

# Фармакогенетика и Фармакогеномика



**№ 2, 2016**



- Независимая научная организация в области изучения экономики программ здравоохранения
- Более 200 исследований в области оценки медицинских технологий
- Опубликовано около 210 научных работ в рецензируемых медицинских журналах
- Партнёры – 40 ведущих зарубежных и российских фармацевтических компаний

### Основные направления научной деятельности

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

### ПОЛНЫЙ СПЕКТР УСЛУГ ПО ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ

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



Награждён в 2013 и 2014 гг. Всероссийской социальной премией в области организации здравоохранения, фармакоэкономики и рациональной фармакотерапии «Da.Signa»



**№ 2, 2016 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**

**Батурич Владимир Александрович** д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической фармакологии Ставропольской государственной медицинской академии, г. Ставрополь

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

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

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

**Казакос 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», подписка +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** 27.12.2016 г.  
ООО «МЕДИАКОЛОР», 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.Pharmacokinetics.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

Центр фармакоэкономических исследований  
Market Access Solutions  
Издательство ОКИ

**ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

Фармакогенетика и фармакогеномика: трансляционных исследований становится больше  
*Сычёв Д.А.* ..... 3

**АКТУАЛЬНЫЕ ОБЗОРЫ**

Изучение активности изоферментов цитохрома P450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях полипрагмазии  
*Сычёв Д.А., Отделенов В.А., Денисенко Н.П., Смирнов В.В.* ..... 4

**ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Сравнение частоты полиморфизмов генов CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, SLCO1B1 в этнических группах нанайцев и русских  
*Шуев Г.Н., Сычёв Д.А., Сулейманов С.Ш., Рыжикова К.А., Мирзаев К.Б., Гришина Е.А., Сналина Н.А., Созаева Ж.А., Ильина Е.С., Грабуздов А.М., Мацнева И.А.* ..... 12

**КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Сопоставление активности изофермента цитохрома P450 CYP2C9 у пациентов пожилого и старческого возраста и у здоровых добровольцев первого периода зрелого возраста  
*Сычёв Д.А., Бордовский С.П., Никулин В.Э., Польшина Н.И., Аникин Г.С., Данилина К.С., Смирнов В.В., Отделенов В.А.* ..... 19

**ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ И ФАРМАКОГЕНОМИКИ**

Клиническая фармакогенетика антиагреганта тикагрелора: есть ли перспективы?  
*Сычёв Д.А., Торбенков Е.С.* ..... 24

Антиагрегантная терапия клопидогрелом у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей и сахарным диабетом 2 типа: состояние проблемы и перспективы фармакогенетического подхода  
*Андреянова М.А., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А., Автандилов А.Г.* ..... 27

**МЕРОПРИЯТИЯ**

Семинар молодых учёных «Прикладные проблемы персонализированной медицины: фокус на фармакогенетику и фармакогеномику»  
*Степанова И.* ..... 32

**№ 2, 2016 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

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

**Kazakov Ruslan Evgenevich**  
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 Karin Badavievich**  
PhD, senior research scientist FSBEI FPE Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

**Moskowskiy Sergey Alexandrovich**  
PhD, Head of Department of personalized medicine FGBU «IBMC» RAS, Moscow

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

**Piatkova Irina**  
PhD, UWS Black-town Molecular Research Laboratory, Western Sydney Local Health District, NSW, Australia

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

**Savelyeva Marina Ivanovna**  
PhD, leading researcher a group of clinical and pharmacological technologies, professor of the Department of clinical pharmacology and therapy FSBEI FPE Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

**Sirotkina Olga Vasilyevna**  
PhD, professor of the Department of clinical laboratory diagnostics and Federal Almazov North-West Medical Research Centre, St. Petersburg

**Suleymanov Salavat Sheyhovich**  
PhD, Academician RANS, Khabarovsk

**Khokhlov Alexander Leonidovich**  
PhD, professor of Russian Academy of Sciences, Head of Department of clinical pharmacology, Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl

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

**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** 27.12.2016.

**Typography:** LCC «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.

**FROM EDITOR**

Pharmacogenetics and pharmacogenomics: translational research should be more  
*Sychev D.A.* ..... 3

**CURRENT REVIEW**

The study of the activity of isoenzymes of cytochrome P450 for the prediction of drug-drug interactions of medicines in terms of polypharmacy  
*Sychev D.A., Otdelenov V.A., Denisenko N.P., Smirnov V.V.* ..... 4

**PHARMACOGENETIC STUDY**

Comparison of CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, SLCO1B1 gene polymorphism frequency in Russian and Nanai populations  
*Shuev G.N., Sychev D.A., Suleymanov S.Sh., Ryzhikova K.A., Mirzaev K.B., Grishina E.A., Snalina N.E., Sozaeva Zh.A., Il'ina E.S., Grabuzdov A.M., Matsneva I.A.* ..... 12

**CLINICAL STUDY**

Comparative analysis of cytochrome P450 isoform CYP2C9 in elderly and senile patients with that in healthy volunteers of the first period of middle age  
*Sychev D.A., Bordovsky S.P., Nikulina V.E., Polshina N.I., Anikin G.S., Danilina K.S., Smirnov V.V., Otdelenov V.A.* ..... 19

**PHARMACOGENETICS AND PHARMACOGENOMICS PROSPECTS**

Clinical pharmacogenetics of ticagrelor: is there prospect?  
*Sychev D.A., Torbenkov E.S.* ..... 24

Antiplatelet therapy with clopidogrel in patients with atherosclerosis of lower limb arteries and diabetes type 2: problems and perspectives of pharmacogenetic approach  
*Andreyanova M.A., Mirzaev K.B., Sychev D.A., Avtandilov A.G.* ..... 27

**EVENTS**

Seminar of young scientists «Applied problems of personalized medicine: focus on pharmacogenetics and pharmacogenomic»  
*Stepanova I.* ..... 32

**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

Center of Pharmacoeconomics Reserch  
Market Access Solutions  
Pablisher OKI



## Фармакогенетика и фармакогеномика: трансляционных исследований становится больше

Трансляционность — подход, под которым поменяется перенос результатов научных исследований, часто носящих фундаментальный характер, в реальную клиническую практику на благо пациентов.

Яркий пример — фармакогенетическое тестирование, являющееся «априорной» технологией персонализированной медицины, позволяющей ещё до применения лекарственного средства предсказать его эффективность, неэффективность, развитие неблагоприятных побочных реакций. Это является для врача основанием для персонализации фармакотерапии: персонализированный выбор как самих лекарственных средств, так и их режимов дозирования.

Однако трансляционными являются не только исследования, доказывающие ассоциацию того или иного фармакологического ответа с полиморфизмом того или иного гена, но и исследования по разработке и валидации фармакогенетических алгоритмов персонализации, клинико-экономический анализ этих технологий, разработку механизмов имплементации, в том числе с помощью компьютеризированных систем поддержки принятия решений. При этом трансляционные исследования могут касаться не только фармакогенетики новых, инновационных препаратов, но, что часто ценнее — фармакогенетики «старых», но высокоэффективных лекарств, давно проверенных в рандомизированных клинических исследованиях и фигурирующих в клинических рекомендациях и руководствах. При этом клиническое значение фармакогенетики одного и того же препарата может различаться в зависимости от показаний к его применению у пациента.

Фармакогенетике как нового антиагреганта (тикагрелора), так и «старого» — клопидогрела при облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей, посвящены статьи текущего номера.

В дополнение к фармакогенетическому тестированию, перспективным инструментом персонализации фармакотерапии является определение активности (фенотипирование) изоферментов цитохрома P450, особенно у пациентов с полипрагазией, при которой ключевым механизмом развития неблагоприятных побочных реакций и неэффективности является межлекарственное взаимодействие, а также функциональное изменение активности ферментов, связанное с возрастом. Данной проблеме посвящён обзор и результаты клинического исследования, представленные в соответствующих статьях. Очевидно, что повысить прогностическую способность можно путём сочетания методов фармакогенетического тестирования и фенотипирования системы цитохрома P450.

Для понимания приоритетности внедрения фармакогенетических тестов в клиническую практику различных регионов страны необходимы исследования частот аллелей и генотипов по полиморфным маркерам генов, ассоциированных с неблагоприятным фармакологическим ответом. Подобные исследования и являются истинным примером трансляционной медицины.

*Главный редактор журнала  
д.м.н., профессор, член - корр. РАН,  
Сычёв Дмитрий Алексеевич*

# Изучение активности изоферментов цитохрома P450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях полипрагмазии

**Сычѳв Д.А.<sup>1</sup>, Отделенов В.А.<sup>1</sup>, Денисенко Н.П.<sup>1</sup>, Смирнов В.В.<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> – ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министрства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

<sup>2</sup> – ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

<sup>3</sup> – Институт иммунологии ФМБА России, г. Москва

**Резюме.** Изоферменты цитохрома P450 являются основными ферментами, катализирующими I фазу биотрансформации лекарственных средств, что, как правило, приводит к образованию гидрофильных и мало активных метаболитов. Наибольшую роль биотрансформации лекарственных средств играют CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP1A2. Ингибирование и индукция изоферментов цитохрома P450 под влиянием лекарственных средств является важным и клинически значимым механизмом фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств. Изучение активности изоферментов цитохрома P450 с помощью методов фенотипирования (определение концентраций их специфических субстратов и их метаболитов в биологических жидкостях) на фоне применения лекарственных средств позволяет предсказать неблагоприятные побочные реакции, возникающие в результате межлекарственных взаимодействий. Перспективным для клинической практики является использование для фенотипирования изоферментов цитохромов P450 не экзогенных, а эндогенных субстратов (например, отношение кортизол/6-бета-гидрокортизол в моче для оценки активности CYP3A4), что является максимально безопасным и малоинвазивным подходом для участников исследований.

**Ключевые слова:** метаболизм лекарств, цитохром P450, межлекарственные взаимодействия, фенотипирование, неблагоприятные побочные реакции

## The study of the activity of isoenzymes of cytochrome P450 for the prediction of drug-drug interactions of medicines in terms of polypharmacy

Sychev D.A.<sup>1</sup>, Otdelenov V.A.<sup>1</sup>, Denisenko N.P.<sup>1</sup>, Smirnov V.V.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> – FSBEI FPE Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> – First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Russia, Moscow

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

**Abstract.** Isozymes of cytochrome P450 enzymes are major catalyzing phase I biotransformation drugs that usually leads to the formation of hydrophilic and little active metabolites. The greatest role drugs play biotransformation CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP1A2. Inhibition and induction of cytochrome P450 under the influence of drugs is an important and clinically relevant mechanism pharmacokinetics drug interactions. Study of the activity of isoenzymes of cytochrome P450 using phenotyping methods (determination of the concentration of specific substrates and metabolites thereof biological fluids) against application of drugs to predict adverse drug reactions resulting from drug-drug interactions. Promising for clinical practice is the use of phenotyping for the cytochrome P450 is not exogenous and endogenous substances (eg the ratio of cortisol / 6-beta-hydroxycortisol in urine to evaluate the activity of CYP3A4), which is the most safe and minimally invasive approach to research participants.

**Keywords:** metabolism of drugs, the cytochrome P450, drug-drug interaction, phenotyping, adverse drug reactions

Автор, ответственный за переписку:

Бордовский Сергей Петрович – студент 5 курса ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; тел. +7 (967) 269-16-47; e-mail: Arhont7@bk.ru

## Роль изоферментов цитохрома P450 в метаболизме лекарственных средств

Большинство лекарственных средств (ЛС), попадая в организм человека, подвергаются метаболизму (также называемому биотрансформацией), в ходе которого происходит изменение фармакологической активности ЛС, снижение липофильности, повышение гидрофильности молекул ЛС, что способствует

выведению ЛС из организма. Некоторые ЛС не подвергаются метаболизму и выводятся в неизменном виде с мочой или с желчью [1].

Биотрансформация осуществляется в основном в печени, но может происходить и в других органах (кишечник, лёгкие, почки, кожа и др.) [2, 3]. Реакции биотрансформации принято разделять на реакции I и II фазы (рис. 1). В I фазу биотрансформации происходят реакции окисления, восстановления и гидро-

лиза в результате которых ЛС трансформируются в более полярные и более гидрофильные соединения. Основными ферментами реакций окисления I фазы биотрансформации считают изоферменты цитохрома P450, алкогольдегидрогеназы, альдегиддегидрогеназы, аминоксидазы, реакций восстановления – нитро- и азоредуктазы, гидролиза – эстеразы [4]. Во II фазу биотрансформации происходят реакции конъюгации с более гидрофильными молекулами, в результате образуются конъюгаты, легко выводимые с мочой или с желчью. Основными ферментами II фазы принято считать глюкуронилтрансферазы, глутатионтрансферазы, сульфотрансферазы, эпоксидгидролазы, ацетилтрансферазы, метилтрансферазы [4]. Не всегда реакции I и II фаз биотрансформации протекают последовательно. Некоторые ЛС не подвергаются I фазе биотрансформации, и их метаболизм осуществляется исключительно за счёт реакций II фазы, и наоборот, биотрансформация некоторых ЛС может осуществляться только за счёт реакций I фазы [1].

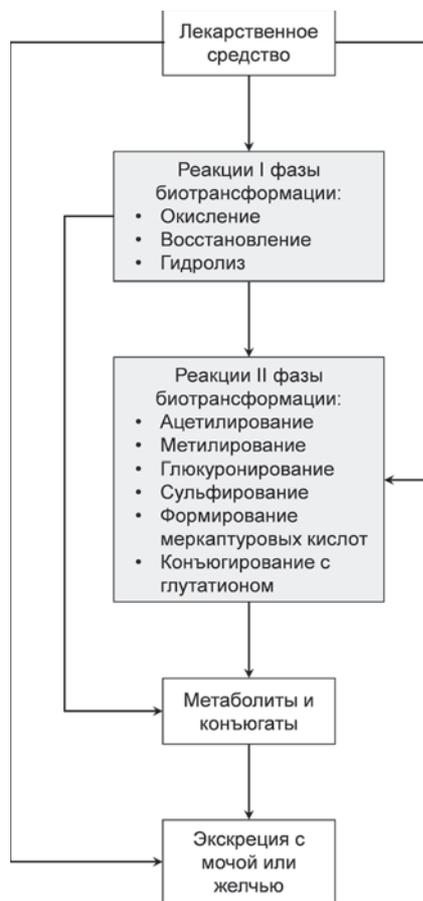


Рис. 1. Фазы биотрансформации

Важнейшими ферментом биотрансформации является цитохром P450, который имеет более 1 000 изоферментов, 5 из которых (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP1A2) метаболизируют до 90% всех ЛС (табл. 1).

Таблица 1

Относительное содержание в печени основных изоферментов цитохрома P450 и доля их участия в метаболизме ЛС по Rendic S. и Di Carlo F.J. [6]

Изофермент цитохрома P450	Содержание в печени (%)	Вклад в метаболизм (% метаболизируемых ЛС)
1A2	≈13	8,2
2C	≈18	15,8 (2C8, 2C9); 8,3 (2C18; 2C19)
2D6	до 2,5	18,8
3A4	до 28	34,1

По данным анализа 200 самых часто назначаемых ЛС в США (2002 г.) метаболизму подвергаются около 73% ЛС, из них около 75% ЛС метаболизируется изоферментами цитохрома P450. Изоферменты семейства CYP3A метаболизируют 46% ЛС, CYP2C9 – 16%, CYP2C19 и CYP2D6 – 12%, изоферменты семейства CYP1A – 9%, CYP2B6 и CYP2E1 – 2% [5].

Для изоферментов цитохрома P450 характерна субстратная специфичность, т. е. способность связываться и трансформировать молекулы определённой формы, заряда, гидрофильных/гидрофобных характеристик [7]. Некоторые изоферменты цитохрома P450 обладают субстратной стереоспецифичностью, например, CYP2C9 метаболизирует S-варфарин (более активный энантиомер варфарина), а R-варфарин метаболизируется CYP1A2 и CYP3A4 [8]. Большинство изоферментов проявляют широкую субстратную специфичность, т.е. каждый изофермент может метаболизировать широкий спектр ксенобиотиков, включая ЛС (табл. 2). Активность изоферментов цитохрома P450 может изменяться в широких пределах

Таблица 2

Типичные субстраты основных изоферментов цитохрома P450 (по Rendic S. [53] и Ritter J. [54])

Изофермент цитохрома P450	Субстраты
CYP1A2	Клозапин, кофеин, парацетамол, теофиллин, фенацетин, R-варфарин
CYP2C9	Гексобарбитал, зидовудин, лозартан, парацетамол, тестостерон, толбутамид, фенитоин, целекоксиб, S-варфарин
CYP2C19	Гексобарбитал, диазепам, зидовудин, омепразол, пантопразол, тестостерон, фенитоин, R-варфарин, S-варфарин
CYP2D6	Галоперидол, декстрометорфан, кодеин, метопролол, нортриптилин, парацетамол, правастатин, пропafenон
CYP3A4	Алпразолам, аторвастатин, винкристин, галотан, гидрокортизон, зидовудин, карбамазепин, кодеин, кортизол, кофеин, лидокаин, ловастатин, мидазолам, нифедипин, парацетамол, такролимус, тамоксифен, тестостерон, фенитоин, циклоспорин, циклофосфамид, эритромицин, R-варфарин, S-варфарин

при действии индукторов и ингибиторов, в результате чего изменяется метаболизм субстратов изоферментов СYP, что может стать причиной МВ.

Изофермент СYP3A4 метаболизирует около 40–50% ЛС, применяемых в клинической практике, в том числе блокаторы медленных кальциевых каналов [9], макролидные антибиотики [10], статины (симва- статин, аторвастатин и ловастатин [11]), некоторые «новые» пероральные антикоагулянты из группы блокаторов фактора Ха (ривароксабан, аписабан и в меньшей степени эдоксабан [12]). Наиболее значимыми индукторами СYP3A4 являются карбамазепин [13], фенобарбитал [14], фенитоин [15], рифампицин [16], экстракт зверобоя [17]. К ингибиторам СYP3A4 относятся некоторые противогрибковые препараты из группы азолов (кетоконазол, итраконазол [18]), ингибиторы протеаз (индинавир, нелфинавир, ритонавир [19]), кларитромицин [20].

СYP2C9 – главный фермент метаболизма многих нестероидных противовоспалительных средств (НПВС): цекоксиб [21], диклофенак [22], ибупрофен [23], лорноксикам [24], мелоксикам [25], напроксен [26]), S-варфарина [27], многих сахароснижающих препаратов сульфонилмочевины (глибенкламид [28], глимепирид [29], глипизид [30], толбутамид [31]), блокаторов рецепторов ангиотензина II (ирбесартан [32], лозартан [33]), флувастатина [34], фенитоина [35, 36], тамоксифена [37], циклофосамида [38, 39]. Важнейшим индуктором СYP2C9 является рифампицин [40]. Флуконазол [41] и амиодарон являются значимыми ингибиторами СYP2C9.

СYP2C19 – основной фермент метаболизма ингибиторов протонной помпы, которые также являются ингибиторами данного изофермента (т.н. аутоингибиторы). Индуцируется карбамазепином, преднизолоном, рифампицином [1].

СYP2D6 метаболизирует до 20% ЛС, включая трициклический антидепрессант amitриптилин, нейролептики, β-адреноблокаторы. СYP2D6 метаболизирует кодеин до активного метаболита морфина [42]. Флуоксетин [43], хинидин [43] и бупропион [45] ингибируют СYP2D6. В отличие от других изоферментов, СYP2D6 не имеет достоверных индукторов [46] (есть спорные данные о слабой индукции СYP2D6 дексаметазоном и рифампицином [47]), однако активность данного изофермента усиливается при беременности [48].

СYP1A2 не имеет эндогенных субстратов и метаболизирует преимущественно ксенобиотики, в том числе теофиллин, кофеин, парацетамол. Аутоиндукторами СYP1A2 являются полициклические ароматические углеводороды (основной компонент вдыхаемого табачного дыма), которые под действием СYP1A2 трансформируются в канцерогенные соединения [49]. Кроме компонентов табачного дыма, СYP1A2 индуцируют мясо, приготовленное на огне [50], брокколи [51]. Ципрофлоксацин и флувоксамин ингибируют СYP1A2 [52].

Для многих изоферментов цитохрома P450 характерен полиморфизм генов, что может обуславливать межиндивидуальные различия в скорости биотрансформации ЛС и некоторые межлекарственные взаимодействия (МВ) [55]. Наличие однонуклеотидных полиморфизмов в гене, кодирующем определенный изофермент, может приводить к синтезу ферментов с измененной активностью, что приведет к изменению фармакокинетики метаболизируемых данным изоферментом ЛС. В клинической практике для некоторых ЛС [34] возможно проведение фармакогенетического тестирования с целью выявления генетических полиморфизмов, что позволяет прогнозировать фармакологический ответ на данные ЛС, повысить эффективность и безопасность фармакотерапии [1].

