]. Также соматическая патология щитовидной железы в условиях гиперфункции приводила к уменьшению активности Pgp и изменению фармакокинетики субстратов Pgp [12, 13]. Следует отметить, что многие ЛС — субстраты гликопротеина-P одновременно являются субстратами CYP3A4, метаболизирующего фентанил, гидрокодон, метадон, оксикодон. Совместное применение препаратов зверобоя с ЛС — субстратами гликопротеина-P приводит к снижению концентрации последних в плазме крови, что чревато снижением эффективности фармакотерапии.

Pgp обеспечивает также защиту головного мозга от ксенобиотиков, препятствуя их проникновению в ткань мозга [14]. Активность Pgp имеет гендерные различия [15], может изменяться под действием генетических и негенетических факторов (ЛС, факторов внешней и внутренней среды) [16, 17]. Системный мониторинг гена *MDR1* выявил около 50 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), которые могут изменять степень поглощения или выведения из клетки ЛС и их метаболитов [3]. Существуют доказательства АВСС транспорта морфина, глюкоронидных метаболитов опиоидов и эндогенных опиоидов, что требует дальнейшего клинического изучения [18].

Наиболее изученным и распространённым из 50 известных ОНП гена *ABCB1* является 1236 C>T,

2677 G>T / A / C и 3435C>T, которые наблюдаются с частотой 50–60 % у европеоидов, 40–50 % — у азиатов, и 10–30 % — у африканцев [19]. ОНП G2677T и G2677A в 21-м экзоне являются структурными, т. е. приводящими к изменениям в аминокислотной последовательности. Полиморфизмы C1236T (в 12-м экзоне) и C3435T (в 26-м экзоне) не приводят к аминокислотным заменам, однако вызывают изменение экспрессии данного гена. Известно, что у лиц с генотипом 3435TT отмечается низкая экспрессия гена *MDR1*, предопределяющая более низкий уровень Pgp в кишечнике, печени, почках и эндотелии гематоэнцефалического барьера [20].

Диплотип, состоящий из трёх полиморфных позиций в гене *ABCB1* (1236TT, 2677TT и 3435TT) связан с повышенной чувствительностью к действию фентанила и способностью вызывать угнетение дыхания [19].

Гетерозиготность для *MDR1* по 3435T (rs1045642) аллелю связана с пониженной суточной дозой морфина при смешанной хронической боли онкологического генеза [6] вследствие увеличения концентрации морфина в центральной нервной системе, а также с межиндивидуальными различиями болевого синдрома у пациентов с онкопатологией. У пациентов с комбинированным диким типом генотипа 3435CC и 2677GG имело место значительно большее число побочных реакций из-за повышения плазменной концентрации опиоидов [18]. Угнетение дыхательного центра фентанилом в корейской и турецкой взрослой популяции показано для аллельного варианта C3435T [19]. Аллельные варианты 2677A и 3435T защищали от тошноты и рвоты, сонливости и спутанности сознания у пациентов онкологического профиля, получающих морфин [19]. Кроме того, гомозиготные пациенты TT гена *MDR1* имели опиоидные побочные эффекты, такие как потливость, напряжение мышц, стресс и седацию чаще в сравнении пациентами с CC / CT аллелями [21]. Полиморфизмы в гене *MDR1* могут влиять на интенсивность морфин-ассоциированного запора: носители ОНП rs4437575 имели гораздо менее выраженные явления констипации в сравнении с rs1045642 [22].

Экспрессия *MDR1* у мужчин в 2, 4 раза выше, чем у женщин, что может предопределять также гендерные различия фармакокинетики опиоидных средств [23]. Это положение лежит в основе гипотезы, согласно которой половые различия в фармакокинетике ЛС, одновременно являющихся субстратами CYP3A4 и гликопротеина-P, обусловлены именно различным содержанием, а, следовательно и активностью, гликопротеина-P у мужчин и женщин [7]. У мужчин, в отличие от женщин, подобные ЛС не успевают метаболизироваться под действием CYP3A4, так как быстро выводятся гликопротеином-P в желчь, следовательно, именно у мужчин будет отмечаться более низкая интенсивность метаболизма. Аллельные варианты C3435T и G2677T предопределяют также усиление антиноцицептивной активности оксикодо-

на. Учитывая современные данные, можно выделить следующие механизмы изменения функциональной активности Pgp: изменение экспрессии гена *MDR1*; полиморфизм гена *MDR1*; изменение активности синтезированного белка-транспортёра; увеличение дозы (амплификация) гена *MDR1*; изменение метаболизма клеток; стабилизация мРНК гена *MDR1*; передача Pgp между клетками [9].