Изоферменты цитохрома P450 играют ключевую роль в метаболизме многих ЛС, применяемых в клинической практике. Изменение активности данных изоферментов лежит в основе МВ на уровне биотрансформации, поэтому для безопасной фармакотерапии важно изучать влияние ЛС на изоферменты цитохрома P450 [1].

## Ингибирование изоферментов цитохрома P450

Частым механизмом клинически значимых МВ является ингибирование изоферментов цитохрома P450 (рис. 2). При этом наблюдается снижение метаболизма ЛС-субстратов ингибируемого изофермента, что приводит к увеличению концентрации данных ЛС в плазме и токсическому действию [1].

Ингибирование изоферментов может быть обратимым и необратимым. Обратимое ингибирование по механизму может быть конкурентным, неконкурентным и внеконкурентным. При конкурентном обратимом ингибировании ЛС-ингибитор и ЛС-субстрат конкурируют за связь с активным центром изофермента, поэтому данный тип ингибирования может быть преодолен повышением концентрации ЛС-субстрата. Механизм неконкурентного обратимого ингибирования заключается в связывании ингибитора с нефункциональной частью изофермента цитохрома P450, что

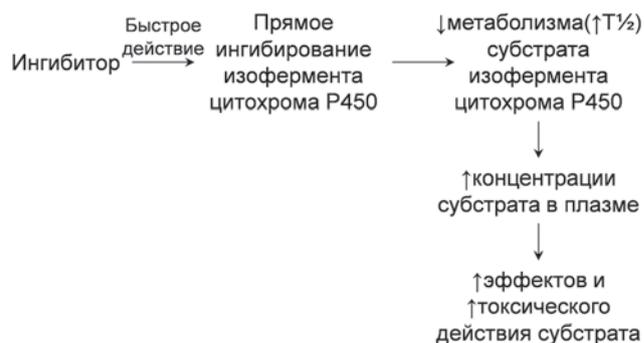


Рис. 2. Схема межлекарственного взаимодействия ингибитора и субстрата изофермента цитохрома P450 (по Ritter J. [54])

приводит к изменению конформации активного центра и препятствует связыванию с ним ЛС-субстрата, поэтому данный тип ингибирования не может быть преодолен повышением концентрации ЛС-субстрата. Внеконкурентное ингибирование изоферментов цитохрома P450 наблюдается при связывании ингибитора с комплексом изофермент-субстрат.

Необратимое ингибирование бывает истинным и квази-необратимым. При истинном необратимом ингибировании ингибитор, либо его промежуточные метаболиты, ковалентно связываются с гемом изофермента цитохрома P450, тем самым инактивируя его. При квази-необратимом образуется прочная нековалентная связь ингибитора с изоферментом цитохрома P450. При необратимом ингибировании время восстановления активности изофермента зависит от времени синтеза нового изофермента.

Ингибиторы изоферментов цитохрома P450 (табл. 3) классифицируют степени ингибирования ЛС-субстратов данных изоферментов *in vivo*: применение сильных ингибиторов приводит к увеличению AUC ЛС-субстрата более чем в 5 раз (снижение клиренса на >80%), умеренные ингибиторы в 2–5 раз (снижение клиренса на 50–80%), слабые ингибиторы в 1,25–2 раза (снижение клиренса на 20–50%) [56].

### Индукция изоферментов цитохрома P450

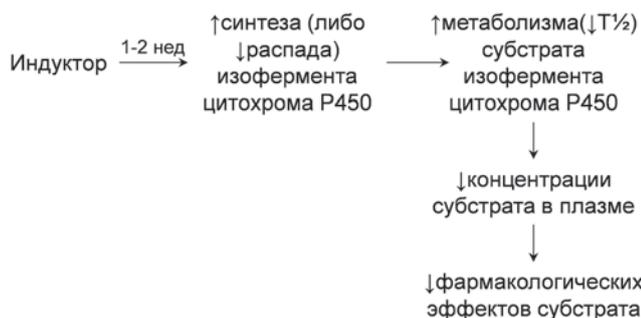
В результате индукции изоферментов цитохрома P450 наблюдается абсолютное увеличение количества и/или каталитической активности изоферментов и связанное с этим снижение концентрации ЛС-субстратов данных изоферментов. Индукция изоферментов в большинстве случаев клинически выражается в ослаблении фармакологических эффектов ЛС-субстратов (рис. 3). В некоторых случаях индукция изоферментов цитохрома P450 приводит к усилению фармакологических эффектов (в случае образования активных метаболитов) и даже к токсическим эффектам. Например, индукция CYP2E1 приводит к усилению метаболизма парацетамола и повышенному образованию гепатотоксичного метаболита N-ацетил-пара-бензохинона имина [57].

Наиболее значимым механизмом индукции изоферментов цитохрома P450 является взаимодействие индуктора со специфическими внутриклеточными рецепторами, представляющими собой белки регуляторы транскрипции (прегнан-Х-рецептор, конститутивный андростановый рецептор, арил-гидрокарбонный рецептор и др. [58]), в результате которого образуется комплекс рецептор-индуктор, который проникает

Таблица 3

Ингибиторы основных изоферментов цитохрома P450 [56]

Изофермент цитохрома P450	Сильные ингибиторы	Умеренные ингибиторы	Слабые ингибиторы
1A2	Ципрофлоксацин, энноксацин, флувоксамин	Зилеутон, мексилетин, метоксален, оральные контрацептивы, тиабендазол, фенилпропаноламин	Аллопуринол, ацикловир, верапамил, дисульфирам, кофеин, норфлоксацин, пропафенон, пропранолол, тиклопидин, фамотидин, циметидин, экстракт эхинацеи
2C9		Амиодарон, миконазол, оксандолон, флуконазол	Вориконазол, зафирлукаст, капецитабин, ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм), метронидазол, сульфипиразон, тигециклин, флувастатин, флувоксамин, этравирин
2C19	Флуконазол, флувоксамин, тиклопидин	Флуоксетин, моклобемид, омепразол, омепразол, вориконазол	Армодафинил, карбамазепин, циметидин, этинилэстрадиол, этравирин, соматотропин, фелбрамат, кетоконазол
2D6	Бупропион, пароксетин, флуоксетин, хинидин	Дулоксетин, тербинафин, цинакалцет	Амиодарон, вемурафениб, верапамил, гевитиниб, гидралазин, гидроксихлорохин, десвенлафаксин, дилтиазем, дифенгидрамин, иматиниб, метадон, оральные контрацептивы, пропафенон, ранитидин, ритонавир, сертралин, телитромицин, фебуксостат, целекоксиб, циметидин, экстракт эхинацеи, эсциталопрам
3A4	Вориконазол, грейпфрутовый сок (высокой концентрации), итраконазол, кетоконазол, кларитромицин, лопинавир, нефазодон, позаконазол, ритонавир, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин	Апрепитант, верапамил, грейпфрутовый сок (обычной концентрации), дарунавир, дилтиазем, иматиниб, ритонавир, флуконазол, фосампренавир, ципрофлоксацин, эритромицин	Алпразолам, амиодарон, амлодипин, аторвастатин, бикалутамид, зилеутон, изониазид, нилотиниб, оральные контрацептивы, ранитидин, ранолазин, тикагрелор, типранавир, флувоксамин, флуоксетин, циклоспорин, цилостазол, циметидин, экстракт желтокорня канадского, экстракт листьев гинкго билоба



**Рис. 3.** Схема межлекарственного взаимодействия индуктора и субстрата изофермента цитохрома P450 (по Ritter J. [54])

в ядро клетки и воздействует на регуляторную область гена, что приводит к повышению экспрессии гена, кодирующего изофермент цитохрома P450.

Существуют механизмы индукции, не связанные с воздействием на специфические рецепторы. Например, индукция CYP2E1 связана с посттранскрипционной стабилизацией молекул данного изофермента [59].

Индукторы принято классифицировать по степени индуцирования *in vivo* ЛС-субстратов на сильные ( $\geq 80\%$  уменьшение AUC), умеренные (50–80% уменьшение AUC) и слабые (20–50% уменьшение AUC) [56]. Типичные индукторы представлены в табл. 4.

Для развития межлекарственного взаимодействия между ЛС-индуктором изофермента цитохрома P450 и ЛС-субстратом данного изофермента, как правило, требуется несколько дней, так как механизм индукции большинства изоферментов цитохрома P450 включает в себя индукцию транскрипции гена, кодирующего изофермент, и последующий синтез изофермента.

### Правовой статус проведения исследований влияния лекарственных средств на ферменты биотрансформации

Важнейшим этапом оценки безопасности как новых, так и уже зарегистрированных ЛС, является всесторонняя оценка возможных МВ [60]. В связи с демографическим старением населения, увеличением

количества как доступных, так и применяемых у пациента ЛС, увеличением применения безрецептурных препаратов увеличивается риск развития МВ.

В США регламентировано проведение исследований, направленных на выявление потенциальных МВ между новым ЛС и зарегистрированными ЛС, а также на разработку мер по снижению риска таких МВ (коррекция дозы, дополнительный терапевтический мониторинг и др.) [54]. При этом обычно перед проведением исследований *in vivo* с целью скрининга проводятся исследования *in vitro*, позволяющие определить целесообразность проведения исследований *in vivo*. FDA рекомендует включать в инструкции по медицинскому применению препаратов информацию о возможном ингибирующем и индуцирующем влиянии на ферменты биотрансформации в раздел инструкции с описанием фармакокинетики.

В странах Европейского союза также регламентировано проведение фармакокинетических исследований ЛС, направленных на оценку влияния изучаемого препарата на другие ЛС, и наоборот, влияния существующих ЛС на эффекты изучаемого ЛС [61]. Результаты исследований МВ могут быть использованы для прогнозирования взаимодействий с другими ЛС на основании выявленных механизмов взаимодействия.

В Российской Федерации разработаны рекомендации для фармацевтических компаний по изучению биотрансформации и транспортёров новых лекарственных средств [62], в которых проведение фармакокинетических исследований рекомендовано для ЛС, которые могут часто применяться в комбинации с другими препаратами.

### Прогнозирование влияния лекарственных средств на изоферменты цитохрома P450 *in vivo*

Изучение потенциальных МВ нового ЛС включает в себя проведение исследований влияния нового ЛС на фармакокинетику маркерных субстратов изоферментов цитохрома P450, экстраполяцию результатов таких исследований на другие ЛС-субстраты изоферментов

Таблица 4

**Индукторы основных изоферментов цитохрома P450 [56]**

Изофермент цитохрома P450	Сильные индукторы	Умеренные индукторы	Слабые индукторы
1A2		Монтелукаст, табачный дым, фенитоин	Морицизин, омепразол, фенобарбитал
2C9		Карбамазепин, рифампицин	Апрепитант, бозентан, фенобарбитал, экстракт зверобоя
2C19		Рифампицин	Артемизинин
2D6	Индукторы не выявлены	Индукторы не выявлены	Индукторы не выявлены
3A4	Авасимиб, карбамазепин, рифампицин, фенитоин, экстракт зверобоя	Бозентан, модафинил, нафциллин, этравирин, эфавиренз	Апрепитант, армодафинил, пиоглитазон, преднизолон, рефинамид, экстракт эхинацеи

и, в некоторых случаях, изучение специфических комбинаций ЛС для возможности разработки специфических рекомендаций по совместному применению ЛС [50]. Маркерными субстратами называются вещества, которые метаболизируются преимущественно одним изоферментом цитохрома P450. Целью проведения исследований влияния ЛС на маркерные субстраты изоферментов цитохрома P450 является определение наличия или отсутствия влияния на изоферменты цитохрома P450, а также величины подобного влияния, поэтому ЛС, проявляющие индуктивные/ингибирующие свойства, желателно классифицировать на сильные/умеренные/слабые.

Следует отметить, что в табл. 5 перечислены не все субстраты, которые могут быть использованы для оценки влияния нового ЛС на активность изоферментов цитохрома P450 *in vivo*. Для некоторых изоферментов цитохрома P450 разработаны методы оценки активности, не требующие введения ксенобиотиков. Например, в Рекомендациях для фармацевтических компаний по изучению биотрансформации и транспортеров новых лекарственных средств (РФ) для оценки активности CYP3A4 *in vivo* предлагается использовать соотношение эндогенного кортизола и одного из его метаболитов 6β-гидроксикортизола (6β-ГК), который образуется исключительно под действием CYP3A4 [62] (рис. 4). В исследовании Shin K-H и соавт. (2013) [63] было продемонстрировано, что динамика эндогенных метаболитических маркеров активности CYP3A4, в том числе соотношение 6β-ГК/кортизол в моче, коррелирует с динамикой клиренса мидазолама при индукции и ингибировании CYP3A4 у здоровых добровольцев, поэтому соотношение

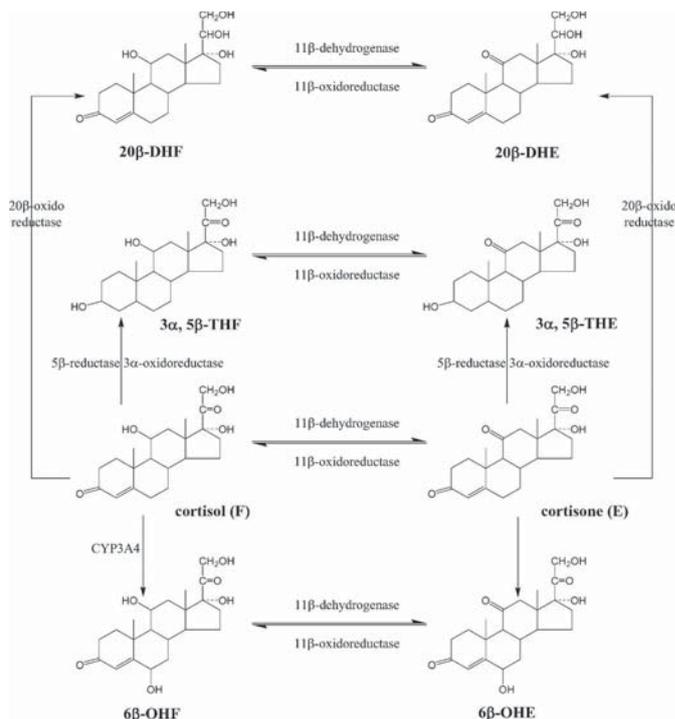


Рис. 4. Метаболические превращения кортизола [71]

6β-ГК/кортизол в моче может быть использовано для оценки активности CYP3A4 *in vivo*.

Для оценки активности CYP2C9 может быть использован лозартановый тест, в основе которого лежит определение концентрации лозартана и его активного метаболита E-3174, который образуется преимущественно под действием CYP2C9 [64]. По данным исследований, проведённых *in vitro*, E-3174

Таблица 5

Примеры чувствительных субстратов основных изоферментов цитохрома P450 и субстратов с узким терапевтическим диапазоном (по Руководству по проведению исследований межлекарственных взаимодействий (FDA) [54])

Изофермент цитохрома P450	Чувствительный субстрат <sup>1</sup>	Субстраты с узким терапевтическим диапазоном
1A2	Алосетрон, дулоксетин, кофеин, мелатонин, рамелтеон, такрин, тизанидин	Теofilлин, тизанидин
2C9	Целекоксиб	Варфарин, фенитоин
2C19	S-мефенитоин, клобазам, лансопризол, омепразол	S-мефенитоин
2D6	Атомoksetин, венлафаксин, дезипрамин, декстрометорфан, метопролол, небиволол, перфеназин, толтеродин	Пимозид, тиоридазин
3A4	Алфентанил, апрепитант, будесонид, буспирон, варденафил, дазатиниб, дарифенацин, дарунавир, дронедазон, индинавир, кветиапин, кониваптан, ловастатин, лопинавир, лурасидон, маравилок, мидазолам, нисолдипин, саквинавир, силденафил, симвастатин, сиролimus, тикагрелор, типранавир, толваптан, триазолам, фелодипин, флутиказон, эверолимус, элетриптан, эплеренон	Алфентанил, астемизол, дигидроэрготамин, пимозид, сиролimus, такролимус, терфенадин, фентанил, хинидин, цизаприд, циклоспорин, эрготамин

Примечание: <sup>1</sup>Чувствительным называют субстрат, значения AUC которого более чем в 5 раз возрастают при совместном применении с ингибитором изоферментов цитохрома P450 субстрат

образуется также под действием CYP3A4 [65, 66], однако в исследованиях *in vivo*, при применении лозартана в терапевтических дозах, существенного вклада CYP3A4 в метаболизм лозартана не было выявлено [67]. Преимущественный вклад CYP2C9 в метаболизм лозартана косвенно подтверждается уменьшением AUC<sub>E</sub>-3174 при совместном применении лозартана с умеренным ингибитором CYP2C9 флуконазолом и отсутствием изменений AUC E-3174 при совмест-

ном применении лозартана с сильным ингибитором CYP3A4 итраконазолом [41]. Во многих исследованиях лозартан безопасно применялся в качестве маркерного субстрата для фенотипирования активности CYP2C9 [68–70]. Относительная клиническая безопасность лозартана и надёжность лозартанового теста позволяют применять данный тест при проведении клинических исследований влияния новых ЛС на активность CYP2C9 *in vivo*.

### Литература

1. Hodgson, E. (2004). A textbook of modern toxicology, John Wiley & Sons, Inc., Retrieved from <http://faculty.ksu.edu.sa/73069/Documents/Toxicology.pdf>
2. Gundert-Remy U., Bernauer U., Blömeke B., Döring B., Fabian E., Goebel C., Hessel S., Jäckh C., Lampen A., Oesch F., Petzinger E., Völkel W., Roos P.H. Extrahepatic metabolism at the body's internal-external interfaces. *Drug Metab Rev.* 2014 Aug;46(3):291-324.
3. Manevski N., Swart P., Balavenkatraman K.K., Bertschi B., Camenisch G., Kretz O., Schiller H., Wallis M., Ling B., Wettstein R., Schaefer D.J., Itin P., Ashton-Chess J., Pognan F., Wolf A., Litherland K. Phase II Metabolism in Human Skin: Skin Explants Show Full Coverage for Glucuronidation, Sulfation, N-Acetylation, Catechol Methylation, and Glutathione Conjugation. *Drug Metab Dispos.* 2014 Oct 22.
4. Tomlin Mark E. *Pharmacology & Pharmacokinetics a Basic Reader.* New York: Springer, 2010.
5. Williams J.A., Hyland R., Jones B.C., Smith D.A., Hurst S., Goosen T.C., Peterkin V., Koup J.R., Ball S.E. Drug-drug interactions for UDP-glucuronosyltransferase substrates: a pharmacokinetic explanation for typically observed low exposure(AUC<sub>i</sub>/AUC) ratios. *Drug Metab Dispos.* 2004 Nov; 32 (11): 1201–8.
6. Rendic S., Di Carlo F.J. Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors. *Drug Metab Rev.* 1997 Feb–May; 29 (1–2): 413–580.
7. Pandit Nita K., Robert P. *Soltis.* Introduction to the Pharmaceutical Sciences: An Integrated Approach. 2nd ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
8. Kaminsky L.S., Zhang Z.Y. Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacol Ther.* 1997; 73 (1): 67–74.
9. Katoh M., Nakajima M., Yamazaki H., Yokoi T. Inhibitory potencies of 1,4-dihydropyridine calcium antagonists to P-glycoprotein-mediated transport: comparison with the effects on CYP3A4. *Pharm Res.* 2000 Oct; 17(10): 1189–97.
10. Rodrigues A.D., Roberts E.M., Mulford D.J., Yao Y., Ouellet D. Oxidative metabolism of clarithromycin in the presence of human liver microsomes. Major role for the cytochrome P4503A (CYP3A) subfamily. *Drug Metab Dispos.* 1997 May; 25 (5): 623–30.
11. Corsini A., Bellosa S., Baetta R., Fumagalli R., Paoletti R., Bernini F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther.* 1999 Dec; 84 (3): 413–28.
12. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Hacke W., Oldgren J., Sinnaeve P., Camm A.J., Kirchhof P. European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2013 May; 15 (5): 625–51.
13. Bertilsson L., Tybring G., Widen J., Chang M., Tomson T. Carbamazepine treatment induces the CYP3A4 catalysed sulphoxidation of omeprazole, but has no or less effect on hydroxylation via CYP2C19. *Br J Clin Pharmacol.* 1997; 44 (2): 186–189.
14. Ohno M., Motojima K., Okano T., Taniguchi A. Induction of drug-metabolizing enzymes by phenobarbital in layered co-culture of a human liver cell line and endothelial cells. *Biol Pharm Bull.* 2009 May; 32 (5): 813–7.
15. Fleishaker J.C., Pearson L.K., Peters G.R. Phenytoin causes a rapid increase in 6beta-hydroxycortisol urinary excretion in humans—a putative measure of CYP3A induction. *J Pharm Sci.* 1995 Mar; 84 (3): 292–4.
16. Backman J.T., Olkkola K.T., Neuvonen P.J. Rifampin drastically reduces plasma concentrations and effects of oral midazolam. *Clin Pharmacol Ther.* 1996 Jan; 59 (1): 7–13.
17. Rahimi R., Abdollahi M. An update on the ability of St. John's wort to affect the metabolism of other drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012 Jun; 8 (6): 691–708.

18. Varhe A., Olkkola K.T., Neuvonen P.J. Oral triazolam is potentially hazardous to patients receiving systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. *Clin Pharmacol Ther.* 1994; 56 (6 Pt 1): 601–607.
19. Eagling V.A., Back D.J., Barry M.G. Differential inhibition of cytochrome P450 isoforms by the protease inhibitors, ritonavir, saquinavir and indinavir. *Br J Clin Pharmacol.* 1997; 44 (2): 190–194.
20. Akiyoshi T., Ito M., Murase S., Miyazaki M., Guengerich F.P., Nakamura K., Yamamoto K., Ohtani H. Mechanism-based inhibition profiles of erythromycin and clarithromycin with cytochrome P450 3A4 genetic variants. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2013; 28 (5): 411–5.
21. Chan A.T., Zaubner A.G., Hsu M., Breazna A., Hunter D.J., Rosenstein R.B., Eagle C.J., Hawk E.T., Bertagnoli M.M. Cytochrome P450 2C9 variants influence response to celecoxib for prevention of colorectal adenoma. *Gastroenterology.* 2009 Jun; 136 (7): 2127–2136. e1.
22. Morin S., Lorient M.A., Poirier J.M., Tenneze L., Beaune P.H., Funck-Brentano C., Jaillon P., Becquemont L. Is diclofenac a valuable CYP2C9 probe in humans? *Eur J Clin Pharmacol.* 2001 Jan–Feb; 56 (11): 793–7.
23. Berka K., Hendrychová T., Anzenbacher P., Otyepka M. Membrane position of ibuprofen agrees with suggested access path entrance to cytochrome P450 2C9 active site. *J Phys Chem A.* 2011 Oct 20; 115 (41): 11248–55.
24. Guo Y., Zhang Y., Wang Y., Chen X., Si D., Zhong D., Fawcett J.P., Zhou H. Role of CYP2C9 and its variants (CYP2C9\*3 and CYP2C9\*13) in the metabolism of lornoxicam in humans. *Drug Metab Dispos.* 2005 Jun; 33 (6): 749–53.
25. Chesné C., Guyomar C., Guillouzo A., Schmid J., Ludwig E., Sauter T. Metabolism of Meloxicam in human liver involves cytochromes P4502C9 and 3A4. *Xenobiotica.* 1998 Jan; 28 (1): 113.
26. Bae J.W., Kim J.H., Choi C.I., Kim M.J., Kim H.J., Byun S.A., Chang Y.S., Jang C.G., Park Y.S., Lee S.Y. Effect of CYP2C9\*3 allele on the pharmacokinetics of naproxen in Korean subjects. *Arch Pharm Res.* 2009 Feb; 32 (2): 269–73.
27. Bertilsson L., Tybring G., Widen J., Chang M., Tomson T. Carbamazepine treatment induces the CYP3A4 catalysed sulphoxidation of omeprazole, but has no or less effect on hydroxylation via CYP2C19. *Br J Clin Pharmacol.* 1997; 44 (2): 186–189.
28. Zhang Y.F., Chen X.Y., Guo Y.J., Si D.Y., Zhou H., Zhong D.F. Impact of cytochrome P450 CYP2C9 variant allele CYP2C9\*3 on the pharmacokinetics of glibenclamide and lornoxicam in Chinese subjects. *Yao Xue Xue Bao.* 2005; 40: 796–799.
29. Niemi M., Cascorbi I., Timm R., Kroemer H.K., Neuvonen P.J., Kivisto K.T. Glyburide and glimepiride pharmacokinetics in subjects with different CYP2C9 genotypes. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 72: 326–332.
30. Kidd R.S., Straughn A.B., Meyer M.C., Blaisdell J., Goldstein J.A., Dalton J.T. Pharmacokinetics of chlorpheniramine, phenytoin, glipizide and nifedipine in an individual homozygous for the CYP2C9\*3 allele. *Pharmacogenetics.* 1999; 9: 71–80.
31. Kirchheiner J., Bauer S., Meineke I., Rohde W., Prang V., Meisel C., Roots I., Brockmüller J. Impact of CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms on tolbutamide kinetics and the insulin and glucose response in healthy volunteers. *Pharmacogenetics.* 2002 Mar; 12 (2): 101–9.
32. Chen G., Jiang S., Mao G., Zhang S., Hong X., Tang G., Li Z., Liu X., Zhang Y., Xing H., Wang B., Yu Y., Xu X. CYP2C9 Ile359Leu polymorphism, plasma irbesartan concentration and acute blood pressure reductions in response to irbesartan treatment in Chinese hypertensive patients. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2006 Jan–Feb; 28 (1): 19–24.
33. McCrea J.B., Cribb A., Rushmore T., Osborne B., Gillen L., Lo M.W., Waldman S., Björnsson T., Spielberg S., Goldberg M.R. Phenotypic and genotypic investigations of a healthy volunteer deficient in the conversion of losartan to its active metabolite E-3174. *Clin Pharmacol Ther.* 1999 Mar; 65 (3): 348–52.
34. Food and Drug Administration: Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. URL: <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>

35. Kidd R.S., Straughn A.B., Meyer M.C., Blaisdell J., Goldstein J.A., Dalton J.T. Pharmacokinetics of chlorpheniramine, phenytoin, glipizide and nifedipine in an individual homozygous for the CYP2C9\*3 allele. *Pharmacogenetics*. 1999; 9: 71–80.
36. Veronese M.E., Mackenzie P.I., Doecke C.J., McManus M.E., Miners J.O., Birkett D.J. Tolbutamide and phenytoin hydroxylations by cDNA-expressed human liver cytochrome P4502C9. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991; 175: 1112–1118.
37. Collier J.K., Krebsfaenger N., Klein K., Endrizzi K., Wolbold R., Lang T., Nüssler A., Neuhaus P., Zanger U.M., Eichelbaum M., Mürdter T.E. The influence of CYP2B6, CYP2C9 and CYP2D6 genotypes on the formation of the potent antioestrogen Z-4-hydroxy-tamoxifen in human liver. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 Aug; 54 (2): 157–67.
38. Ekhart C., Doodeman V.D., Rodenhuis S., Smits P.H., Beijnen J.H., Huitema A.D. Influence of polymorphisms of drug metabolizing enzymes (CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5, GSTA1, GSTP1, ALDH1A1 and ALDH3A1) on the pharmacokinetics of cyclophosphamide and 4-hydroxy-cyclophosphamide. *Pharmacogenet Genomics*. 2008; 18: 515–523.
39. Griskevicius L., Yasar U., Sandberg M., Hidestrand M., Eliasson E., Tybring G., Hassan M., Dahl M.L. Bioactivation of cyclophosphamide: the role of polymorphic CYP2C enzymes. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003 Jun; 59 (2): 103–9.
40. Rana R., Chen Y., Ferguson S.S., Kissling G.E., Surapureddi S., Goldstein J.A. Hepatocyte nuclear factor 4{alpha} regulates rifampicin-mediated induction of CYP2C genes in primary cultures of human hepatocytes. *Drug Metab Dispos*. 2010 Apr; 38 (4): 591–9.
41. Kaukonen K.M., Olkkola K.T., Neuvonen P.J. Fluconazole but not itraconazole decreases the metabolism of losartan to E-3174. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998 Feb; 53 (6): 445–9.
42. Wu X., Yuan L., Zuo J., Lv J., Guo T. The impact of CYP2D6 polymorphisms on the pharmacokinetics of codeine and its metabolites in Mongolian Chinese subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Jan; 70 (1): 57–63.
43. Preskorn S.H., Shah R., Neff M., Golbeck A.L., Choi J. The potential for clinically significant drug-drug interactions involving the CYP 2D6 system: effects with fluoxetine and paroxetine versus sertraline. *J Psychiatr Pract*. 2007 Jan; 13 (1): 5–12.
44. O'Hara G.E., Philippon F., Gilbert M., Champagne J., Michaud V., Charbonneau L., Pruneau G., Hamelin B.A., Geelen P., Turgeon J. Combined Administration of Quinidine and Propafenone for Atrial Fibrillation: The CAQ-PAF Study. *J Clin Pharmacol*. 2012 Feb; 52 (2): 171–9.
45. Spina E., Santoro V., D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther*. 2008 Jul; 30 (7): 1206–27.
46. Haertter S. Recent examples on the clinical relevance of the CYP2D6 polymorphism and endogenous functionality of CYP2D6. *Drug Metabol Drug Interact*. 2013; 28 (4): 209–16.
47. Rae J.M., Johnson M.D., Lippman M.E., Flockhart D.A. Rifampin is a selective, pleiotropic inducer of drug metabolism genes in human hepatocytes: studies with cDNA and oligonucleotide expression arrays. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001 Dec; 299 (3): 849–57.
48. Wadelius M., Darj E., Frenne G., Rane A. Induction of CYP2D6 in pregnancy. *Clin Pharmacol Ther*. 1997 Oct; 62 (4): 400–7.
49. Ayari I., Fedeli U., Saguem S., Hidar S., Khlifi S., Pavanello S. Role of CYP1A2 polymorphisms in breast cancer risk in women. *Mol Med Rep*. 2013 Jan; 7 (1): 280–6.
50. Fontana R.J., Lown K.S., Paine M.F., Fortlage L., Santella R.M., Felton J.S., Knize M.G., Greenberg A., Watkins P.B. Effects of a char-grilled meat diet on expression of CYP3A, CYP1A, and P-glycoprotein levels in healthy volunteers. *Gastroenterology*. 1999 Jul; 117 (1): 89–98.
51. Hakooz N., Hamdan I. Effects of dietary broccoli on human in vivo caffeine metabolism: a pilot study on a group of Jordanian volunteers. *Curr Drug Metab*. 2007 Jan; 8 (1): 9–15.
52. Karjalainen M.J., Neuvonen P.J., Backman J.T. In vitro inhibition of CYP1A2 by model inhibitors, anti-inflammatory analgesics and female sex steroids: predictability of in vivo interactions. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008 Aug; 103 (2): 157–65.
53. Rendic S. Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism data. *Drug Metab Rev*. 2002 Feb–May; 34 (1–2): 83–448.
54. Ritter, James. *A Textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 5th ed. London: Hodder Arnold, 2008.
55. Ingelman-Sundberg M., Sim S.C., Gomez A., Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacol Ther*. 2007 Dec; 116 (3): 496–526.
56. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM292362.pdf>
57. Michaut A., Moreau C., Robin M.A., Fromenty B. Acetaminophen-induced liver injury in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2014 Aug; 34 (7): e171–9.
58. Tompkins L.M., Wallace A.D. Mechanisms of cytochrome P450 induction. *J Biochem Mol Toxicol*. 2007; 21 (4): 176–81.
59. Azzalis L.A., Fonseca F.L., Simon K.A., Schindler F., Giavarotti L., Monteiro H.P., Videla L.A., Junqueira V.B. Effects of ethanol on CYP2E1 levels and related oxidative stress using a standard balanced diet. *Drug Chem Toxicol*. 2012 Jul; 35 (3): 324–9.
60. Brewer L., Williams D. Clinically Relevant Drug-Drug and Drug-Food Interactions. *Pharmaceutical medicine*. 2013. 27 (1): 9–23.
61. European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products. Guideline on the Investigation of Drug Interactions 2012. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/07/WC500129606.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf)
62. Сычев Д.А. Рекомендации для фармацевтических компаний по изучению биотрансформации и транспортеров новых лекарственных средств: дизайн исследований, анализ данных и внесение информации в инструкции по применению. / Науч. ред. В. Г. Кукеc. М.: 2009. URL: <http://www.regmed.ru/Content/Doc.aspx?id=26a9128c-ee32-4469-9c64-5c666339049e>
63. Shin K.H., Choi M.H., Lim K.S., Yu K.S., Jang I.J., Cho J.Y. Evaluation of endogenous metabolic markers of hepatic CYP3A activity using metabolic profiling and midazolam clearance. *Clin Pharmacol Ther*. 2013 Nov; 94 (5): 601–9.
64. Yasar U., Forslund-Bergengren C., Tybring G., Dorado P., Llerena A., Sjöqvist F., Eliasson E., Dahl M.L. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Jan; 71 (1): 89–98.
65. Stearns R.A., Chakravarty P.K., Chen R., Chiu S.H. Biotransformation of losartan to its active carboxylic acid metabolite in human liver microsomes. Role of cytochrome P4502C and 3A subfamily members. *Drug Metab Dispos*. 1995 Feb; 23 (2): 207–15.
66. Yun C.H., Lee H.S., Lee H., Rho J.K., Jeong H.G., Guengerich F.P. Oxidation of the angiotensin II receptor antagonist losartan (DuP 753) in human liver microsomes. Role of cytochrome P4503A(4) in formation of the active metabolite EXP3174. *Drug Metab Dispos*. 1995 Feb; 23 (2): 285–9.
67. Yasar U., Tybring G., Hidestrand M., Oscarson M., Ingelman-Sundberg M., Dahl M.L., Eliasson E. Role of CYP2C9 polymorphism in losartan oxidation. *Drug Metab Dispos*. 2001 Jul; 29 (7): 1051–6.
68. de Andrés F, Sosa-Macias M, Llerena A. A rapid and simple LC-MS/MS method for the simultaneous evaluation of CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 hydroxylation capacity. *Bioanalysis*. 2014 Mar; 6 (5): 683–96.
69. Dorado P., Gallego A., Peñas-Lledó E., Terán E., Llerena A. Relationship between the CYP2C9 IVS8-109A>T polymorphism and high losartan hydroxylation in healthy Ecuadorian volunteers. *Pharmacogenomics*. 2014 Aug; 15 (11): 1417–21.
70. Sekino K., Kubota T., Okada Y., Yamada Y., Yamamoto K., Horiuchi R., Kimura K., Iga T. Effect of the single CYP2C9\*3 allele on pharmacokinetics and pharmacodynamics of losartan in healthy Japanese subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003 Nov; 59 (8–9): 589–92.
71. Galteau M.M., Shamsa F. Urinary 6beta-hydroxycortisol: a validated test for evaluating drug induction or drug inhibition mediated through CYP3A in humans and animals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003 Dec; 59 (10): 713–33.

# Сравнение частоты полиморфизмов генов CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, SLC01B1 в этнических группах нанайцев и русских

**Шуев Г.Н.<sup>1</sup>, Сычёв Д.А.<sup>1</sup>, Сулейманов С.Ш.<sup>2</sup>, Рыжикова К.А.<sup>3</sup>, Мирзаев К.Б.<sup>3</sup>, Гришина Е.А.<sup>3</sup>, Сналина Н.А.<sup>3</sup>, Созаева Ж.А.<sup>3</sup>, Ильина Е.С.<sup>1</sup>, Грабuzдов А.М.<sup>4</sup>, Мацнева И.А.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> – Кафедра клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

<sup>2</sup> – Российско-японский медицинский центр «САИКО», Россия, Хабаровск

<sup>3</sup> – НИЦ ФГБОУ ДПО Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

<sup>4</sup> – ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

**Резюме.** Актуальность. Эффективность и безопасность фармакотерапии зависит от многих факторов, большая роль отведена особенностям работы семейства цитохрома P 450 и транспортным белкам. *Материалы и методы.* Мы изучили особенности носительства некоторых полиморфизмов цитохрома P450, транспортных белков SLC01B1 и гликопротеина P у здоровых добровольцев в нанайской этнической группе, проживающих в России и сравнили с носительством SNP в русской популяции по данным литературы. *Результаты.* После проведенного ПЦР анализа у 70 добровольцев из нанайской этнической группы, для полиморфизма CYP2C9\*2 (C430T) мы выявили носительство генотипа CC у 70 человек, для полиморфизма CYP2C9\*3 (A1075C) генотип AA был у 62, AC у 8 человек. Для полиморфизма CYP2C19\*2 (G681A) генотип GG был у 39, GA у 28 человек, для полиморфизма CYP2C19\*3 (G636A) генотип GG был у 58, GA у 12 человек, для полиморфизма CYP2C19\*17 (C806T) генотип CC был у 67, CT у 3 человек. Для полиморфизма CYP2D6\*4 (G1846A) генотип GG был у 68, GA у 2 человек. Для полиморфизма ABCB1 (C3435T) генотип CC был у 19, CT у 39 человек. Для полиморфизма SLC01B1\*5 (T521C) генотип TT был у 41, CT у 25 человек. Распределение генотипов соответствовало закону Харди-Вайбурга для всех полиморфизмов, кроме CYP2C9\*2. Также были различия в частоте аллелей между нанайцами и русскими для некоторых полиморфизмов. *Выводы.* В нанайской популяции встречаются полиморфизмы, которые связаны с нарушением эффективности и безопасности фармакотерапии. Изучение этнических различий может повлиять на выбор приоритетности при внедрении фармакогенетических тестов в клиническую практику в разных регионах России.

**Ключевые слова:** фармакогенетика, цитохромы, этнический, азиаты, европейцы, полиморфизм, SNP

## Comparison of CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, SLC01B1 gene polymorphism frequency in Russian and Nanai populations

Shuev G.N.<sup>1</sup>, Sychev D.A.<sup>1</sup>, Suleymanov S.Sh.<sup>2</sup>, Ryzhikova K.A.<sup>3</sup>, Mirzaev K.B.<sup>3</sup>, Grishina E.A.<sup>3</sup>, Snalina N.E.<sup>3</sup>, Sozaeva Zh.A.<sup>3</sup>, Il'ina E.S.<sup>1</sup>, Grabuzdov A.M.<sup>4</sup>, Matsneva I.A.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> – Department of Internal Medicine and Clinical Pharmacology, FSBEI FPE Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> – Russian-Japanese medical center «SAIKO», Russia, Khabarovsk

<sup>3</sup> – Research center, FSBEI FPE Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>4</sup> – First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Russia, Moscow

**Abstract.** *Introduction.* The efficiency and safety of a drug therapy depends on the peculiarities of functioning of P450 cytochrome group and transporting proteins a lot. *Materials and methods.* We have studied the peculiarities of some P450 cytochrome polymorphisms, SLC01B1 transporting proteins' and P-glycoproteins carriage of the healthy volunteers in Nanai ethnic group, living in Russia and compared them to the carriage of SNP in Russian population according to the literary data. *Results.* After performing the real-time polymerase chain reaction on the samples of 70 healthy volunteers from Nanai ethnic group for the CYP2C9\*2 (C430T) polymorphism we have determined 70 CC-genotype carriers, for the CYP2C9\*3 (A1075C) polymorphism – 62 AA-genotype carriers, AC-genotype – 8 carriers. For the CYP2C19\*2 (G681A) polymorphism we have determined 39 GG-genotype carriers, GA-genotype – 28 carriers, for the CYP2C19\*3 (G636A) polymorphism – 58 GG-genotype carriers, GA-genotype – 12 carriers, for the CYP2C19\*17 (C806T) polymorphism – CC-genotype – 67 carriers, CT-genotype – 3 carriers. For the CYP2D6\*4 (G1846A) polymorphism – GG-genotype – 68 carriers, GA-genotype – 2 carriers. For the ABCB1 (C3435T) polymorphism – CC-genotype – 19 carriers, CT-genotype – 39 carriers. For the SLC01B1\*5 (T521C) polymorphism – TT-genotype – 41 carrier, CT-genotype – 25 carriers. The distribution of the genotypes fitted the Hardy-Weinberg equilibrium for all the polymorphisms except the CYP2C9\*2. There were also significant differences in allele frequencies for some polymorphisms between the Nanai's and the Russians. *Conclusions.* In Nanai population there are polymorphisms, connected with the decrease of safety and efficiency of drug therapy. Studying the ethnic differences might influence the determination of the priority in the introduction of the pharmacogenetic test in clinical practice in different regions of Russia.

**Keywords:** pharmacogenetics, ethnicity, cytochrome, Asians, Europeans, polymorphism, the SNP

Автор, ответственный за переписку:

Шуев Григорий Николаевич – аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва; e-mail: shuevgrigori@gmail.com

## Введение

Эффективность и безопасность фармакотерапии зависит от особенностей всасывания, метаболизма и выведения лекарственных препаратов. Метаболизм лекарственных препаратов в большой степени обеспечивается работой группы ферментов цитохрома P450. А наиболее известными агентами, определяющими всасывание и клиренс лекарственных препаратов, являются транспортеры растворенных веществ и Р-гликопротеин [1]. Ферменты группы цитохрома P450 не однородны по своей функции, например, выделяют CYP3A4, CYP2C9, CYP2E1 и другие. Аналогичная ситуация и с транспортерами растворенных веществ и с Р-гликопротеином [1]. Однако ещё большее разнообразие в индивидуальные особенности фармакокинетики вносят генетические особенности организма. Изучением таких особенностей занимается фармакогенетика. Данные, полученные с использованием фармакогенетических тестов, могут помочь в улучшении качества фармакотерапии [2]. Сегодня активно изучают влияние однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) разных семейств цитохрома P450 и белков-транспортеров лекарственных средств на безопасность и эффективность фармакотерапии, разрабатывают клинические рекомендации по внедрению таких тестов в клиническую практику [3]. Кроме этого известны расовые, этнические и географические различия в частоте встречаемости разных полиморфизмов в мире [4]. В нашем исследовании мы определили частоту CYP2C9\*2 (C430T), CYP2C9\*3 (A1075C), CYP2C19\*2 (G681A), CYP2C19\*3 (G636A), CYP2C19\*17 (C806T), CYP2D6\*4 (G1846A), ABCB1 (C3435T), SLCO1B1\*5 (T521C) в нанайской этнической группе, что может помочь в определении приоритетности при внедрении фармакогенетического тестирования в клиническую практику в разных регионах России, а так же выявляет особенности распространённости генетических предикторов повышенной расово-этнической чувствительности к лекарственным препаратам.