Несмотря на расширяющийся интерес к значению лекарственных переносчиков, данные литературы об их влиянии на восприятие противоболевой терапии противоречивы, т. к. изменение экспрессии мРНК гена *MDR1* не всегда коррелирует с изменением экспрессии самого белка-транспортёра и может быть результатом различий в транскрипционных и трансляционных процессах [24], что требует дальнейшего изучения.

Необходимо учитывать большое разнообразие белков — анионных и катионных транспортёров лекарственных средств наряду с Р-гликопротеином, обеспечивающих вариативность эффективности и безопасности опиоидной терапии благодаря генетическому полиморфизму. Ещё одной группой переносчиков, локализуемых в ЦНС, является суперсемейство энергетически независимых SLC-транспортёров, включающее в себя более 300 представителей, сгруппированных в 48 семейств. Основная функция указанных переносчиков является транспорт веществ с высокой степенью гидрофильности или ионизации, которые не могут проникнуть через ГЭБ другим путём. К семейству SLC-транспортёров относятся переносчики глюкозы (SLC2), анионов и катионов (SLC22), аминокислот (SLC7), олигопептидов (SLC15) [3]. Также SLC-транспортёры участвуют в абсорбции лекарственных препаратов, что определяет их распределение и фармакокинетические особенности в ЦНС. Но окончательная роль SLC-транспортёров в изменении проницаемости ГЭБ при патологических состояниях ещё не полностью ясна. Семейство орга-

нических анионных транспортёров имеет 9 изоформ, две из которых — SLC01A2 (органический анион транспортировки полипептида 1A2) и SLC01B3 (органический анион транспортировки полипептида 1B3, органический анион транспортировки полипептида - 8) определяют решающую роль в транспорте опиоидов в центральной нервной системе (ЦНС) [25, 26]. Влияние генетического полиморфизма транспортёров органических анионов, транспортирующих органические анионы, на фармакокинетику, а, следовательно, и на фармакодинамику опиоидных ЛС мало изучено. Таким образом, идентификация генетического полиморфизма SLC01A2 и SLC01B3 диктует необходимость дальнейших исследований для определения потенциальных субстратов опиоидов и клинической значимости последних в терапии боли.