## Материалы и методы

**Исследуемая популяция.** В исследование включили 70 здоровых добровольцев (14 мужчин (20%), 56 женщин (80%)), средний возраст 43,5 года (от 22 до 70 лет) из этнической группы нанайцев, проживающих на территории Хабаровского края, Дальневосточного округа Российской Федерации. Все добровольцы были проинформированы о целях и методах исследования, дали своё добровольное информированное согласие на участие в исследовании и на забор генетического материала.

**Критерии включения:** принадлежность добровольцев к этнической группе нанайцев, что определялось путём самоидентификации добровольцев и их родителей [5].

**Критерии не включения:** в исследование не включали близких родственников (братьев, сестёр, родителей) и потомков разноэтнических браков.

**Генотипирование.** Для определения полиморфизмов у добровольцев забрали 5 мл венозной крови в вакуумные пробирки с реактивом ЭДТА, забор крови осуществляли в декабре 2015 года на базе амбулатории краевого ГБУ здравоохранения «Троицкая ЦРБ» МЗ Хабаровского края, с. Найхин. Образцы в замороженном состоянии доставлены в НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, где проводили выделение ДНК из лейкоцитов крови с использованием набора Научно-производственной фирмы «Синтол».

Выделенную ДНК изучали на носительство следующих однонуклеотидных полиморфизмов (SNP): CYP2C9\*2 (C430T), CYP2C9\*3 (A1075C), CYP2C19\*2 (G681A), CYP2C19\*3 (G636A), CYP2C19\*17 (C806T), CYP2D6\*4 (G1846A), ABCB1 (C3435T), SLCO1B1\*5 (T521C) методом Real-Time PCR с помощью набора Научно-производственной фирмы «Синтол» производства России, Москва, на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA). Программа включала предварительную денатурацию при 95°C в течение 3 мин, затем 40 циклов: денатурация при 95°C в течение 15 секунд, отжиг при 63°C в течение 40 минут.

## Клиническая интерпретация SNP

**CYP2C9.** Носителей генотипа \*1/\*1 обозначают как «extensive metabolizer». Носителей CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 аллелей в гетерозиготном состоянии (\*1/\*2, \*1/\*3) обозначали как «intermediate metabolizer», носителей сразу двух таких аллелей (\*1/\*2 совместно с \*1/\*3) и носителей этих аллелей в гомозиготном (\*2/\*2, \*3/\*3) состояниях, считают «poor metabolizers» [6].

**CYP2C19.** Носители генотипа \*1/\*1 обозначаются как «extensive metabolizer», носители двух аллелей CYP2C19\*2 или CYP2C19\*3 (\*2/\*2, \*1/\*2 совместно с \*1/\*3, \*3/\*3) обозначаются как «poor metabolizers», носители одной аллели CYP2C19\*2 или CYP2C19\*3 или при совместном носительстве одной аллели CYP2C19\*17 и одной аллели CYP2C19\*2 (\*1/\*2, \*1/\*3, \*1/\*2 совместно с \*1/\*17) обозначаются как «intermediate metabolizers». Носители аллелей CYP2C19\*17 в гомозиготном и гетерозиготном состояниях (\*1/\*17, \*17/\*17) обозначаются как «ultrarapid metabolizer» [7].

**CYP2D6.** Носители генотипа (\*1/\*1, \*1/\*4) обозначаются как «extensive metabolizer». Носителей CYP2D6\*4 аллели в гомозиготном состоянии (\*4/\*4), считают «poor metabolizers» [7].

**ABCB1 (C3435T).** Носители генотипа CC имеют «Normal activity» транспортера. Носительство T аллели ассоциировано с нарушением фармакокинетики лекарственных препаратов. [8].

**SLCO1B1.** Носители генотипа \*1/\*1 имеют «normal activity» транспортера. Носители SLCO1B1\*5 аллели в гетерозиготном состоянии (\*1/\*5) – «intermediate activity», гомозиготы (\*5/\*5) «low activity». [9].

Клиническая характеристика генотипов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Присвоение вероятных фенотипов на основе генотипов

Ph	Цитохромы			Транспортеры
	CYP2C9 [6]	CYP2C19 [7]	CYP2D6 [7]	SLCO1B1 [9]
EM	*1/*1	*1/*1	*1/*1, *1/*4	–
IM	*1/*2, *1/*3	*1/*2, *1/*3, *1/*2 совместно с *1/*17	М	–
PM	*1/*2 совместно с *1/*3, *2/*2, *3/*3	*2/*2, *1/*2 совместно с *1/*3, *3/*3	*4/*4	–
UM	–	*1/*17, *17/*17	М	–
NA	–	–	–	*1/*1
IA	–	–	–	*1/*5
LA	–	–	–	*5/*5

**Примечание:** Ph – phenotypes, фенотипы; EM – extensive metabolizer; IM – intermediate metabolizers; PM – poor metabolizers; UM – ultrarapid metabolizer; NA – normal activity; IA – intermediate activity; LA – low activity

**Популяция сравнения.** В качестве группы сравнения выбрали популяцию русских, т.к. это самая крупная этническая группа в России. Набор популяции проводили по литературным данным, отдавая предпочтение исследованиям на здоровых добровольцах. Поиск литературы проводили в поисковой системе «pubmed» и на сайте e-library. При отсутствии групп здоровых добровольцев, подбирали исследования с максимальным числом пациентов. В исследование включали группы с нормальным распределением генотипов в равновесии Харди-Вайнберга.

**Статистический анализ.** Был проведен тест Харди-Вайнберга для подтверждения независимого распределения аллелей в изучаемых полиморфизмах, с использованием авторского калькулятора [Michael H. Court (2005-2008)].

Точный тест Фишера использовали для оценки различий частот мутантных аллелей между нанайской и русской этническими группами. Статистические данные обрабатывались в программе INSTAT. Для всех тестов  $P < 0,05$  считали статистически значимым.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ протокол №12 от 08 декабря 2015 г.

## Результаты

У 70 здоровых добровольцев из нанайской этнической группы, определили полиморфизмы генов CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, ABCB1, SLCO1B1.

Для гена CYP2C9 мы обнаружили 0% частоту Т аллели полиморфизма CYP2C9\*2 (С430Т) и рассчитать хи-квадрат по Харди-Вайнбергу было невозможно, 5,7% частоту С аллели полиморфизма CYP2C9\*3 (А1075С).

Для гена CYP2C19, 24,3% частоту А аллели полиморфизма CYP2C19\*2 (G681A), 8,6% частоту А аллели полиморфизма CYP2C19\*3 (G636A), 2,1% частоту Т аллели полиморфизма CYP2C19\*17 (С806Т).

Для гена CYP2D6 1,4% частоту А аллели полиморфизма CYP2D6\*4 (G1846A).

Для гена ABCB1 частота Т аллели полиморфизма ABCB1 (С3435Т) была 45%. Частота С аллели полиморфизма SLCO1B1\*5 (Т521С) была 23,6%. Частота генотипов во всех полиморфизмах соответствовала распределению по закону Харди-Вайнбергу. Результаты представлены в табл. 2.

Мы сравнили частоту аллелей в нанайской этнической группе с частотой аллелей в русской этнической группе, результаты представлены в табл. 3.

Достоверных различий в частоте полиморфизмов, CYP2C9\*3, ABCB1, SLCO1B1\*5, между нанайцами и русскими мы не обнаружили. Однако полиморфизмы гена CYP2C19 встречались с достоверно разной частотой у русских и нанайцев, а именно полиморфизм CYP2C19\*2 чаще встречался у нанайцев чем у русских – 24,3% vs 12,3% соответственно ( $P = 0,0002$ ), полиморфизм CYP2C19\*3 также чаще встречался у нанайцев 8,6% чем у русских 0,3% ( $P < 0,0001$ ), а полиморфизм CYP2C19\*17 наоборот у нанайцев встречался реже 2,1% чем у русских 27,3% ( $P < 0,0001$ ). Кроме того полиморфизм CYP2D6\*4 у нанайцев встречался достоверно реже, чем у русских – 1,4% vs 17,4% табл. 3.

Мы составили функциональную характеристику активности цитохромов для нанайской и русской популяции для CYP2C9 [6], CYP2C19 [7], и CYP2D6 [7] табл. 4.

## Обсуждение

В России проживают множество различных коренных этнических групп. Актуальным является изучение носительства мутантных аллелей в разных популяциях, для оптимизации внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику в разных регионах России.

Сегодня есть данные о наличии полиморфизмов в популяции якутов. Известно, что частота CYP2C19\*2 составляет 18,1%, CYP2C19\*3 составляет 3,1%, CYP2C9\*2 составляет 5,1%, CYP2C9\*3 составляет 6,7%, SLCO1B1\*5 составляет 14%, VKOC1 (G1639A) составляет 83,2% [10-12]. У татар и башкир,

Таблица 2

Результаты генотипирования нанайской этнической группы по полиморфизмам CYP2C9\*2 (C430T), CYP2C9\*3 (A1075C), CYP2C19\*2 (G681A), CYP2C19\*3 (G636A), CYP2C19\*17 (C806T), CYP2D6\*4 (G1846A), ABCB1 (C3435T), SLCO1B1\*5 (T521C)

полиморфизм	CYP2C9*2 (C430T) rs1799853	CYP2C9*3 (A1075C) rs1057910	CYP2C19*2 (681G>A) rs4244285	CYP2C19*3 (636 G>A) rs4986893 or rs57081121	CYP2C19*17 (C-806T) rs12248560	CYP2D6*4 (G1846A) rs3892097	ABCB1 (C3435T) rs1045642	SLCO1B1*5 (T521C) rs4149056
всего субъектов (N)/всего аллелей (n)	70/140	70/140	70/140	70/140	70/140	70/140	70/140	70/140
*1/*1 (N (%))	70 (100)	62 (88,6)	39 (55,7)	58 (82,9)	67 (95,7)	68 (97,1)	19 (27,1)	41 (58,6)
*1/*X (N (%))	0 (0)	8 (11,4)	28 (40,0)	12 (17,1)	3 (4,3)	2 (2,9)	39 (55,7)	25 (35,7)
*X/*X (N (%))	0 (0)	0 (0)	3 (4,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12 (17,1)	4 (5,7)
*1 (n (%))	140 (100)	132 (94,3)	106 (75,7)	128 (91,4)	137 (97,9)	138 (98,6)	77 (55)	107 (76,4)
*X (n (%))	0 (0)	8 (5,7)	34 (24,3)	12 (8,6)	3 (2,1)	2 (1,4)	63 (45)	33 (23,6)
Хи-квадрат по Харди-Вайнбергу	–	0,26	0,54	0,62	0,03	0,01	1,1	0,005
P	–	0,6	0,46	0,43	0,85	0,9	0,29	0,9
<b>Примечание:</b> *1 – частая аллель, ассоциирована с не измененной работой цитохрома/транспортера; *X – мутантная аллель, ассоциирована с измененной работой цитохрома/транспортера; *1/*1 – «дикий» генотип; *1/*X – генотип гетерозиготы; *X/*X – генотип гомозиготы по мутантной аллели; N – количество обследованных субъектов; n – количество аллелей; (%) – процент от общего количества обследованных субъектов или от общего количества аллелей; различия достоверны при P>0,05								

Таблица 3

Сравнение частот аллелей изучаемых SNP между нанайцами и русскими

SNP	(N)/(n)		*X (n (%))		p-value <sup>+</sup>	OR	95% CI
	нанайцы	русские	нанайцы	русские			
CYP2C9*3	70/140	642/1284 [27, 28]	8 (5,7)	74 (5,8)	1,0	0,99	0,47-2,10
CYP2C19*2	70/140	642/1284 [27, 28]	34 (24,3)	158 (12,3)	0,0002	2,29	1,50-3,48
CYP2C19*3	70/140	290/580 [27]	12 (8,6)	2 (0,3)	<0,0001	27,1	5,98-122,59
CYP2C19*17	70/140	971/1942 [29]	3 (2,1)	531 (27,3)	<0,0001	0,06	0,02-0,18
CYP2D6*4	70/140	642/1284 [27, 28]	2 (1,4)	224 (17,4)	<0,0001	0,07	0,02-0,28
ABCB1	70/140	290/580 [27]	63 (45)	315 (54,3)	0,059	0,69	0,48-0,99
SLCO1B1*5	70/140	1071/2142 [11, 12]	33 (23,6)	466 (21,8)	0,69	1,11	0,74-1,66
<b>Примечание:</b> N – количество обследованных субъектов; *X – мутантная аллель; n – количество аллелей; (%) – процент от общего количества аллелей; <sup>+</sup> – сравнение частоты аллелей нанайцы vs русские проводили с использованием точного критерия Фишера, достоверными считали различия при p<0,05; OR – odds ratio; 95% CI – 95% confidence interval							

**Фенотипы цитохромов в нанайской и русской этнических группах**

Ph	CYP2C9 [6]		CYP2C19 [7]		CYP2D6 [7]	
	Nanai	Russian [27, 28]	Nanai	Russian [29]	Nanai	Russian [27, 28]
EM	62 (88,6%)	440 (68,5%)	28 (40%)	317 (32,6%)	70 (100%)	619 (96,4%)
IM	8 (11,4%)	185 (28,8)	36 (51,4%)	251 (25,8%)	—	—
PM	0 (0%)	17 (2,6%)	5 (7,1%)	17 (1,8%)	0 (0%)	23 (3,6%)
UM	—	—	1 (1,4%)	386 (39,8%)	—	—
<b>Всего:</b>	<b>70 (100%)</b>	<b>642 (100%)</b>	<b>70 (100%)</b>	<b>971 (100%)</b>	<b>70 (100%)</b>	<b>642 (100%)</b>

**Примечание:** N – количество обследованных субъектов; (%) – процент от общего количества обследованных субъектов; EM – extensive metabolizer; IM – intermediate metabolizers; PM – poor metabolizers; UM – ultrarapid metabolizer

частота CYP2C9\*2 составляет 5,1% и 6% соответственно, CYP2C9\*3 составляет 5,4% и 6,2% [13], частота CYP2D6\*4 составляет 9,5% и 7,1% [14]. У ненцев частота CYP2D6\*4 составляет 7,3% [15]. В этнической группе бурятов CYP2C9\*2 составляет 2,3% CYP2C9\*3 – 1,7%, CYP2C19\*2 составляет 21%, CYP2C19\*3 – 6,8% [16].

В нашем исследовании мы определили частоты некоторых полиморфизмов генов CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, SLCO1B1 в этнической группе нанайцев – коренного малочисленного народа Севера Российской Федерации, которые проживают на территориях омываемых реками Амур и Уссури [17]. И сопоставили с частотой аллелей изученных полиморфизмов в русской этнической группе.

Этническую принадлежность определяли путём самоидентификации субъекта и их родителей – данный метод продемонстрировал соответствие между самоидентификацией субъекта и определением микросателлитных маркёров этнической принадлежности на 99,86% [5].

**CYP2C9.** Полиморфизм CYP2C9\*2 в данной выборке не встречался и хи-квадрат по Харди-Вайбергу рассчитать не удалось. В русской популяции этот полиморфизм встречается с частотой в 11%. Частота полиморфизма CYP2C9\*3 в нанайской популяции была 5,7%, против 5,8% в русской, различия были не достоверны (P = 1,0) таблица 3. Были выявлены различия в фенотипах гена CYP2C9 – в нанайской популяции достоверно реже встречаются медленные метаболиторы (IM+PM) в 2,7 раза, чем в русской популяции (P=0,0003, OR=0,28, 95%CI 0,1-0,6) табл. 4. Особенности этнических различий в частоте этих полиморфизмов представлены в литературе таким образом – у европейцев 12,1%-14,7% и 6,2%-8,4%, у азиатов 0,6%-7,3% и 3,4%-11,7% соответственно [18].

На сегодняшний день есть рекомендации профессиональных сообществ Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) и Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) по фармакогенетическому тестированию по гену CYP2C9 для персонализации терапии антикоагулянтами, гипогликемическими и другими лекарственными препаратами [20].

**CYP2C19.** По полученным данным частота полиморфизмов CYP2C19\*2, CYP2C19\*3, CYP2C19\*17 в нанайской этнической группе (24,3%, 8,6%, 2,1% соответственно) достоверно отличается от частоты в русской этнической группе. Полиморфизмы, ассоциированные с медленной активностью CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 у нанайцев встречались чаще в 1,9 (P=0,0002) и 28,6 (P<0,0001) раз соответственно, а полиморфизм CYP2C19\*17, ассоциированный с ускоренным метаболизмом, встречался в 12,9 (P<0,0001) раз реже в изучаемой популяции табл. 3. Более того в нанайской группе чаще встречаются медленные фенотипы (IM+PM) в 2,1 раз (P<0,0001, OR = 3,7, 95% CI 2,3-6,1), а быстрый фенотип (UM) в нанайской группе встречается в 28,4 раз реже (P<0,0001, OR=0,02, 95% CI 2,3-6,1) табл. 4. Известны этнические различия в частоте полиморфизмов, например у европейцев частота CYP2C19\*2, CYP2C19\*3, CYP2C19\*17 составляет 13,3-16,2%, 0,1-0,6%, 20,1-42%, а у азиатов 18,5-30,3%, 0,5-6,9%, 0,96-13,7% соответственно [20]. На сегодняшний день есть рекомендации CPIC и DPWG по фармакогенетическому тестированию по гену CYP2C19 для персонализации терапии клопидогрелем, антидепрессантами, ингибиторами протонной помпы и другими лекарственными препаратами [21].

**CYP2D6.** Мы изучали полиморфизм CYP2D6\*4, в нанайской популяции он встречался в 12,2 раз реже, чем русской (P<0,0001) таблица 3. Однако различий фенотипов между нанайцами и русскими мы не обнаружили (P=0,15, OR=0,19, 95% CI 0,01-3,1) табл. 4.

Известны этнические различия в частоте полиморфизма, например у европейцев частота CYP2D6\*4, составляет 18,5%-26,3%, а у азиатов 0,42%-7,7% [22].

На сегодняшний день есть рекомендации CPIC и DPWG и Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety (CPNDS) по фармакогенетическому тестированию по гену CYP2D6 для персонализации терапии тамоксифеном, наркотическими анальгетиками, антипсихотиками и другими лекарственными препаратами [23].

**ABCB1 (C3435T).** В нашем исследовании частота T аллели встречалась у нанайцев в 45% и не отличалась от частоты в русской популяции (P=0,059), табл. 3. По

литературным данным частота Т аллели у европейцев и азиатов примерно равна и составляет около 50% для обеих популяций [24]. В настоящее время не представлено клинических рекомендаций профессиональных сообществ CPIC, EMA или DPWG по использованию полиморфизма ABCB1 (C3435T) для персонализации терапии пациентам, однако есть работы о влиянии этого SNP на фармакокинетику клопидогреля [8].

SLCO1B1. Мы смотрели частоту SLCO1B1\*5 у нанайцев она была 23,6% против 21,8% у русских (P=0,69) табл. 3.

Известны этнические различия в частоте полиморфизма, например в Европе частота SLCO1B1\*5 составляет 14%–23%, а в Азии менее 10% [25]

На сегодняшний день есть рекомендации CPIC по фармакогенетическому тестированию SLCO1B1 для персонализации терапии статинами [26].

### Ограничения исследования

В нашей работе мы сравнивали частоту полиморфизмов CYP2C9\*2 (C430T), CYP2C9\*3 (A1075C), CYP2C19\*2 (G681A), CYP2C19\*3 (G636A), CYP2C19\*17 (C806T), CYP2D6\*4 (G1846A), ABCB1 (C3435T), SLCO1B1\*5 (T521C) в нанайской и русской этнических группах. По полиморфизму CYP2C9\*2 (C430T), невозможно было рассчитать соответствие закону Харди-Вайнберга, поэтому мы не сравнивали частоту мутантной аллели между русскими и нанайцами для этого полиморфизма. Нанайская группа состояла из здоровых добровольцев, проживающих на территории, исторически занимаемой этой этнической группой. Группой сравнения мы выбрали русскую этническую группу, т.к. это самый многочисленный этнос в Российской Федерации, данные о частоте изучаемых полиморфизмов искали в литературе, и нашли два исследования на русских добровольцах, в первом были исследованы полиморфизмы CYP2C9\*2 (C430T), CYP2C9\*3 (A1075C), CYP2C19\*2 (G681A), CYP2C19\*3 (G636A), CYP2D6\*4 (G1846A), ABCB1 (C3435T) [27], во втором CYP2C9\*2 (C430T), CYP2C9\*3 (A1075C), CYP2C19\*2 (G681A), CYP2D6\*4 (G1846A) [28], мы объединили данные о носительстве полиморфизмов у русских, однако в обеих работах не было информации о CYP2C19\*17 (C806T) и SLCO1B1\*5 (T521C) и мы не нашли публикации с изучением этих SNP среди русских добровольцев, поэтому взяли данные с максимальным количеством пациентов с той или иной нозологией, где не было отклонений от распределения в законе Харди-Вайнберга. По полиморфизму CYP2C19\*17 (C806T) в исследование были включены русские пациенты с язвенной болезнью желудка хи-квадрат по Харди-Вайнбергу был 1,12 P=0,29 [29], по полиморфизму SLCO1B1\*5 (T521C) пациенты с гиперлипидемиями хи-квадрат по Харди-Вайнбергу был 2,8 P=0,09 [11, 12].

### Выводы

Мы обнаружили наличие полиморфизмов CYP2C9\*3 (A1075C), CYP2C19\*2 (G681A), CYP2C19\*3 (G636A), CYP2C19\*17 (C806T), CYP2D6\*4 (G1846A), ABCB1 (C3435T), SLCO1B1\*5 (T521C) в нанайской этнической группе. У пациентов с носительством этих полиморфизмов требуется более чуткий подход при назначении лекарственных препаратов с серьезными нежелательными реакциями. Кроме того есть достоверные различия в носительстве некоторых полиморфизмов между нанайцами и русскими. Эти данные могут повлиять на выбор приоритетности для внедрения фармакогенетических тестов в клиническую практику в разных регионах России.

Требуется изучить распространенность и других полиморфизмов в нанайской этнической группе, а также оценить частоту полиморфизмов в других этнических группах России.

### Литература

1. Almazroo O.A., Miah M.K., Venkataramanan R. Drug Metabolism in the Liver. Clin Liver Dis. 2017; 21(1): 1–20.
2. Yasmina A., Deneer V.H., Maitland-van der Zee A.H. et al. Application of routine electronic health record databases for pharmacogenetic research. J Intern Med. 2014;275(6):590-604.
3. Caudle K.E., Klein T.E., Hoffman J.M. et al. Incorporation of Pharmacogenomics into Routine Clinical Practice: the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline Development Process. Curr Drug Metab. 2014; 15(2): 209–217.
4. Fricke-Galindo I., Céspedes-Garzo C., Rodrigues-Soares F. et al. Interethnic variation of CYP2C19 alleles, 'predicted' phenotypes and 'measured' metabolic phenotypes across world populations. Pharmacogenomics J. 2016; 16(2): 113–123.
5. Hua Tang, Tom Quertermous, Beatriz Rodriguez, et al. Genetic Structure, Self-Identified Race/Ethnicity, and Confounding in Case-Control Association Studies. Am. J. Hum. Genet. 2005;76:268–275.
6. Caudle K.E., Rettie A.E., Whirl-Carrillo M. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing. Clin Pharmacol Ther. 2014; 96(5): 542-548.
7. Hicks J.K., Bishop J.R., Sangkuhl K., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. Clin Pharmacol Ther. 2015; 98(2): 127–134.
8. Karaźniewicz-Lada M., Danielak D., Rubiś B. et al. Impact of common ABCB1 polymorphism on pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel and its metabolites. J Clin Pharm Ther. 2015;40(2):226-231.
9. Ramsey L.B., Johnson S.G., Caudle K.E. et al. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. Clin Pharmacol Ther. 2014;96(4):423–428.
10. Vasilyev F.F., Danilova D.A., Kaimonov V.S. et al. Frequency distribution of polymorphisms of CYP2C19, CYP2C9, VKORC1 and SLCO1B1 genes in the Yakut population. Res Pharm Sci. 2016; 11(3): 259–264.
11. Sychev D.A., Shuev G.N., Chertovskih J.V. et al. The frequency of SLCO1B1\*5 polymorphism genotypes among Russian and Sakha (Yakutia) patients with hypercholesterolemia. Pharmgenomics Pers Med. 2016; 9:59-63.
12. Чертовских Я.В., Шувев Г.Н., Попова Н.В. и др. Полиморфизм гена SLCO1B1, ассоциированный с развитием миопатии при приеме статинов, у пациентов с гиперлипидемией русских и якутов (сах). Молекулярная медицина. 2016; 1: 54–58.
13. Korytina G., Kochetova O., Akhmadishina L. et al. Polymorphisms of Cytochrome P450 Genes in Three Ethnic Groups from Russia. Balkan Med J. 2012; 29(3): 252–260.

14. *Mustafina O.E., Tuktarova I.A., Karimov D.D. et al.* CYP2D6, CYP3A5, and CYP3A4 gene polymorphism in Russian, Tatar and Bashkir populations. *Genetika*. 2015; 51(1): 109–119
15. *Duzhak T., Mitrofanov D., Ostashevskii V. et al.* Genetic polymorphisms of CYP2D6, CYP1A1, GSTM1 and p53 genes in a unique Siberian population of Tundra Nentsi. *Pharmacogenetics*. 2000; 10(6): 531–537.
16. *Makeeva O., Stepanov V., Puzyrev V. et al.* Global pharmacogenetics: genetic substructure of Eurasian populations and its effect on variants of drug-metabolizing enzymes. *Pharmacogenomics*. 2008; 9(7): 847–868.
17. *Korshunova N., Katsuyama H., Demura M. et al.* Posttraumatic stress disorders in the Nanai after pollution of the Amur River: ethnocultural analysis. *Environ Health Prev Med*. 2013; 18(6): 485–493.
18. *Céspedes-Garro C., Fricke-Galindo I., Naranjo M.E. et al.* Worldwide interethnic variability and geographical distribution of CYP2C9 genotypes and phenotypes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015; 11(12): 1893–1905.  
19. URL: <https://www.pharmgkb.org/gene/PA126>
20. *Fricke-Galindo I., Céspedes-Garro C., Rodrigues-Soares F. et al.* Interethnic variation of CYP2C19 alleles, 'predicted' phenotypes and 'measured' metabolic phenotypes across world populations. *Pharmacogenomics J*. 2016; 16(2): 113–123.  
21. URL: <https://www.pharmgkb.org/gene/PA124>
22. *Lerena A., Naranjo M.E., Rodrigues-Soares F. et al.* Interethnic variability of CYP2D6 alleles and of predicted and measured metabolic phenotypes across world populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014; 10(11): 1569–1583  
23. URL: <https://www.pharmgkb.org/gene/PA128>
24. *Ameyaw M.M., Regateiro F., Li T. et al.* MDR1 pharmacogenetics: frequency of the C3435T mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity. *Pharmacogenetics*. 2001; 11(3): 217–221.
25. *Pasanen M.K., Neuvonen P.J., Niemi M.* Global analysis of genetic variation in SLCO1B1. *Pharmacogenomics*. 2008 Jan; 9(1): 19–33.  
26. URL: <https://www.pharmgkb.org/gene/PA134865839>
27. *Gaikovitch E.A., Cascorbi I., Mrozikiewicz P.M. et al.* Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003; 59(4): 303–312.
28. *Gra O., Mityaeva O., Berdichevets I. et al.* Microarray-based detection of CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, GSTT1, GSTM1, MTHFR, MTRR, NQO1, NAT2, HLA-DQA1 and AB0 allele frequencies in native Russians. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2010; 14(3): 329–342.
29. *Sychev D.A., Denisenko N.P., Sizova Z.M. et al.* The frequency of CYP2C19 genetic polymorphisms in Russian patients with peptic ulcers treated with proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2015; 8: 111–114.

# Сопоставление активности изофермента цитохрома P450 CYP2C9 у пациентов пожилого и старческого возраста и у здоровых добровольцев первого периода зрелого возраста

Сычёв Д.А.<sup>1</sup>, Бордовский С.П.<sup>2</sup>, Никулин В.Э.<sup>2</sup>, Польшина Н.И.<sup>2</sup>, Аникин Г.С.<sup>2</sup>, Данилина К.С.<sup>1</sup>, Смирнов В.В.<sup>2,3</sup>, Отделенов В.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

<sup>2</sup> – ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

<sup>3</sup> – Институт иммунологии ФМБА России, г. Москва

**Резюме.** *Цель.* Провести сравнительное сопоставление активности изофермента CYP2C9 у пациентов пожилого и старческого возраста и у здоровых добровольцев молодого возраста. *Материалы и методы.* Клиническое исследование проводилось на базе терапевтического отделения Городской клинической больницы №23 им. «Медсантруд». Работа проведена в 2 этапа. На первом этапе проводилась оценка активности цитохрома CYP2C9 у пациентов пожилого и старческого возраста. В исследование были включены 18 пациентов пожилого и старческого возраста, средний возраст которых составил  $71,6 \pm 9,6$  лет. На втором этапе оценивалась эффективность и безопасность пробы с лозартаном у здоровых добровольцев первого периода зрелого возраста (18 человек) в возрасте  $26,3 \pm 3,5$  лет. Для оценки активности изофермента цитохрома P450 CYP2C9 использовалось отношение концентрации метаболита лозартана E-3174 в моче к концентрации лозартана. *Результаты и их обсуждение.* Отношение концентраций E-3174 к лозартану у пациентов пожилого и старческого возраста составило  $1,84 \pm 0,15$ . У здоровых добровольцев молодого возраста отношение E-3174/лозартан составляет  $3,28 \pm 0,77$ . В исследовании *in vivo*, проведённом на 18 пациентах пожилого и старческого возраста и 18 здоровых добровольцах молодого возраста, было продемонстрировано статистически значимое снижение метаболического отношения E-3174/лозартан у пациентов пожилого и старческого возраста, что свидетельствует о сниженной активности CYP2C9 в данной возрастной группе, по сравнению со здоровыми добровольцами молодого возраста. *Заключение.* Проведя сопоставительное сравнение активности изофермента P450 CYP2C9 у людей пожилого и старческого возраста и у здоровых молодых добровольцев, у первых была выявлена тенденция к снижению активности данного изофермента.

**Ключевые слова:** лекарственная терапия, CYP2C9, лозартан, пожилые пациенты, пациенты старческого возраста

## Comparative analysis of cytochrome P450 isoform CYP2C9 in elderly and senile patients with that in healthy volunteers of the first period of middle age

Sychev D.A.<sup>1</sup>, Bordovsky S.P.<sup>2</sup>, Nikulin V.E.<sup>2</sup>, Polshina N.I.<sup>2</sup>, Anikin G.S.<sup>2</sup>, Danilina K.S.<sup>1</sup>, Smirnov V.V.<sup>2,3</sup>, Otdelenov V.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – FSBEI FPE Russian Medical Academy of Continuous Professional

Education of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> – First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Russia, Moscow

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

**Abstract.** *Actuality.* Cytochrome P450 enzymes activity tends to decrease with age, which is the reason why drugs' metabolizing is slowed down. Such changes lead to a larger number of adverse side effects. This research is dedicated to evaluating activity changes of CYP2C9 isoform, which is involved in metabolism of a lot of significant drugs. *Objective.* The purpose of this research is to compare CYP2C9 isoform activity in elderly patients with that in people of the first period of middle age. *Materials and methods.* The work was carried out in 2 phases. The first phase evaluated the activity of cytochrome CYP2C9 in elderly and geriatric patients. The study included 18 elderly and senile patients, mean age  $71,6 \pm 9,6$  years. In the second phase we evaluated the efficacy and safety of losartan trials in 18 healthy volunteers of the first period of mature age, mean age  $26,3 \pm 3,5$  years. E-3174 (losartan's metabolite) / losartan concentration in the urine ratio was used to evaluate CYP2C9 isoform activity. *Results and discussion.* According to the study the E-3174/losartan concentration ratio in elderly patients was  $1,84 \pm 0,15$ . In healthy young volunteers the E-3174/losartan ratio was  $3,28 \pm 0,77$ . In young patients the E-3174/losartan ratio, the concentration of E-3174 and losartan concentration were higher than in elderly and senile patients, which indicates that the CYP2C9 activity in that group is lower than that in young volunteers of the first period of middle age. *Conclusion.* The activity of CYP2C9 in elderly people has a tendency to decrease.

**Keywords:** drug therapy, CYP2C9 isoform, losartan, elderly people, senile people

Автор, ответственный за переписку:

Бордовский Сергей Петрович – студент 5 курса ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; тел. +7 (967) 269-16-47; e-mail: Arhont7@bk.ru

## Введение

В настоящее время наблюдается тенденция увеличения доли удельного веса людей пожилого и старческого возраста в общей численности населения [1]. По данным Росстата, за последние 10 лет численность населения России старшего трудоспособного возраста возросла на 4 млн человек. В возрастном составе населения РФ доля пожилых людей превышала 20% и, начиная с 1997 г. по настоящее время, сохраняется на уровне 20,7–20,8%.

У лиц старше 60 лет частота осложнений от приёма лекарственных средств (ЛС) возрастает в 2 раза, у 70-летних — в 7 раз по сравнению с пациентами молодого возраста [2].

Одной из основных проблем медикаментозной терапии людей пожилого и старческого возраста является возраст-опосредованные изменения фармакокинетики и фармакодинамики назначаемых ЛС [2]. Возраст пациентов является одним из наиболее значимых факторов, так как он оказывает значительное влияние на функциональные возможности многих органов, в частности печени, где происходят основные реакции метаболизма ЛС. Таким образом, большое значение для безопасности проводимой терапии у пожилых имеют исследования изменений лекарственного метаболизма в печени у данной возрастной группы.

Выявлено, что у лиц пожилого и старческого возраста наблюдается замедление биотрансформации ЛС вследствие атрофии паренхимы печени, уменьшения количества активных гепатоцитов, снижения активности микросомальных ферментов и извращения метаболизма. Экспрессия изоформ цитохрома P450 изменяется с возрастом [3]. Печеночный кровоток уменьшается почти на 35–45%, по сравнению с лицами молодого и среднего возраста. Таким образом, возрастные изменения печени приводят к увеличению биодоступности ЛС и повышению их концентрации в плазме. С другой стороны, вследствие снижения печёночного клиренса изменяется период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) для препаратов как с быстрым, так и с медленным метаболизмом [4].

Чтобы оценить лекарственный метаболизм *in vivo*, в настоящее время применяются различные методы, такие, как дыхательные тесты, расчёт метаболического коэффициента (MRs) и, наиболее часто, изучение клиренса (CL) с помощью тестовых препаратов.

CYP2C9 — фермент, который вовлечен в метаболизм важнейших лекарств, таких как варфарин [5], некоторые антиконвульсанты [6] и НПВС [7].

На данный момент известны несколько методик фенотипирования CYP2C9.

Проба с использованием толбутамида заключается в введении 125 мг препарата и отбора проб плазмы крови в течение 24 ч после приёма лекарственного вещества. Исследование биоматериала проводят с помощью метода высокоэффективной жидкостной

хроматографии с применением методов масс-спектрометрии (ВЭЖХ/МС) [8].

В данной методике не учитывается метаболическая активность другого изофермента, а именно CYP2C19, в отношении толбутамида, что в результате может привести к получению неточных данных.

Проба с использованием фенитоина заключается в введении 300 мг фенитоина в качестве пробы на активность CYP2C9. Фенотипирование CYP2C9 проводится путём измерения концентрации фенитоина и его метаболита, п-гидроксифенилгидантиона, с помощью метода ВЭЖХ/МС [9].

В данной методике, как и в предыдущей, также не учитывается метаболическая активность других изоферментов, а именно CYP2C19 и CYP3A4, в отношении фенитоина, что в результате может привести к получению неточных данных.

Лозартановый тест рекомендован для оценки активности CYP2C9 *in vivo* российскими рекомендациями для фармацевтических компаний по изучению биотрансформации и транспортеров новых лекарственных средств [10].

Тест основан на определении в образцах мочи концентраций лозартана и его активного метаболита E-3174, который образуется из лозартана преимущественно под действием CYP2C9.

В метаболизме лозартана участвует другой изофермент CYP3A4, что не учитывается в данной методике и может привести к получению неточных данных по активности изофермента CYP2C9.

В дальнейших анализах *in vitro* окислительных процессов с использованием дрожжей и микросомальных ферментов печени человека было установлено, что при физиологических концентрациях CYP2C9 является определяющим ферментом в процессе метаболизма лозартана, а CYP3A4 включается в метаболизм только при высоких концентрациях препарата [11].

На данный момент, данные по изменению активности CYP2C9 у людей пожилого и старческого возраста в сравнении с людьми первого периода зрелого возраста в литературе отсутствуют.

Цель данной статьи — провести сравнительное сопоставление активности изофермента CYP2C9 у пациентов пожилого и старческого возраста и у людей первого периода зрелого возраста.

## Материалы и методы

Клиническое исследование проводилось на базе терапевтического отделения Городской клинической больницы № 23 им. «Медсантруд». Дизайн клинического исследования: экспериментальное исследование, проведенное на двух группах пациентов.

Работа проведена в 2 этапа. На первом этапе проводилась оценка активности цитохрома CYP2C9 у пациентов пожилого и старческого возраста. В исследование были включены 18 пациентов пожилого и

старческого возраста (10 женщин, 8 мужчин), средний возраст которых составил  $71,6 \pm 9,6$  лет, соответствующих следующим критериям:

- Критерии включения в исследование:
  - пациенты пожилого и старческого возраста;
  - подписанное информированное согласие.
- Критерии исключения из исследования:
  - приём ингибиторов и/или индукторов CYP2C9;
  - носители «медленных» аллельных вариантов CYP2C9\*2, CYP2C9\*3 (определялись методом полимеразной цепной реакции, полиморфизмом длин рестрикционных фрагментов (ПЦР–ПДРФ) после выделения ДНК из лейкоцитов периферической крови);
    - острая печёночная (значительное повышение печёночных трансаминаз и отношение АСТ/АЛТ  $\leq 1$ ) и/или почечная недостаточность (прогрессирующие повышение концентрации сывороточного креатинина более 1,5 норм (172 ммоль/л для мужчин, 145 ммоль/л для женщин) или прогрессирующие снижение диуреза – менее 0,5 мл/кг за 6 ч);
    - повышенная чувствительность к препарату или его компонентам, а также непереносимость изучаемого препарата;
    - любое хроническое заболевание, которое может помешать проведению исследования (злокачественные новообразования в течение последних пяти лет, алкоголизм, наркомания, неконтролируемый сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, выраженная обструкция дыхательных путей);
    - психическое заболевание или недееспособность;
    - отсутствие достаточной готовности к сотрудничеству.

На втором этапе оценивалась эффективность и безопасность пробы с лозартаном (в дозе 50 мг внутрь) у здоровых добровольцев первого периода зрелого возраста (18 человек).

Контрольную группу составили 18 практически здоровых людей первого периода зрелого возраста (12 женщин, 6 мужчин) в возрасте  $26,3 \pm 3,5$  лет. Не включались лица с любыми хроническими заболеваниями, злоупотребляющие алкоголем, беременные, а также с наличием противопоказания к назначению лозартана или принимающие постоянно какие-либо препараты. Всем добровольцам проведено физикальное обследование, выполнены рутинные клинико-лабораторные тесты (ЭКГ, общий анализ крови, биохимический анализ крови, клинический анализ мочи, исследования на ВИЧ, вирусы гепатита В и С, реакция Вассермана) по результатам которых все параметры были в пределах нормы.

Критериями включения в контрольную группу были отсутствие в анамнезе аллергических, сердечно-сосудистых, ХНЗЛ и эндокринных заболеваний, острые респираторные вирусные инфекции не менее чем за 1 мес. до исследования, приём любых ЛС и БАД не менее чем за 1 мес. до исследования, любых хронических заболеваний и вредных привычек, носители «медленных» аллельных вариантов CYP2C9\*2, CYP2C9\*3

(определялись методом ПЦР ПДРФ после выделения ДНК из лейкоцитов периферической крови).

Все добровольцы подписали информированное согласие.

Всего в фармакокинетическое исследование лозартана было включено 12 мужчин и 6 женщин, все из этнической группы русских.

Определение концентрации лозартана и E-3174 (активного метаболита лозартана) в моче проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим детектированием (ПЦР-ПДРФ). Генотипирование пациентов по аллельным вариантам CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 проводили методом ПЦР-ПДРФ после предварительного выделения ДНК из лейкоцитов периферической крови.

Выявление неблагоприятных побочных реакций (НПР) проводилось с помощью анкетирования (специально разработанная адресная анкета для участников исследования на основе НПР, перечисленных в типичной клинико-фармакологической статье препарата).