Заключение

Проведённый анализ зарубежной и отечественной литературы показал существование вариаций эффективности и безопасности опиоидной терапии между отдельными пациентами с онкопатологией. Функционирование транспортёров опиоидных ЛС — важный молекулярный механизм, определяющий основные фармакокинетические параметры анальгетических средств. На активность транспортёров ЛС могут влиять совместное применение их с другими лекарственными средствами, а также полиморфизм генов, кодирующих данные транспортёры. Эффлюксный транспортёр гликопротеин-Р характеризуется полиспецифичностью известных субстратов, что необходимо учитывать в рамках вынужденной полифармакотерапии в паллиативной медицине. Носительство ОНП гена *MDR1*, определяющее различия эффективного дозового режима и реализации НПР опиоидов, является значимым для персонализированного подхода к анальгетической терапии и требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Yiannakopoulou E. Pharmacogenomics and Opioid Analgesics: Clinical Implications. *International Journal of Genomics*. 2015; 1–8. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/368979>.
2. Muralidharan A., Smith M.T. Pain, analgesia and genetics. *JPP*. 2011; 63: 1387–1400. doi:10.1111/j.2042-7158.2011.01340.x.
3. Котловский М.Ю., Покровский А.А., Котловская О.С., Оседко А.В., Оседко О.Я., Тутова Н.М. и др. Ген SLC01B1 в аспекте фармакогенетики. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015; 1: 5–15.
4. Giacomini K.M., Huang S.M., Tweedie D.J., Benet L.Z., Brouwer K.L., Chu X. et al. Membrane transporters in drug development. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2010; 9 (3): 215–236. doi: 10.1038/nrd3028.
5. Deenen M.J., Cats A., Beijnen J.H., Schellens J.H. Pharmacogenetic variability in drug transport and phase I anticancer drug metabolism part *Oncologist*. 2011; 16: 820–834. doi:10.1634/theoncologist.2010-0259.
6. Brambila - Tapia A.J.L. Effect of MDR1 (ABCB1) polymorphisms. *Rev Invest Clin*. 2013; 65 (5): 445–454. PMID:24687344.
7. Якушева Е.Н., Черных И.В., Шулькин А.В., Попова Н.М. Гликопротеин - Р: структура, физиологическая роль и молекулярные механизмы модуляции функциональной активности. *Успехи физиологических наук*. 2014; 45 (4): 90–98.
8. Sharom F.J. The P - glycoprotein multidrug transporter. *Essays Biochem*. 2011; 50: 161–78. doi: 10.1042/bse0500161.
9. Ташенова А.И. Транспортная система гликопротеина-Р и фармакокинетика лекарственных средств. *Биомедицина*. 2010; 4: 24–32.
10. Sia A.T., Sng B.L., Lim E.C., Law H., Tan E.C. The influence of ATP-binding cassette sub-family B member -1 (ABCB1) genetic polymorphisms on acute and chronic pain after intrathecal morphine for caesarean section: a prospective cohort study. *Int J Obstet Anesth*. 2010; 19: 254–260. doi: 10.1016/j.ijoa.2010.03.001.
11. Ding Z., Yang L., Xie X., Xie F., Pan F., Li J., He J., Liang H. Expression and significance of hypoxia-inducible factor-1 alpha and MDR1/P-glycoprotein in human colon carcinoma tissue and cells. *Cancer Res Clin Oncol*. 2010; 3:1276–1282. doi: 10.1007/s00432-010-0828-5.
12. Cetinkalp S., Karadeniz M., Erdo an M., Ero lu Z., Zengi A., Kosova B. et al. Human multidrug resistance-1 gene expression levels in graves-basedow disease. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2010; 118 (3): 158–160. doi: 10.1055/s-0029-1215586.
13. Marzolini C., Paus E., Buclin T., Kim R.B. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): Recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 75 (1): 13–33. doi: 10.1016/j.clpt.2003.09.012.
14. Krishnamurthy S., Tichenor M.D., Satish A. G., Lehmann D.B. A proposed role for efflux transporters in the pathogenesis of hydrocephalus. *Croat Med. J*. 2014; 55 (4): 366–376. doi: 10.3325/cmj.2014.55.366.

15. Якушева Е.Н. и др. Половые различия функциональной активности и экспрессии гликопротеина-Р у кроликов. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2014; 100 (8): 944–952.
16. Якушева Е.Н., Черных И.В. Влияние экспериментальной подострой гипобарической гипоксической гипоксии на функциональную активность гликопротеина-Р. Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. 2013; 1: 60–64.
17. Thews O., Dillenburger W., Fellner M., Buchholz H.G., Bausbacher N., Schreckenberger M. et al. Activation of P-glycoprotein (Pgp)-mediated drug efflux by extracellular acidosis: in vivo imaging with 68Ga-labelled PET tracer. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2010; 37 (10): 1935–1942. doi: 10.1007/s00259-010-1504-3.
18. Zwisler S.T., Enggaard T.P., Noehr-Jensen L., Mikkelsen S., Verstuyft C., Becquemont L. et al. The antinociceptive effect and adverse drug reactions of oxycodone in human experimental pain in relation to genetic variations in the OPRM1 and ABCB1 genes. Fundam Clin Pharmacol. 2010; 24 (4): 517–524. doi: 10.1111/j.1472-8206.2009.00781.x.
19. Kesimci E., Engin A.B., Kanbak O., Karahalil B. Association between ABCB1 gene polymorphisms and fentanyl's adverse effects in Turkish patients undergoing spinal anesthesia. Gene. 2012; 493 (2): 273–277. doi:10.1016/j.gene.2011.11.040.
20. Shitara K., Matsuo K., Ito S., Sawaki A., Kawai H., Yokota T. et al. Effects of genetic polymorphisms in the ABCB1 gene on clinical outcomes in patients with gastric cancer treated by second-line chemotherapy. Asian Pac J Cancer Prev. 2010; 11 (2): 447–452. <https://www.researchgate.net/publication/46280511>.
21. Laugsand E.A., Fladvad T., Skorpén F., Maltoni M., Kaasa S., Fayers P., Klepstad P. Clinical and genetic factors associated with nausea and vomiting in cancer patients receiving opioids. Eur J Cancer. 2011; 47 (11): 1682–1691. doi: 10.1016/j.ejca.2011.04.014.
22. Rhodin A., Grnbladh A., Ginya H., Nilsson K.W., Rosenblad A., Zhou Q. et al. Combined analysis of circulating beta-endorphin with gene polymorphisms in OPRM1, CACNAD2 and ABCB1 reveals correlation with pain, opioid sensitivity and opioid-related side effects. Mol Brain 2013; 6: 8. doi: 10.1186/1756-6606-6-8.
23. Смирнова О.В. Половые различия действия лекарств: роль белков множественной устойчивости к лекарствам. Физиология человека. 2012; 38 (3): 124–136.
24. Sharom F.J. The P-glycoprotein multidrug transporter. Essays Biochem. 2011; 50 (1): 161–78. doi: 10.1042/bse0500161.
25. Duan G., Xiang G., Zhang X., Yuan R., Zhan H., Qi D. A single – nucleotide polymorphism in SCN9A may decrease postoperative pain sensitivity in the general population. Anesthesiology. 2013; 118: 436–442. doi: 10.1097/ALN.0b013e31827dde74.
26. Trescot A.M., Faynboym S. A review of the role of genetic testing in pain medicine. Pain Physician. 2014; 17 (5): 425–445. PMID:25247900.

I Российская зимняя Школа молодых учёных и врачей по фармакогенетике и персонализированной терапии

13–16 февраля 2018 г.

г. Москва

Организаторы:

- Общество фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии (ОФФПТ);
- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России);
- Биомедицинский холдинг «Атлас».

Информационный партнёр:

- Журнал «Фармакогенетика и Фармакогеномика».

Журнал «Фармакогенетика и Фармакогеномика»:

- **Сычёв Дмитрий Алексеевич** – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, председатель Общества фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии.

1 -й день

Место: Ректорат ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ауд. № 109 (ул. Баррикадная, д.2/1 стр.1).

- Лекции и мастер-классы известных российских и зарубежных учёных в области фармакогенетики и персонализированной медицины.
- Сессия коротких сообщений молодых учёных, по результатам собственных клинических исследований в области фармакогенетики (на английском языке, модератор – Matthias Schwab, PhD, Germany).

2 -й день

Место: Кафедра клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, голубой зал (ул. Поликарпова, д. 12/13)

- Клинические разборы «Консультирование пациентов по результатам фармакогенетического тестирования».
- Открытая дискуссия «Что нужно сделать для внедрения фармакогенетики в клиническую практику в России» (модераторы – академик РАН, д.м.н., профессор **Гинтер Е.К.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор **Сычёв Д.А.**).
- Семинар «Информационные технологии как инструмент имплементации фармакогенетики в клиническую практику».
- Семинар «Образовательные проекты и технологии в области фармакогенетики».

3 -й день

Место: Кафедра клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России Минздрава России, голубой зал (ул. Поликарпова, д. 12/13).

- Семинар «Опыт компании АТЛАС в области практического использования фармакогенетического тестирования».
- Семинар «Новые лабораторные технологии для фармакогенетики».
- Организация научной лаборатории фармакогенетики и фармакокинетики. Экскурсия по Научно-исследовательскому центру ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

4 -й день

Место: Кафедра клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, голубой зал (ул. Поликарпова, д. 12/13).

- Мастер-класс «Как запланировать и выполнить научное клиническое исследование в области фармакогенетики?».
- Мастер-класс «Как опубликовать результаты научного клинического исследования в области фармакогенетики в зарубежном журнале?».

К участию приглашаются:

- Студенты, ординаторы, аспиранты.
- Молодые учёные (научные сотрудники и преподаватели).
- Врачи всех специальностей.

Условия отбора для участия в работе Школы:

- Возраст до 35 лет включительно.
- Анкета участника (см. Приложение 1).
- Резюме (Curriculum vitae, CV; см. Приложение 2).
- Мотивационное письмо (см. Приложение 3).
- Участие бесплатное.
- Количество участников ограничено (30 человек).

Заявки на участие в Школе должны включать мотивационное письмо, резюме и заполненную анкету участника (см. Приложения). Заявки принимаются до 1 декабря 2017 г. Заявки будут рассмотрены до 18 декабря 2017 г. с последующим информированием о решении.

В рамках Школы предусмотрен отбор тезисов научных работ в области фармакогенетики и персонализированной терапии для публикации в специальном выпуске журнала «Фармакогенетика и Фармакогеномика» (РИНЦ). Для публикации тезисов необходимо подготовить их по установленной форме (Приложение 4). Приём тезисов – до 15 ноября 2017 г.