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 20. Для описания показателей, представленных в виде альтернативных переменных, приведены число наблюдений и доля пациентов (в процентах). Для описания показателей, представленных в виде количественных переменных, при предполагаемом нормальном распределении генеральной совокупности использовались параметрические методы описательной статистики: среднее выборочное значение  $\pm$  стандартное отклонение ( $\bar{x} \pm \sigma$ ). При статистической обработке данных использовался метод Манна–Уитни. Для определения статистической значимости в исследованиях пользовались одновыборочным парным *t*-критерием при удовлетворении требования нормального (гауссова) распределения. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Для определения взаимосвязи использовался коэффициент корреляции Спирмена.

## Результаты и обсуждение

Согласно проведённому исследованию, отношение концентраций E-3174 к лозартану у пациентов пожилого и старческого возраста составило  $1,84 \pm 0,15$ . У здоровых добровольцев молодого возраста отношение E-3174/лозартан составляет  $3,28 \pm 0,77$ . Концентрация лозартана у пациентов пожилого и старческого возраста составила  $517,41 \pm 76,68$ . У здоровых добровольцев молодого возраста концентрация лозартана  $587,89 \pm 134,06$ . Концентрация E-3174 у пациентов пожилого и старческого возраста составила  $829,98 \pm 88,11$ . У здоровых добровольцев молодого возраста концентрация E-3174 составляет  $1\,128,09 \pm 202,73$  (табл. 1).

У пациентов молодого возраста отношение E-3174/лозартан, концентрация E-3174 и концентрация лозартана оказались выше, чем у пациентов пожилого и старческого возраста.

Таблица 1

Средние значения концентраций E-3174, лозартана и их отношения в исследуемой выборке с учётом среднего квадратичного отклонения

Концентрация	Пациенты пожилого и старческого возраста	Здоровые добровольцы молодого возраста	P
Лозартан (нг/мл)	517,41 ± 76,68	587,8 ± 134,06	$p < 0,0001$
E-3174 (нг/мл)	829,98 ± 88,11	1 128,09 ± 202,73	$p < 0,0001$
E-3174/Лозартан	1,84 ± 0,15	3,28 ± 0,77	0,0750

Таблица 2

Описательная статистика: отношение E-3174/лозартан

Параметр	Пациенты, принимающие субстраты CYP2C9	Пациенты, не принимающие субстраты CYP2C9	P
Отношение E-3174/лозартан	1,93 ± 0,37[0,89; 2,57]	1,96 ± 0,33[0,72; 2,5]	0,9393

Также проводился корреляционный анализ между активностью CYP2C9 (метаболическим отношением) и количеством лекарств, которое получал пациент. По результатам корреляционного анализа между количеством лекарств и активностью CYP2C9 коэффициент корреляции Спирмена равен – 0,1204,  $P = 0,7330$ .

Проводилась также оценка различий в активности CYP2C9 у пациентов, принимающих субстраты данного изофермента и у пациентов, не принимающих субстраты CYP2C9 по отношению E-3174/лозартан. Отношение концентраций E-3174 к лозартану у пациентов, принимающих субстраты CYP2C9, составило  $1,93 \pm 0,37$  (табл. 2)

Выявлено, что у пациентов, не принимающих субстраты CYP2C9, отношение E-3174/лозартан больше ( $p = 0,94$ ), чем у пациентов, принимающих субстраты CYP2C9, и составляет  $1,96 \pm 0,33$ .

В исследовании *in vivo*, проведённом на 18 пациентах пожилого и старческого возраста и 18 здоровых добровольцах первого периода зрелого возраста, было продемонстрировано статистически значимое снижение метаболического отношения E-3174/лозартан у пациентов пожилого и старческого возраста, что свидетельствует о сниженной активности CYP2C9 в данной возрастной группе, по сравнению со здоровыми добровольцами первого периода зрелого возраста.

При сравнительном анализе активности изофермента цитохрома P450 CYP2C9 не было обнаружено статистически значимой разницы в активности изофермента у лиц, принимающих субстраты CYP2C9 по сравнению с теми, кто не принимал субстраты данного изофермента.

При сравнительном анализе других исследований также была выявлена тенденция к снижению активности других изоферментов цитохрома P450, а именно: CYP2C19, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 [12].

В проведённом исследовании не было выявлено значимой взаимосвязи между активностью одного из основных изоферментов цитохрома P450 CYP2C9 с количеством ЛС, которое принимал пациент.

## Заключение

Проведя сопоставительное сравнение активности изофермента P450 CYP2C9 у людей пожилого и старческого возраста и у здоровых добровольцев первого периода зрелого возраста, у первых была выявлена тенденция к снижению активности данного изофермента. Подобные изменения оказывают влияние на элиминацию лекарственных средств метаболизируемых этим изоферментом, поэтому их назначение пациентам пожилого и старческого возраста, проводимое без учёта возрастного уменьшения активности изофермента CYP2C9, может являться причиной развития неблагоприятных побочных реакций, что, как правило, приводит к увеличению затрат на проводимое лечение, повышению частоты госпитализации и смертности пациентов данной возрастной группы. Правильный режим дозирования лекарственных препаратов поможет снизить затраты на проводимое лечение и повысить его эффективность.

## Литература

1. Osadchih A.I., Puzin S.N., Lavrova D.I. et al. Problems of disability in Russia. State and prospects; Medicine, 2002: 368.
2. Denisova T.P., Malinova L.I. Clinical Gerontology: Selected Lectures. Moscow: LLC 'Medical information agency', 2008: 256.
3. Page K., Curtis M., Woker B., Hoffman B. Pharmacology: a clinical approach. Moscow: Logosphaera 2012: 744.
4. Belousov U.B., Leonova M.V. Special aspects of drug therapy in geriatric practice. Pharmateka 2008; 8: 13–19.
5. Scordo M.G., Pengo V., Spina E., Dahl M.L., Gusella M., Padrini R. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance. Clin Pharmacol Ther. 2002; 72: 702–710.

6. *Klotz U.* The role of pharmacogenetics in the metabolism of antiepileptic drugs: pharmacokinetic and therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet.* 2007; 46; 271–279.
7. *Shi S., Klotz U.* Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64; 233–252.
8. *Jetter A., Kinzig-Schippers M., Skott A.* Cytochrome P450 2C9 phenotyping using low-dose tolbutamide. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 3; 165–171.
9. *George M., Shewade D.G., Kumar S.V., Adithan C.* Effect of anti-tuberculosis therapy on polymorphic drug metabolizing enzyme CYP2C9 using phenytoin as a probe drug. *Indian J Pharmacol.* 2012; 44; 4: 485–488.
10. *Sychev D.A.* Russian guidelines for studying biotransformation and new drug transporter testing by pharmaceutical companies: study designs, data analysis, data entry in products' instructions. Available at: URL: <http://www.regmed.ru/Content/Doc.aspx?id=26a9128c-ee32-4469-9c64-5c666339049e>
11. *Joy M.S., Dornbrook-Lavender K., Blaisdell J., Hilliard T., Boyette T., Hu Y., Hogan S.L., Candiani C., Falk R.J., Goldstein J.A.* CYP2C9 genotype and pharmacodynamic responses to losartan in patients with primary and secondary kidney diseases. *Clin Pharmacol.* 2009; 65: 9: 947–953.
12. *Tanaka E.* In vivo age-related changes in hepatic drug-oxidizing capacity in humans. *Journal of Clin Pharmacy and Therapeutics.* 1998; 23; 247–255.

# Клиническая фармакогенетика антиагреганта тикагрелора: есть ли перспективы?

Сычёв Д.А., Торбенков Е.С.

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

**Резюме.** PV современных рекомендаций по ведению пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) важное место уделяется двойной антиагрегантной терапии. Достаточно высокая частота осложнений и рецидивов у таких пациентов говорит о несовершенстве современных подходах к проведению антиагрегантной терапии. Результаты современных исследований показали значительное влияние персонализации двойной антиагрегантной терапии клопидогрелом на исходы и течение ОКС, что обусловлено значительным влиянием генетических факторов на его антиагрегантное действие. Препарат третьего поколения тиенопиридинов тикагрелор не является пролекарством, как клопидогрел, однако на его эффективность и безопасность оказывают влияние многие факторы. В данной статье описываются современные исследования в области персонализации двойной антиагрегантной терапии ОКС на основе фармакогенетики и рассматривается перспективность изучения клинической фармакогенетики тикагрелора, как составляющей персонализации двойной антиагрегантной терапии у пациентов с ОКС.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, тикагрелор, клопидогрел, персонализированная медицина, антиагрегантная терапия, острый коронарный синдром, тикагрелор, клопидогрел, персонализированная медицина, антиагрегантная терапия, ингибиторы P2Y12-рецепторов, P-450, CYP2C19, CYP 3A4, CYP3A5, ABCB1, SLC01B1

## Clinical pharmacogenetics of ticagrelor: is there prospect?

Sychev D.A., Torbenkov E.S.

FSBEI FPE Russian Medical Academy of Continuous Professional  
Education of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

**Abstract.** In contemporary guidelines on the management of patients with acute coronary syndrome (ACS) an important place is given dual antiplatelet therapy. The relatively high frequency of complications and recurrences in such patients indicates the imperfections of modern approaches for antiplatelet therapy. The results of contemporary research showed a significant effect of the personalization of dual antiplatelet therapy with clopidogrel on outcomes and course of the ACS, because the influence of genetic factors on its antiplatelet effect is significantly. Drug of the third generation thienopyridines ticagrelor is not a prodrug like clopidogrel, however, its efficiency and safety is affected by many factors. This article describes current research in sphere of personalization of dual antiplatelet therapy of ACS on the basis of pharmacogenetics and discusses the potential of research the clinical pharmacogenetics of ticagrelor as a component of the personalization of dual antiplatelet therapy in patients with ACS.

**Keywords:** Pharmacogenomics, ACS, clopidogrel, ticagrelor, personalized medicine, antiplatelet therapy, P2Y12-receptor inhibitors, P-450, CYP2C19, CYP 3A4, CYP3A5, ABCB1, SLC01B1

Автор, ответственный за переписку:

Торбенков Егор Сергеевич – аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125195, Москва, Ленинградское шоссе д. 106; тел. +7 (910) 869-23-06; e-mail: torbenkov\_egor@mail.ru

## Введение

На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности на территории РФ. За 2015 г. от болезней системы органов кровообращения скончалось 924 192 человека, в том числе 490 177 от ишемической болезни сердца [1]. По данным за 2009 г., в США летальность при инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST на госпитальном этапе составляет от 5 до 6%, летальность за 1 год от 7 до 18% [2]. Разрыв атеросклеротической бляшки приводит к частичной или полной закупорке коронарной артерии эпикарда и является наиболее распространённым механизмом, ответственным за развитие острого коронарного синдрома (ОКС) [3]. Агрегация тромбоцитов является важным компонентом в развитии ОКС. Длительное время аспирин был одним из основных препаратов в лечении ОКС

вне зависимости от основной стратегии лечения. В недавних рекомендациях двойная антиагрегантная терапия аспирином и блокаторами P2Y12-рецепторов показана всем пациентам с ОКС как минимум в течение 12 мес. [4].

Первым исследованием, показавшим преимущество двойной антиагрегантной терапии в лечении ОКС было исследование CURE, в котором сравнивалась терапия аспирином и комбинации аспирина и клопидогрела [4]. Первое семейство блокаторов P2Y12-рецепторов представлено тиклопидином, однако его применение не рекомендуется из-за возможных побочных эффектов (нейтропения, анемия, желудочно-кишечные расстройства и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура).

Второе поколение тиенопиридинов представлено клопидогрелом, который заменил тиклопидин в клинической практике; клопидогрел имеет самый

богатый клинический опыт применения. Прасугрел представляет третье поколение, необратимо блокирует аденозиндифосфат-рецептор P2Y<sub>12</sub>. Тикагрелор, Cangrelor и Enilogrel представляют последнее поколение тиенопиридинов [5].

Несмотря на значительное превосходство двойной антиагрегантной терапии перед монотерапией аспирином, современные исследования показывают, что эффективность двойной антиагрегантной терапии зависит от множества факторов. На данный момент наиболее изучена вариабельность антиагрегантного действия клопидогрела.

По данным одного из исследований, у 10% пациентов, получавших двойную антиагрегантную терапию с клопидогрелом, наблюдались рецидивы, включая 2–3% острого и подострого тромбоза стента, осложнения, ведущего к 25% летальности [6]. Большая вариабельность реакции тромбоцитов в основном объясняется тем, что клопидогрел является пролекарством, которое нуждается в двух этапах метаболизма в печени для получения активного метаболита, который необратимо связывается с P2Y<sub>12</sub>-рецептором. По крайней мере, часть этой изменчивости обусловлена генетической вариабельностью, связанной, в частности, с генами, кодирующими цитохром P-450, метаболизирующий клопидогрел [7]. CYP2C19 – основной фермент, участвующий в активации клопидогрела. Аллель «дикого типа» называется \*1 и кодирует фермент с нормальной активностью. Аллели \*2 и \*3 кодируют фермент со сниженной метаболической активностью, в то время как аллель \*17 кодирует фермент с повышенной активностью.

Частота встречаемости аллелей CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 достаточна велика: 30% среди европеоидной популяции, 40% среди негроидной популяции, и более 55% среди популяции восточных азиатов. У пациентов со сниженной функцией активации клопидогрела отмечается сниженное ингибирование тромбоцитов во время приёма клопидогрела. У таких пациентов возрастает риск повторных сердечно-сосудистых событий, в том числе тромбоза стента [8].

Данные этих исследований указывают на важность фармакогенетических тестов при назначении двойной антиагрегантной терапии с клопидогрелом. Тикагрелор, в отличие от клопидогрела является антагонистом P2Y<sub>12</sub>-рецепторов прямого действия и был связан с меньшим числом ишемических событий, чем клопидогрел у пациентов с острым коронарным синдромом в исследовании PLATO. При терапии тикагрелором в сравнении с клопидогрелом наблюдалось значительное уменьшение общего количества событий первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт): 9,8 против 11,7%, снижение риска составило 16% ( $p < 0,001$ ). В группе тикагрелора в сравнении с группой клопидогрела отмечалось достоверное снижение частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) – с 6,9 до 5,8%, сердечно-сосудистой смерти – с 5,1 до

4,0%. В то же время общее количество перенесённых инсультов было одинаковым в обеих группах – 1,5 и 1,3%. Геморрагический инсульт встречался несколько чаще на фоне приёма тикагрелора, чем при приёме клопидогрела, – у 23 (0,2%) и 13 (0,1%) больных соответственно, однако общее количество случаев было незначительным и разница недостоверной.

Частота событий комбинированной вторичной конечной точки (смерть от сосудистых причин, ИМ, инсульт, рецидивирующая ишемия миокарда, транзиторная ишемическая атака или другие варианты артериального тромбоза), а также смерти от всех причин также была достоверно ниже в группе тикагрелора в сравнении с клопидогрелом – 14,6 против 16,7% и 4,5 против 5,9%, соответственно [9].

У пациентов высокого риска с ишемической болезнью и высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне лечения клопидогрелом, тикагрелор показал большую эффективность по сравнению с продолжением лечения клопидогрелом, но без достоверного влияния на уровень тропонина или краткосрочные клинические исходы [10]. Однако, кроме большей эффективности, тикагрелор был связан с большим числом осложнений и побочных явлений, чем клопидогрел.

По сравнению с клопидогрелом, тикагрелор был связан со значительным повышением частоты спонтанных кровотечений, незначительных кровотечений и, в меньшей степени, крупных кровотечений. Также тикагрелор был связан с повышением частоты крупных и жизнеугрожающих кровотечений, по сравнению с клопидогрелом, при проведении аорто-коронарного шунтирования (АКШ) в сроках 24 и 96 ч после прекращения приёма препарата. Кроме того, по сравнению с клопидогрелом, тикагрелор повышает риск гематурии (ОР=1,91; 95% ДИ: 0,95–3,83), внутричерепного кровоизлияния или субдуральной гематомы (ОР 1,87; 95% ДИ: 1,02–3,42), подкожного кровоизлияния, гематомы (ОР=1,63; 95% ДИ: 0,84–3,17), носовых кровотечений (ОР=1,49; 95% ДИ: 0,67–3,32), забрюшинной гематомы или кровотечения (ОР=1,49; 95% ДИ: 0,53–4,19), желудочно-кишечного кровотечения (ОР=1,23; 95% ДИ: 0,93–1,64) и кровотечения/гематомы (ОР=1,21; 95% ДИ: 1,02–1,43) [11].

Наиболее частым нежелательным эффектом тикагрелора является одышка, возможно связанная с увеличением концентрации аденозина из-за ингибирования его захвата клетками тикагрелором. Частота возникновения одышки достигала 14%, однако её выраженность была, как правило, умеренной, одышка проходила самостоятельно, без специфического лечения, а причиной отмены препарата служила лишь у 0,9% больных.

Ещё один специфичный нежелательный эффект терапии тикагрелором – брадиаритмии, наиболее часто это бессимптомные эпизоды синоатриальной блокады в ночное время. Паузы в большинстве слу-

чаев наблюдались у лиц, уже имевших нарушения проводящей системы сердца [9]. Значительное влияние на фармакокинетику и фармакодинамику тикагрелора оказывают такие факторы, как возраст, пол, этническая принадлежность, функциональное состояние печени и почек [12]. Также был проведён ряд исследований для оценки влияния генетических факторов на эффективность и безопасность двойной антиагрегантной терапии с тикагрелором.

В исследовании «Effect of genetic variations on ticagrelor plasma levels and clinical outcomes, on behalf of the PLATO Investigators» было рассмотрено пять вариантов однонуклеотидных полиморфизмов, влияющих на концентрацию активного метаболита тикагрелора (AR-C124910XX): rs12371604, rs4149056, rs113681054, rs61361928, rs61361928 и шесть, напрямую влияющих на концентрацию тикагрелора: rs117092118, rs62471929, rs62471956, rs62471956, rs56324128, rs56324128. Тикагрелор в основном метаболизируется ферментами CYP3A, из которых CYP3A4 и CYP3A5 были определены в качестве ответственных за образование активного метаболита. Однако статистически значимой связи между четырьмя основными однонуклеотидными полиморфизмами (rs4149056 (SLCO1B1), rs61361928 (UGT2B7), rs62471956 (CYP3A4), rs56324128 (CYP3A4)) и основными или вторичными исходами обнаружено не было [13].

Исследование GWAS на основании исследования PLATO показало, что концентрация тикагрелора и активного метаболита AR-C124910XX в плазме крови были связаны с однонуклеотидным полиморфизмом SLCO1B1, кодирующим транспортер органических анионов семейства 1B1. Этот однонуклеотидный полиморфизм связан со снижением активности переносчика органических анионов 1B1 (OATP1B1). В том же исследовании концентрация тикагрелора в плазме крови была связана с двумя независимыми однонуклеотидными полиморфизмами в области CYP3A4, а также концентрация активного метаболита AR-C124910XX была связана с однонуклеотидным полиморфизмом гена, кодирующего UDP-глюкуронозилтрансферазу, 2B7 (UGT2B7). Однако влияние на концентрацию в плазме крови тикагрелора и его активного метаболита AR-C124910XX каждого однонуклеотидного полиморфизма было незначительным, и не было связано с клиническими исходами [14].

Имеющиеся данные говорят о необходимости разработки универсального подхода к персонализации двойной антиагрегантной терапии на основе фармакогенетики для повышения безопасности и эффективности двойной антиагрегантной терапии.

Для разработки такого подхода следует оценить влияние полиморфизмов генов CYP3A5, ABCB1, SLCO1B1 на уровень остаточной АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов, получающих тикагрелор, определить взаимосвязь активности изоферментов 3A, с антиагрегантом тикагрелора,

сравнить антиагрегантное действие ингибиторов P2Y12-рецепторов тикагрелора и клопидогрела у пациентов с генотипами по CYP2C19, соответствующими медленным или быстрым метаболитатором. Проведение этих исследований позволит оценить возможность использования генотипирования и фенотипирования изоферментов цитохрома P-450 (CYP2C19, CYP3A5) и транспортёров лекарственных средств (ABCB1, SLCO1B1) для прогнозирования антиагрегантного действия ингибиторов P2Y12 рецепторов и персонализации их применения у пациентов с ОКС.