Подача тезиса не является обязательным условием участия в работе Школы.

Публикация тезисов бесплатная.

Регистрационного взноса за участие в Школе нет.

10 лучших научных работ будут отобраны для устного доклада в рамках секции работ молодых учёных. Результаты отбора докладчиков будут сообщены не позднее 18.12.2017 г.

Авторам лучших научных докладов по решению оргкомитета будет предложено доработать тезисы до формата статьи с последующей публикацией в журнале «Фармакогенетика и Фармакогеномика» (индексируется в РИНЦ).

Информация для иногородних

Участники Школы из других городов будут размещены в общежитиях ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, стоимость проживания – 220 рублей в сутки.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1 Анкета участника

ФИО	
Дата рождения	
Возраст	
Город	
Место учёбы в настоящий момент, курс (для учащихся)	
Место работы в настоящий момент, должность	
Учёное звание/степень	
Тема диссертации (при наличии)	

ФИО научного руководителя (при наличии)	
Место работы научного руководителя (при наличии)	
Подача тезиса (да/нет)	
Нуждаюсь в предоставлении места в гостинице – для иногородних (да/нет)	
Контактный e-mail	
Контактный телефон	

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Требования к CV

Резюме должно отражать основную информацию об участнике:

- ФИО, возраст.
- Образование.
- Научные интересы.
- Уровень английского языка.
- Опыт работы в формате перечисления мест работы, начиная с последнего.
- Участие в научных конференциях (Название доклада, конференция, дата и место проведения) – не более 5.
- Публикации тезисов в материалах научных конференций (Название тезиса, перечень авторов, конференция, дата и место проведения) – не более 5.
- Статьи в научных журналах – список публикаций за последние 5 лет, не более 5.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Требования к мотивационному письму

Мотивационное письмо пишется в свободном стиле. В мотивационном письме необходимо отразить следующее:

- Какой раздел персонализированной медицины и в какой области Вам интересен?
- Почему Вы хотите принять участие в Школе?
- Чем Вам в будущем помогут знания и контакты, приобретенные на Школе?
- Каковы Ваши профессиональные планы на будущее?
- Какую научную работу Вы проводите в настоящее время?

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

Требования к тезисам

В качестве тезисов могут быть поданы результаты оригинальных исследований, а также описание клинических случаев (обязательное условие – применение в исследовании фармакогенетического тестирования или других инструментов персонализированной терапии), проведенных при непосредственном участии автора и ранее не опубликованные в других изданиях. Метаанализы приравниваются к оригинальным исследованиям. Обзоры литературы не принимаются к печати. Тезисы должны быть написаны шрифтом Times New Roman, 12 кегль, одинарный интервал. Объем тезисов – до 2 страниц формата А4. Разрешено использование до 5 источников литературы (оформление списка литературы согласно правилам журнала «Фармакогенетика и Фармакогеномика»).

Каждый участник может подать не более 1 тезиса для рассмотрения.

Рукописи не рецензируются и не возвращаются. Организационный комитет самостоятельно принимает решение о публикации тезиса.

Файлы должны быть в формате MS Word (doc, docx). Названия файлов для анкеты участника – «Фамилия_ИО_анкета»; для мотивационного письма – «Фамилия_ИО_МП»; для резюме (CV) – «Фамилия_ИО_CV»; для тезиса – «Фамилия_ИО_тезис». В теме письма указать «Школа ОФФПТ».

СТРУКТУРА ТЕЗИСА:

Электронная почта для приёма тезисов:
pgxschool2018@yandex.ru

СТРУКТУРА ТЕЗИСА

Название тезиса пишется с большой буквы, как в предложении

Авторы указываются в формате: Пингвинов А.В.¹

*¹Учреждение (может быть несколько)
(свободная строка)*

ВВЕДЕНИЕ

ЦЕЛЬ

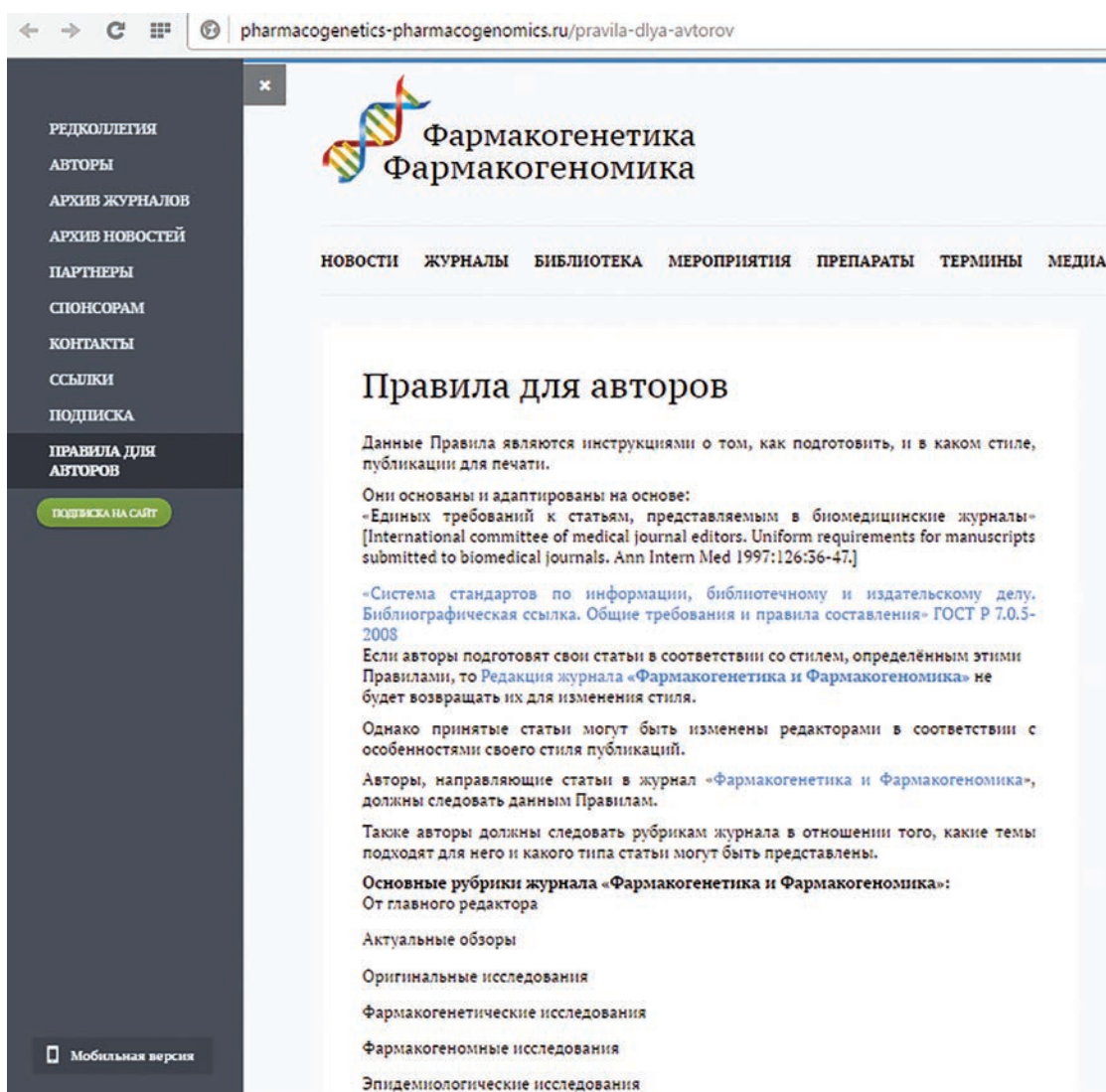
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

РЕЗУЛЬТАТЫ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

*Требования к оформлению списка литературы журнала
«Фармакогенетика и Фармакогеномика»*

<http://www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru/pravila-dlya-avtorov>



The screenshot shows the website of the journal «Фармакогенетика и Фармакогеномика». The left sidebar contains a menu with links: РЕДАКЦИОННАЯ, АВТОРЫ, АРХИВ ЖУРНАЛОВ, АРХИВ НОВОСТЕЙ, ПАРТНЕРЫ, СПОНСОРАМ, КОНТАКТЫ, ССЫЛКИ, ПОДПИСКА, ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ (highlighted), and ПОДПИСКА НА САЙТ. The main content area displays the title «Правила для авторов» and provides detailed instructions for authors, including requirements for manuscript preparation, citation standards (ГОСТ Р 7.0.5-2008), and a list of journal rubrics: Актуальные обзоры, Оригинальные исследования, Фармакогенетические исследования, Фармакогеномные исследования, and Эпидемиологические исследования. A mobile version link is visible in the bottom left corner.



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

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**

 **www.Market-Access-Solutions.ru**