**Литература**

1. Сведения о смертности населения по причинам смерти по Российской Федерации за январь – декабрь 2015 года (оперативные данные без учета окончательных медицинских свидетельств о смерти), Росстат gks.ru/free\_doc/2015/demo/t3\_3.xls
2. Patrick T. O’Gara, Frederick G. Kushner, Deborah D. Ascheim, Donald E. Casey, Jr, Mina K. Chung, James A. de Lemos et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, 2012. [http://www.heart.org/idc/groups/heart-public/%40wcm/%40mwa/documents/downloadable/ucm\\_452392.pdf](http://www.heart.org/idc/groups/heart-public/%40wcm/%40mwa/documents/downloadable/ucm_452392.pdf)
3. Naghavi M., Libby P., Falk E., Casscells S.W., Litovsky S., Rumberger J. et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. Circulation. 2003 Oct 14; 108 (15): 1772–8.
4. Rittin Bomb M.D., Carrie S. Oliphant, Pharm D., Rami N., Khouzam M.D. Dual Antiplatelet Therapy after Coronary Artery Bypass Grafting in the Setting of Acute Coronary Syndrome, The American Journal of Cardiology. 2015.
5. Secco G.G., Parisi R., Mirabella F., Fattori R., Genoni G., Agostoni P., De Luca G., Marino P.N., Lupi A., Rognoni A. P2Y12 inhibitors: pharmacologic mechanism and clinical relevance. 2013.
6. Mathieu Pankert, Jacques Quilici, Thomas Cuisset. Role of Antiplatelet Therapy in Secondary Prevention of Acute Coronary Syndrome, Journal of Cardiovascular Translational Research. February 2012.
7. Dietmar Trenk, Willibald Hochholzer, Martin F. Fromm, Ligia-Emilia Chialda, Andreas Pahl, Christian M. Valina et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A Polymorphism and High On-Clopidogrel Platelet Reactivity Associated With Adverse 1-Year Clinical Outcome of Elective Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting or Bare-Metal Stents, Journal of the American College of Cardiology. 2008; 51: 20.
8. Nader Makki, Theresa M. Brennan, Saket Girotra. Acute Coronary Syndrome, Journal of Intensive Care Medicine, published online 18 September 2013. <http://jic.sagepub.com/content/early/2013/09/18/0885066613503294>
9. Карпов Ю.А. Исследование PEGASUS-TIMI 54: улучшение долгосрочного прогноза после инфаркта миокарда. Журнал Атмосфера. Новости кардиологии. 2015; 2.
10. Musallam A., Orvin K., Perl L., Mosseri M., Arbel Y., Roguin A., Lev E.I. Effect of Modifying Antiplatelet Treatment to Ticagrelor in High-Risk Coronary Patients With Low Response to Clopidogrel (MATTIS), The Canadian Journal of Cardiology. 2016 Oct.
11. James J. DiNicolantonio, Fabrizio D’Ascenzo, Ales Tomek, Saurav Chatterjee, Asfandyar K. Niazi, Giuseppe Biondi-Zoccai. Clopidogrel is safer than ticagrelor in regard to bleeds: a closer look at the PLATO trial, International Journal of Cardiology. 2013.
12. Christian Hengstenberg, Adnan Kastrati. Genetic testing to guide therapy? Not for ticagrelor! European Heart Journal. June 17, 2015.
13. Christoph Varenhorst, Niclas Eriksson, Asa Johansson, Bryan J. Barratt, Emil Hagstrom, Axel Akerblom et al. Effect of genetic variations on ticagrelor plasma levels and clinical outcomes. European Heart Journal, published. May 2, 2015.
14. Renli Teng, Ticagrelor. Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Pharmacogenetic Profile: An Update, Clinical Pharmacokinetics Journal. 2015.

# Антиагрегантная терапия клопидогрелом у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей и сахарным диабетом 2 типа: состояние проблемы и перспективы фармакогенетического подхода

Андреянова М.А.<sup>1</sup>, Мирзаев К.Б.<sup>2</sup>, Сычѳв Д.А.<sup>1</sup>, Автандилов А.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

<sup>2</sup> – Научно-исследовательский центр ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, сектор молекулярно-биологических исследований, г. Москва

**Резюме.** Широкая распространѳнность атеросклероза артерий нижних конечностей в популяции является социально значимой проблемой в связи с высокой частотой больших ампутаций, инвалидизацией и летальностью данной группы больных. Сахарный диабет 2 типа, наряду с курением и артериальной гипертензией, является ключевым фактором риска развития периферического атеросклероза (в рамках макрососудистых осложнений). В отечественной и иностранной литературе представлены данные относительно особенностей клинической картины, стандартных методов диагностики и лечения больных с облитерирующим атеросклерозом на фоне СД 2 типа. Однако, несмотря на изученность вопроса и использование современных методов диагностики и лечения, прогноз заболевания остаѳтся серьезным, а уровень сердечно-сосудистой смертности в данной когорте в 6 раз превышает общепопуляционный. В связи с этим, перспективным направлением работы мировых и российских учѳных является разработка метода фармакогенетического тестирования, как инструмента персонализированной терапии коморбидных больных с периферическим атеросклерозом.

**Ключевые слова:** атеросклероз артерий нижних конечностей, сахарный диабет 2 типа, факторы риска, фармакогенетика, полиморфные маркеры

## Antiplatelet therapy with clopidogrel in patients with atherosclerosis of lower limb arteries and diabetes type 2: problems and perspectives of pharmacogenetic approach

Andreyanova M.A.<sup>1</sup>, Mirzaev K.B.<sup>2</sup>, Sychev D.A.<sup>1</sup>, Avtandilov A.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – FSBEI FPE Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> – FSBEI FPE Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sector of molecular biological research, Moscow

**Abstract.** The prevalence of atherosclerosis of the arteries of the lower extremities in the population is a socially significant problem in connection with high frequency of major amputation, disability and mortality in this group of patients. Diabetes 2 type along with smoking and arterial hypertension is a famous risk factor for peripheral atherosclerosis (in the limit of macrovascular complications). In Russian and foreign literature describes the clinical features, conventional methods of diagnosis and treatment of patients with obliterating atherosclerosis on the background of diabetes type 2. However, despite knowledge of the issue and the use of modern methods of diagnosis and treatment, the prognosis of the disease remains a serious, and level of cardiovascular death in this cohort is 6 times higher than the main population. In this regard, a perspective direction of the world and Russian scientists is to develop a method of pharmacogenetic testing as a instrument for personalized therapy of comorbid patients with peripheral atherosclerosis.

**Keywords:** peripheral arterial disease, diabetes 2 type, risk factor, pharmacogenetics, polymorphic markers

Автор, ответственный за переписку:

Андреянова Мария Александровна – ассистент кафедры терапии и подростковой медицины ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (913) 432-57-24; e-mail: mawalusa@gmail.com

## Введение

Атеросклероз артерий нижних конечностей является одной из клинических форм атеросклеротического процесса наряду с ишемической болезнью сердца и хронической ишемией головного мозга. Периферический атеросклероз становится глобальной пробле-

мой, им страдает от 10 до 20% западного населения, а в старшей возрастной группе показатели ещё выше [1]. В ряде проспективных исследований показана корреляция между поражением артерий нижних конечностей и атеросклерозом других локализаций, так больные с периферическим атеросклерозом имеют в 6 раз выше риск кардиоваскулярной смерти в срав-

нении с общей популяцией [2]. Ключевым фактором риска развития периферического атеросклероза считается курение, у курильщиков заболевание развивается на 10 лет раньше, чем у некурящих.

Другим значимым фактором риска является сахарный диабет 2 типа, при котором риск развития атеросклероза артерий нижних конечностей возрастает в 1,5–6 раз, а частота ампутаций в 10 раз [3, 4]. При повышении концентрации гликированного гемоглобина на 1% риск возрастает на 26%. Около 20% пациентов с сахарным диабетом имеют поражение артерий нижних конечностей, но лишь у половины присутствует симптоматика [5]. Встречаемость и распространённость периферического атеросклероза коррелирует с возрастом и давностью СД (NHANES II). Заболевания периферических артерий у больных сахарным диабетом протекают агрессивно, с поражением дистальных отделов артериального русла, что усугубляется наличием симметричной дистальной полинейропатии [6].

Переменяющаяся хромота, как основное симптомное проявление периферического атеросклероза, характеризуется сравнительно доброкачественным течением, за 5 лет прогрессирование отмечается у 60% больных, и только в 5% случаев развивается критическая ишемия. Большие ампутации за 5 лет выполняются в 1–3% случаев [7]. Прогрессированию перемежающейся хромоты способствуют два клинических фактора – снижение лодыжечно-плечевого индекса и наличие сахарного диабета (MULUK). В то время как существование критической ишемии нижних конечностей сопряжено с высокой летальностью и частотой больших ампутаций в течение 1 года – 54 и 46% соответственно [8, 9].

Ежегодное число ампутаций варьирует от 13,7 до 32,3% на 100 тыс населения экономически развитых стран [10]. Таким образом, атеросклероз артерий нижних конечностей является социально-экономически значимой проблемой и требует комплексного подхода к терапии.

### Подходы к терапии

Лечение атеросклероза артерий нижних конечностей включает медикаментозную терапию, показанную при хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК) ХИНК I–IIA стадий по классификации Фонтейна–Покровского, и хирургические методы (эндоваскулярные вмешательства и шунтирующие операции) – при ХИНК II в стадии и выше. Объём оперативного вмешательства при этом определяется в соответствии с анатомической классификацией TASC (A, B, C, D). В последние годы, в связи с развитием ревааскуляризирующих методов лечения, частота больших ампутаций значительно снизилась [11–13]. Однако в 25–57% случаев оперативное лечение связано с рестенозом, большими или малыми ампутациями и смертью пациента [12–14]. Важным фактором не-

благоприятных исходов эндоваскулярного лечения и долгосрочной проходимости бедренных артерий является фоновое заболевание сахарным диабетом, что показано в ряде исследований [3, 4]. В связи с этим, максимально длительный этап консервативного ведения больных с периферическим атеросклерозом на фоне СД является клинически обоснованным.

Консервативная терапия таких пациентов преследует цели: контроль гликемии, достижение целевых показателей липидного профиля, уровня артериального давления и профилактика атеротромбозов. Данные цели достигаются применением гиполипидемических, сахароснижающих, антиагрегантных и антигипертензивных препаратов. Дополнительно используются ангиопротекторы, спазмолитики, гормоноснижающие препараты, специфические препараты (цилостазол, пентоксифиллин, сулодексид, геннотерапевтические препараты, ангиогенный фактор роста) и вазодилататоры (простагландин E1, илопрост, вазапрантан) [15, 16].

Основой патогенетической терапии у больных с периферическим атеросклерозом и СД 2 типа этапе консервативного лечения и после ревааскуляризирующих вмешательств являются антитромбоцитарные агенты, которые служат для замедления прогрессирования атеросклероза, снижения частоты рестенозов, больших ампутаций и кардиоваскулярных событий, таких как инфаркт миокарда, инсульт и смерть (IA) [6, 14, 17]. Рутинно пациенты с периферическим атеросклерозом получают только ацетилсалициловую кислоту. Между тем, анализ, выполненный среди больных с периферическим атеросклерозом, показал эффективность аспирина в снижении риска нефатального инсульта, однако не привёл к снижению общей смертности [18]. При наличии же СД 2 типа возрастает риск сердечно-сосудистых событий, в связи с чем считается обоснованным применением альтернативных антитромбоцитарных препаратов, включая ингибиторы рецепторов АДФ (тиклопидин, клопидогрел, тикагрелол), ингибиторы фосфодиэстеразы (цилостазол), блокаторы тромбоксана (пикотамид), и новые антагонисты протеазактивируемого рецептора-1 (ворапаракс) в режиме монотерапии [19–25]. На территории Российской Федерации применяются только клопидогрел, тиклопидин и тикагрелол.

### Клопидогрел: фармакокинетика, фармакодинамика, фармакогенетика

Клопидогрел – ингибитор АДФ-зависимых P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов является наиболее изученным и широко применяемым препаратом в данной группе. По статистическим данным в мире, около 40 млн пациентов принимают клопидогрел [23]. Механизм антиагрегантного действия клопидогрела основан на ингибировании АДФ-зависимых P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов, путём их конкурентного заме-

шения. Клопидогрел является пролекарством. После абсорбции основная часть клопидогрела (85–90%) подвергается гидролизу в плазме с участием карбоксиэстеразы до неактивного метаболита (SR 26334). И лишь небольшая часть адсорбированной дозы метаболизируется в печени с участием системы цитохрома P450 путём окисления в тиофеновое производное 2-оксо-клопидогрел. Около 50% 2-оксо-клопидогрела расщепляется эстеразами до неактивного карбоксил-метаболита. Окислившийся 2-оксо-клопидогрел проходит второй этап метаболизма путём раскрытия тиофенового кольца с образованием тиолового метаболита [25]. Цис-тиоловый метаболит быстро и необратимо ингибирует АДФ-зависимые рецепторы P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов путём ковалентного связывания сульфгидрильной группы на период всего жизненного цикла тромбоцита (4–7 дней). Дополнительный антиагрегационный эффект достигается за счёт уменьшения активности GP IIb/IIIa под действием АДФ.

Эффективность двойной дезагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом была продемонстрирована в ряде крупных рандомизированных исследований [26–28]. В данных исследованиях применялась универсальная комбинация без инструментальной оценки антиагрегантного эффекта. В дальнейшем при выполнении лабораторной оценки агрегантной функции тромбоцитов *ex vivo* показана широкая вариабельность ответа на антитромбоцитарные агенты, а также полное отсутствие желаемого эффекта [29, 30]. Последний феномен, обозначенный как «резистентность к антиагрегантам», наблюдался в случаях повторных тромботических событий на фоне применения дезагрегантов [29–31]. Данные факты подвергли сомнению универсальную схему терапии и послужили основой для проведения ряда исследований по изучению индивидуальных особенностей ответа индивидуумов на антитромбоцитарные агенты с применением новых схем терапии (высокодозная терапия клопидогрелом в исследовании GRAVITAS) [32], оценкой остаточной реактивности тромбоцитов с использованием прикроватного устройства VerifyNow P2Y<sub>12</sub>, применением фармакогенетического тестирования [33, 34]. Сычев Д.А. и соавторы показали связь высокой остаточной реактивности тромбоцитов с полиморфными маркерами генов, кодирующих изоферменты системы цитохрома P450. В формировании активных метаболитов клопидогрела принимают участие следующие изоферменты: CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4/5, CYP1A2 и CYP2C19 [34–36]. Лишь CYP2C19 и CYP2B6 участвуют в обоих этапах преобразования клопидогрела [35]. Ген CYP2C19 отличается полиморфностью и имеет более 28 аллельных вариантов [38, 39]. Так называемый «дикий тип» гена CYP2C19 (\*1) характеризуется нормальной ферментативной активностью CYP2C19. Среди аллельных вариантов с утратой функции наиболее распространённым является аллель CYP2C19\*2, частота встречаемости в европеоидной и негроидной

расе достигает 15% и 29–35% среди представителей монголоидной расы. Другие аллельные варианты, связанные со сниженной ферментативной активностью (\*3–\*8), встречаются реже — до 1% у представителей европеоидной и негроидной расы [40]. Наследование аллелей CYP2C19 происходит по аутосомно-доминантному типу и фенотипически отвечает за скорость метаболизма. На основании этого выделяют следующие типы матаболизаторов: ультрабыстрые (\*1/\*17, \*17/\*17), экстенсивные (\*1/\*1), промежуточные (\*1/\*2, \*1/\*3) и медленные (\*2/\*2, \*2/\*3, \*3/\*3) [Scott S.A. et al., 2011; Sychev D.A. et al., 2007]. В настоящее время в литературе широко освещено влияние полиморфизма генов CYP2C19, ABCB1 на антиагрегантный эффект клопидогрела при заболеваниях коронарных артерий [24, 35, 41, 42]. Снижение функции CYP2C19, преимущественно аллеля CYP2C19\*2, ассоциировано с низким уровнем активного метаболита клопидогрела, недостаточным антиагрегантным действием и высокой частотой сердечно-сосудистых событий [34, 36–38]. Результаты исследований зачастую экстраполируются на заболевания периферических артерий атеросклеротического генеза. Однако в выполненных немногочисленных исследованиях [6, 14, 18, 29, 30] показаны существенные различия антиагрегантного эффекта клопидогрела у пациентов с периферическим атеросклерозом в сравнении с коронарной патологией. В ряде исследований показано влияние носительства генотипов CYP2C19 LOF на высокую остаточную реактивность тромбоцитов (PRU > 234), оцененную при помощи VerifyNow, и первичные конечные точки у больных с периферическим атеросклерозом [14, 27, 43].

В июле 2016 г. опубликованы результаты самого крупного на сегодняшний день ретроспективного исследования, выполненного в университетской клинике г. Гранада (Испания) с участием 72 пациентов в возрасте старше 18 лет с атеросклерозом артерий нижних конечностей, перенесших чрескожную транслюминальную ангиопластику (ЧКТА), принимавших клопидогрел. Была оценена связь между одиночным и комбинированным эффектом ABCB1 3435C >T, CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 генотипов с первичными конечными точками, определёнными как случаи рестенозов или окклюзий в месте оперативного вмешательства, диагностированные ультразвукографически спустя 12 мес. после ЧКТА. Также была изучена связь между эффектами ABCB1 3435C >T, CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 генотипов с другими клиническими параметрами: перемежающейся хромотой, плече-лодыжечным индексом, пульсовым объёмом и классификацией по Fontaine исходно и спустя 12 мес. после ЧКТА.

На основании полученных данных и опубликованных ранее результатов исследования Guo et al. на небольшой когорте (50 пациентов) выполнен мета-анализ с общим числом наблюдений — 122. Исследование продемонстрировало, что CYP2C19\*2 и ABCB1 TT генотипические варианты могут быть

независимыми детерминантами атеротромботических ишемических событий при атеросклерозе артерий нижних конечностей у пациентов, перенёсших ЧКТА и получающих клопидогрел. При сравнении частот генотипов с первичными конечными точками, носительство CYP2C19\*2 и комбинации полиморфизмов CYP2C19\*2 + ABCB1 3435 C>T были ассоциированы со случаями рестеноза или окклюзии после оперативного лечения в течение 12 мес. Не получено достоверной связи между носительством полиморфного маркера гена ABCB1 3435 C>T и первичными конечными точками. Полиморфизм CYP2C19\*2 был ассоциирован с нарастанием перемежающей хромоты ( $p = 0,021$ ). Лодыжечно-плечевой индекс не был связан ни с одним из полиморфизмов [14]. Однако в данном исследовании не изучались особенности течения заболевания и фармакологического ответа на клопидогрел у пациентов с сахарным диабетом.

### Литература

1. Fowkes F.G., Rudan D., Rudan I. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: A systematic review and analysis. *The Lancet* 382(9901). July 2013. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0 · Source: PubMed.
2. Criqui M.H., Alberts M.J., Fowkes F.G., Hirsch A.T., O'Gara P.T., Olin J.W. American Heart Association Writing Group 2Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II: screening for atherosclerotic vascular diseases: should nationwide programs be instituted? *Circulation*. 2009 Jun 30; 119(25): e604 DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191172.
3. Куликова А.Н., Лосев Р.З. Современные взгляды на диабетическую ангиопатию нижних конечностей (эпидемиология, факторы риска, этиопатогенез, атеросклероз при сахарном диабете). Часть I. Ангиология и сосудистая хирургия. 2005; 3: 14–20.
4. Куликова А.Н., Лосев Р.З., Тихонова Л.А. Современные взгляды на диабетическую ангиопатию нижних конечностей (диагностика поражения магистральных артерий при сахарном диабете). Часть II. Ангиология и сосудистая хирургия. 2006; 1: 25–31.
5. Рекомендации по диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC, Lars Rydén, Peter J. Grant, Stefan D. Anker, Christian Berne, Francesco Cosentino et al. Российский кардиологический журнал. 2014; 3: 107.
6. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A., Nehler M.R., Harris K.A., Fowkes F.G. Intersociety consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J. Vasc. Surg.* 2007; 45: Suppl. S: S5–S67.
7. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. Ангиология и сосудистая хирургия. 2013, № 2. Том 19, приложение. Изд.: Ангиология ИНФО, М.: 2013.
8. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий. ЕОК. M. Tendera, V. Aboyans, M.-L. Bartelink, I. Baumgartner, D. Clément, J.-P. Collet et al. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012; Приложение № 4 pdf.
9. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский Согласительный документ). Изд.: М.: 2010; 423.
10. Золоев Г.К. Облитерирующие заболевания артерий. Хирургическое лечение и реабилитация больных с утратой конечности. М.: Медицина, 2004; 432.
11. Baumgartner P., Botma P. Ампутация и протезирование нижних конечностей. М.: Медицина, 2002; 504.
12. Price J.F., Mamode N., Smith F.B. et al. Haemostatic and rheological factors as predictors of restenosis following percutaneous transluminal angioplasty. *Eur. J. Vasc. Endovasc.* 1997; 14 (5): 392–398.
13. Powell R.J., Fillingim M., Walsh D.B. et al. Predicting outcome of angioplasty and selective stenting of multisegment iliac artery occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2000; 32: 564–9.

### Заключение

Таким образом, несмотря на обширные данные мировой литературы, проблема атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2 типа остаётся актуальной в связи с высокой распространённостью, неблагоприятными исходами заболевания, высокой летальностью и малой изученностью, что требует принципиально новых подходов к терапии. В настоящее время представляется перспективным повышение эффективности патогенетической терапии периферического атеросклероза путём прогнозирования антиагрегантного действия ингибиторов P2Y12-рецепторов тромбоцитов на основании фармакогенетического тестирования по изоферментам системы цитохрома P450 с оценкой эффективности лечения по уровню остаточной реактивности тромбоцитов.

14. Xando Díaz-Villamarín, Cristina Lucía DávilaFajardo, Luis Javier, Martínez-González, Pedro Carmona-Sáez, Jesús Sánchez-Ramos, María Jesús, Fernández-Quesada et al. Genetic polymorphisms influence on the response to clopidogrel in peripheral artery disease patients following percutaneous transluminal angioplasty. *Pharmacogenomics*. 2016; 27. Source: PubMed. pdf.
15. Guidelines for the Management of patients with Peripheral Arterial Diseases, 2006.
16. Norgren L., Alwmark A., Angqvist K.A. et al. A stable prostacyclin analogue (iloprost) in the treatment of ischaemic ulcers of the lower limb: a Scandinavian-Polish placebo controlled, randomised multicenter study. *Eur J Vasc Surg.* 1990; 4: 463–7.
17. Rowe V.L., Lee W., Weaver F.A. et al. Patterns of treatment for peripheral arterial disease in the United States: 1996–2005. *Journal of Vascular Surgery*. 2009; 49: 4: 910–917.
18. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996; 348 (9038): 1329–1339.
19. Jennings L.K. Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. *Thromb Haemost* 2009; 102: 248–257 [PMID: 19652875 DOI:10.1160/TH09-03-0192]
20. Gawaz M., Langer H., May A.E. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest*. 2005; 115: 3378–3384 [PMID: 16322783 DOI: 10.1172/JCI27196].
21. Dorsam R.T., Kunapuli S.P. Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation. *J Clin Invest*. 2004; 113: 340–345 [PMID:14755328 DOI: 10.1172/JCI200420986].
22. Bonello L., Tantry U.S., Marcucci R., Blinzt R., Angiolillo D.J., Becker R., Bhatt D.L., Cattaneo M., Collet J.P., Cuisset T., Gachet C., Montalescot G., Jennings L.K., Kereiakes D., Sibbing D., Trenk D., Van Werkum J.W., Paganelli F., Price M.J., Waksman R., Gurbel P.A. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 919–933 [PMID: 20828644 DOI: 10.1016/j.jacc.2010.04.047].
23. Geisler T., Anders N., Paterok M., Langer H., Stellos K., Lindemann S., Herdeg C., May A.E., Gawaz M. Platelet response to clopidogrel is attenuated in diabetic patients undergoing coronary stent implantation. *Diabetes Care*. 2007; 30: 372–374 [PMID: 17259513 DOI: 10.2337/dc06-1625].
24. Spiliopoulos S., Pastromas G., Katsanos K., Kitrou P., Karnabatidis D., Siablis D. Platelet responsiveness to clopidogrel treatment after peripheral endovascular procedures: the PRECLOP study: clinical impact and optimal cutoff value of on-treatment high platelet reactivity. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 2428–2434 [PMID: 23602777 DOI: 10.1016/j.jacc.2013.03.036].
25. Savi P., Herbert J.M. Clopidogrel and ticlopidine: P2Y12 adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2005; 31: 174–183 [PMID: 15852221 DOI: 10.1055/s-2005-869523]
26. Madsen E.H., Gehr N.R., Johannesen N.L., Schmidt E.B., Kristensen S.R. Platelet response to aspirin and clopidogrel in patients with peripheral

atherosclerosis. *Platelets*. 2011; 22: 537–546 [PMID: 21591982 DOI: 10.3109/09537104.2011.577254].

27. *Tepe G., Bantleon R., Brechtel K., Schmehl J., Zeller T., Claussen C.D., Strobl F.F.* Management of peripheral arterial interventions with mono or dual antiplatelet therapy—the MIRROR study: a randomised and double-blinded clinical trial. *Eur Radiol*. 2012; 22: 1998–2006 [PMID: 22569995 DOI: 10.1007/s00330-012-2441-2].

28. *Gurbel P.A., Antonino M.J., Tantry U.S.* Recent developments in clopidogrel pharmacology and their relation to clinical outcomes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009; 5: 989–1004 [PMID: 19575629 DOI: 10.1517/17425250903107772].

29. *Pastromas G., Spiliopoulos S., Katsanos K., Diamantopoulos A., Kitrou P., Karnabatidis D., Siablis D.* Clopidogrel responsiveness in patients undergoing peripheral angioplasty. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013; 36: 1493–1499 [PMID: 23408060 DOI: 10.1007/s00270-013-0577-3].

30. *Kliger C., Babaev A., Shah B., Feit F., Slater J., Attubato M.* Dual antiplatelet therapy responsiveness in patients undergoing percutaneous revascularization for peripheral arterial occlusive disease. *J Am Coll Cardiol (JACC)*. 2012; 59: E2049–E2049.

31. *Simon T., Verstuyft C., MaryKrause M. et al.* Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (4): 363–375.

32. *Price M.J., Berger P.B., Teirstein P.S., Tanguay J.F., Angiolillo D.J., Spriggs D., Puri S., Robbins M., Garratt K.N., Bertrand O.F., Stillabower M.E., Aragon J.R., Kandzari D.E., Stinis C.T., Lee M.S., Manoukian S.V., Cannon C.P., Schork N.J., Topol E.J.* Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011; 305: 1097–1105 [PMID: 21406646 DOI: 10.1001/jama.2011.290].

33. *Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Андреев Д.А.* Этнические особенности в Российской Федерации полиморфизма гена CYP2C19, ассоциированного с нарушением ответа на клопидогрел. *Молекулярная медицина*. 2014. 1; 13–21.

34. *Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Андреев Д.А., Прокофьев А.Б.* Значение фармакогенетического тестирования по CYP2C19 для персонализации применения антиагрегантов в кардиологической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 4: 404408.

35. *Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D. et al.* Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (4): 354–362.

36. *Shuldiner A.R., O'Connell J.R., Bliden K.P. et al.* Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA*. 2009; 302 (8): 849–857.

37. *Mega J.L., Simon T., Collet J.P. et al.* Reduced  $\gamma$ -function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a metaanalysis. *JAMA*. 2010; 304 (16), 1821–1830.

38. *Bauer T., Bouman H.J., van Werkum J.W., Ford N.F., ten Berg J.M., Taubert D.* Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011; 343: d4588.

39. *Pare G., Mehta S.R., Yusuf S. et al.* Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (18): 1704–1714.

40. *Мешков А.Н.* Фармакогенетика клопидогрела. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2010; 6 (4): 569–572.

41. *Montalescot G., Wiviott S.D., Braunwald E., Murphy S.A., Gibson C.M., McCabe C.H., Antman E.M.* Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 373: 723–731 [PMID: 19249633 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60441-4].

42. *Patti G., Nusca A., Mangiacapra F., Gatto L., D'Ambrosio A., Di Sciascio G.* Point-of-care measurement of clopidogrel responsiveness predicts clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention results of the ARMYDA-PRO (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Platelet Reactivity Predicts Outcome) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1128–1133 [PMID: 18804738 DOI: 10.1016/j.jacc.2008.06.038].

43. *Guo B., Tan Q., Guo D., Shi Z., Zhang C., Guo W.* Patients carrying CYP2C19 loss of function alleles have a reduced response to clopidogrel therapy and a greater risk of in-stent restenosis after endovascular treatment of lower extremity peripheral arterial disease. *J. Vasc. Surg.* 2014; 60 (4): 993–1001.

# Семинар молодых учёных «Прикладные проблемы персонализированной медицины: фокус на фармакогенетику и фармакогеномику»

**Степанова Ирина**

Медицинская газета, г. Москва



4 октября 2016 г. в стенах Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО) состоялся семинар молодых учёных «Прикладные проблемы персонализированной медицины: фокус на фармакогенетику и фармакогеномику». Мероприятие было проведено в рамках Школы молодых учёных по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной медицине, которая была создана несколько лет назад на базе кафедры клинической фармакологии и терапии РМАНПО.

Семинар прошёл в режиме «workshop»: его участники – интерны, ординаторы и аспиранты, а также студенты московских медицинских вузов смогли не только погрузиться в проблематику одного из перспективных направлений современной медицины, но и поделиться собственными результатами научных исследований в этой области.

## От классики к неоклассике

Проведение семинара было приурочено к знаковой дате. В этом году исполняется 40 лет выхода книги «Основы фармакогенетики» профессора *Николая Петровича Скакуна* (в то время – заведующего кафедрой фармакологии Тернопольского медицинского института). Эта монография стала точкой отсчёта для развития направления клинической фармакогенетики стран постсоветского пространства. В ней впервые с

позиции клинического фармаколога раскрывалась клиническая суть и перспективы этого направления медицинской науки, которое стало самым значимым инструментом персонализированной медицины в наши дни.

Персонализация в отношении применения лекарственных препаратов, прежде всего, обусловлена проблемами, связанными с недостаточной эффективностью и безопасностью современной фармакотерапии, отметил модератор симпозиума, профессор РАН,

заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, проректор по развитию и инновациям РМАНПО *Дмитрий Алексеевич Сычёв*. Несмотря на все достижения современной фармакологии, большое количество пациентов не отвечают на медикаментозное лечение: в зависимости от заболевания этот показатель составляет от 40 до 75%. Растёт и число нежелательных лекарственных реакций.

— *Индивидуальный «фармакологический ответ» на лекарство зависит от возраста, тяжести течения основного заболевания, лекарственного взаимодействия, особенностей питания и множества других факторов. Но именно генетические особенности пациентов обуславливают до половины всех неблагоприятных ответов на фармакотерапию, реакций отметил Д.А. Сычёв.*

### Великолепная пятёрка

В настоящее время всё большее значение приобретает доказательная медицина. Именно она является «путеводной звездой» для выработки стратегии применения лекарственных препаратов, разработки стандартов, протоколов и клинических рекомендаций. Однако при таком подходе не всегда учитываются индивидуальные особенности пациентов. Следующим этапом стало развитие персонализации фармакотерапии и медицинских вмешательств, воплотившейся в так называемой Концепции пяти «Р»: предиктивной, превентивной, профилактической, партнерской и персонализированной медицины.

Согласно одному из определений определению, персонализированная медицина — подход к улучшению качества медицинской помощи и функционирования системы здравоохранения путём использования информации о биомаркерах и «молекулярных путях» заболевания, геномики, протеомики для индивидуализации ведения каждого пациента.

Биомаркеры (геномные, транскриптомные, протеомные, метаболомные, микробиомные и т. д.) «помогают» выбрать нужную тактику лечения в пределах имеющейся доказательной базы. Таким образом, персонализированная медицина является дополнением доказательной медицины, тем инструментом, который улучшает её качество и эффективность медицинских вмешательств, включая применения лекарственных средств.

— *Персонализация фармакотерапии даёт основание для выбора того лекарственного препарата, который окажет наибольшую эффективность и не вызовет нежелательной реакции. При этом значительно снижается время подбора терапии, что является существенным вкладом улучшения прогноза в отношении лечения и повышения качества жизни пациента,* — пояснил эксперт. — *Сегодня мы говорим о фармакогенетике, которая основана на выявлении однонуклеотидных полиморфизмов генов (изменениях в последовательности ДНК). Следующий шаг — использование методов фар-*

*мкогеномики, когда в рутинной клинической практике станет возможным определять полный геном человека.*

В ходе семинара также говорилось о вкладе различных изоферментов цитохрома P450 (которые играют ключевую роль в биотрансформации лекарственных средств) в метаболизм различных групп лекарственных препаратов: бета-адреноблокаторов, антидепрессантов, НПВС, антиагрегантов и др. Владея этой информацией, врач, в частности, может скорректировать дозу препарата для каждого конкретного пациента. Тем не менее, чтобы грамотно ей распорядиться, необходимо разрабатывать алгоритмы выбора лекарственных средств и доз на основе результатов фармакогенетического тестирования и такие алгоритмы уже имеются для ряда лекарственных средств, а их эффективность изучена в рандомизированных исследованиях. В дальнейшем, как уточнил *Д.А. Сычёв*, новые алгоритмы персонализации будут основываться не только на фармакогенетическом тестировании, но и других биомаркерах (фармакокинетических, микроРНК и др.).

### Наука и практика

Методам и подходам к проведению исследований в области фармакогенетики и персонализированной медицины было посвящено выступление младшего научного сотрудника Научно-исследовательского центра РМАНПО *Дмитрия Иващенко*. По его словам исследование генотипа можно подключать на любой из стадий клинических испытаний лекарственных средств.

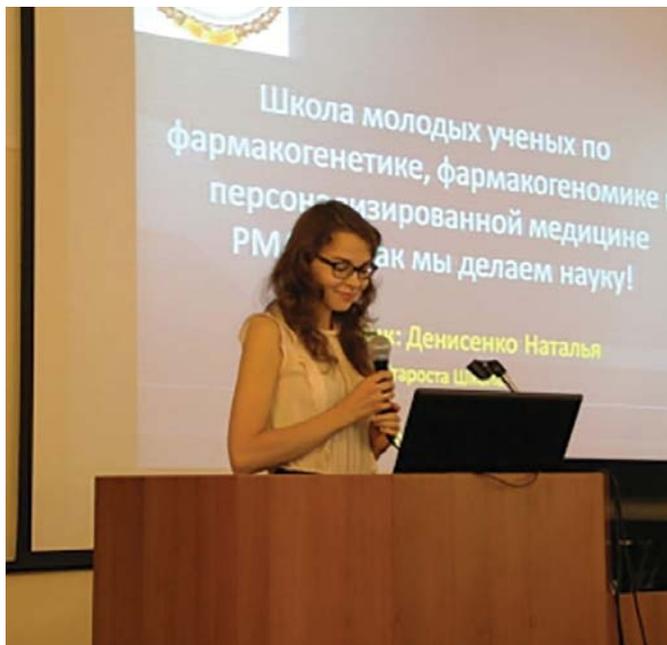
В настоящее время большинство из таких исследований проводится в рамках III фазы клинических исследований лекарственных средств и постмаркетинговых исследований. Однако тенденции таковы, что сегодня всё чаще подобные исследования проводятся в I–II фазе клинических исследований и на доклинической стадии. Свои слова эксперт прокомментировал конкретными примерами влияния полиморфизма генов на эффект фармакотерапии из реальной практики.

— *Каждое подобное исследование должно учитывать различные факторы, такие как генотип пациента, фармакокинетические характеристики лекарственного препарата, комплексные биомаркеры с тем, чтобы соотносить их в последствие с эффективностью используемого лекарства. Это необходимо для того, чтобы в конечном итоге «перекинуть мост» между геномом человека и реальной клинической практикой,* — пояснил *Д. Иващенко*.

Тем не менее, по его словам не существует какого-то универсального гена, который бы со стопроцентной уверенностью предсказал исход терапии. В этой связи, наряду с генотипом не менее важная роль принадлежит фенотипу пациента. Эксперт спрогнозировал, что в ближайшие годы наиболее надёжными в плане поддержки принятия решения в области фармакотерапии станут те программы, которые будут учитывать оба этих понятия.

### Школа в школе

Об основных направлениях деятельности Школы молодых учёных по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной медицине РМАНПО рассказала младший научный сотрудник НИЦ РМАНПО, староста школы *Наталья Денисенко*.



В практическом плане задача Школы сводится к организации и проведению научных работ молодых учёных, имеющих прикладной характер исследований, в ходе которых изучаются возможности персонализации фармакотерапии на основе прикладных клинико-фармакологических технологий, таких как фармакогенетические и фармакокинетические исследования, в условиях реальной клинической практике т. е. в ходе повседневной работе с пациентами с различными заболеваниями. При этом все фармакогенетические исследования проводились в Научно-исследовательском центре РМАНПО.

Как отметила *Н. Денисенко*, за время существования Школы её активные участники опубликовали свои исследования в виде тезисов, статей на русском языке в журналах, рекомендованных ВАК (12 статей), на английском языке в зарубежных журналах, индексируемых в SCOPUS (9 статей). Результаты исследований молодых учёных также представлялись ими в виде докладов на российских и зарубежных конференциях.

Участие в Школе представляет собой постоянное научное общение с кураторами (научными руководителями), коллегами как в on-line режиме (по электронной почте, социальные сети и т. д.), так и очно в рамках ежемесячных встреч всех участников.

В рамках этих встреч обсуждаются вопросы методологии проведения научных исследований в области фармакогенетики и фармакогеномики, статистической

обработки результатов исследований, проблемы подготовки публикаций к печати, переписки с редакциями журналов и рецензентами, вопросы подготовки докладов, презентаций и т. д. Как особо подчеркнула *Н. Денисенко*, в работе Школы могут принимать участие не только интерны, ординаторы и аспиранты, интересующиеся фармакогенетикой и фармакогеномикой, но и студенты различных медицинских вузов г. Москвы.

Во время второй части симпозиума участники Школы представили результаты собственных исследований в области персонализированной медицины, посвящённые различным аспектам фармакогенетического тестирования разных групп препаратов (антиагрегантов, статинов, ингибиторов протонного насоса, антипсихотических средств). Так, с результатами своих исследований в области клинической фармакогенетики также выступили и другие молодые учёные – активные участники Школы – к.м.н. *Карин Мирзаев*, к.м.н. *Михаил Застрожин*, аспиранты *Григорий Шувев*, *Наталья Денисенко*, *Надежда Ших*. Своими планами научной работы в этом направлении поделились и другие молодые учёные: *Кристина Рыжикова*, *Антон Чернов*, *Дмитрий Иващенко*, *Наталья Сналина*, *Александр Рожков*.

### Семь раз отмерь

В ходе симпозиума также была затронута тема спекуляций в области персонализированной медицины. Как отмечалось, большое число современных генетических исследований, включая некоторые фармакогенетические тесты, не имеют достаточного уровня доказательности. Тем не менее, подобные научные исследования активно проводятся во всех областях клинической медицины, включая даже традиционную, например, аюрведическую.

Модель внедрения технологий персонализированной медицины в практическое здравоохранение была разработана академиком РАН *Владимиром Кукесом*, который первым в нашей стране начал развивать это направление с позиции клинической фармакологии. Данная модель включает в себя несколько этапов. Прежде всего, необходимо доказать ассоциацию между тем или иным биомаркером и неблагоприятным ответом на лекарство. Затем разработать алгоритм применения лекарственного средства в зависимости от результатов фармакогенетического теста, проверить его в рандомизированных исследованиях.

Следующий этап – клинико-экономический анализ, доказывающий его экономическая целесообразность, разработка детальной схемы внедрения метода в клиническую практику. Кроме того, фармакогенетическое тестирование должно быть регламентировано в стандартах, гайдах и т. д.

Подводя итог мероприятию, *Дмитрий Алексеевич Сычёв* отметил, что персонализированная медицина

«должна быть с человеческим лицом». По его словам, далеко не всем пациентам необходимо проводить фармакогенетическое тестирование. Прежде всего, в нём нуждаются люди, которые имеют высокий риск развития нежелательных реакций на лекарственную терапию, или те, кому показаны «проблемные» препараты, обладающие плохой переносимостью.

Определяющее значение имеет имплементация полученных данных и внедрение их в реальную клиническую практику в т. ч. с использованием информационных технологий (т. н. систем поддержки принятия решений). Также необходимо формировать соответствующие компетенции у врачей по правильному ис-

пользованию этих технологий, а в этом помогают циклы повышения квалификации в рамках непрерывного медицинского образования. Подобный уникальный цикл повышения квалификации для практикующих врачей «Клиническая фармакогенетика с основами персонализированной медицины» регулярно проводится в РМАНПО.

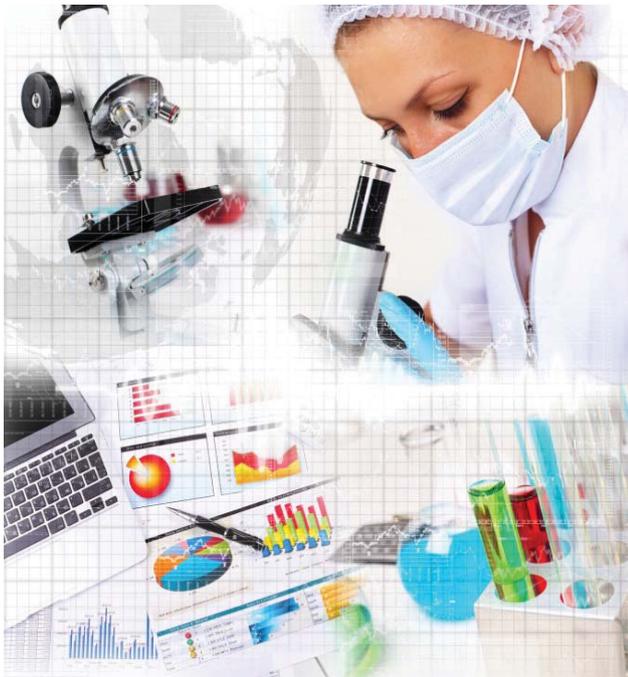
С учётом большого интереса, который вызывали семинары у молодых учёных, организаторы планируют его проведение ежегодно.

---

**Примечание.** *Материал опубликован в «Медицинской газете» 14 октября 2016 года. Публикуется с согласия автора.*



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



**Миссия:**

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

**Фокус:**

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

**Наши услуги:**

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



**Мы всегда рады сотрудничеству:**

☎ +7 (495) 664-32-70

✉ info@marketaccess.ru

🌐 www.Market-Access-Solutions.ru