

КЕРІВНИЦТВА КОНСОРЦІУМУ З ВПРОВАДЖЕННЯ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ (CPIC) ДЛЯ ГЕНОТИПУ CYP3A5 ТА ДОЗУВАННЯ ТАКРОЛІМУСУ

CLINICAL PHARMACOGENETICS IMPLEMENTATION CONSORTIUM (CPIC) GUIDELINES FOR CYP3A5 GENOTYPE AND TACROLIMUS DOSING

Бібліографічні джерела

Birdwell K.A., Decker B., Barbarino J.M., Peterson J.F., Stein C.M., Sadee W., Wang D., Vinks A.A., He Y., Swen J.J., Leeder J.S., van Schaik R.H.N., Thummel K.E., Klein T.E., Caudle K.E., MacPhee I.A.M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing // Clin. Pharmacol. Ther. — 2015 Jul. — 98(1). — 19-24. [40 references] PubMed

Рекомендації

Основні рекомендації

Сила терапевтичних рекомендацій (сильні, помірні, необов'язкові) визначається в кінці поля «Основні рекомендації».

Інтерпретація генетичних тестів

Кожна названа * алель визначається генотипом в одному або більше конкретних одонуклеотидних поліморфізмів (див. табл. S1 — поле «Наявність супровідної документації»). Функції, пов'язані з цими варіантами алелей узагальнені в табл. S2. Розподіл фенотипу, імовірно, цитохрому P450 (CYP) 3A5 (CYP3A5) базується на основі * диплотипів алелей, що наведено в табл. 1. Алелі CYP3A5 були добре вивчені у групах із різним географічним походженням (див. табл. S3). Одним з обмежень, властивих лише для генотипного тесту, є те, що рідкісні або *de novo* варіанти не можуть бути включені в комерційно доступні генотипові тести.

Терапевтичні рекомендації

Це керівництво не призначене для заохочення чи застерігання від тестування генотипу CYP3A5 у трансплантації. Поточні дані щодо користі генотипування CYP3A5 для створення керівництва з дозування такролімусу обмежуються впливом CYP3A5 на фармакокінетичні параметри такролімусу, без прямих доказів поліпшення клінічної імунодепресивної дії. Як наслідок, автори не створюють рекомендацій з приводу того, варто чи ні проводити тест генотипування CYP3A5 при трансплантації, але вони дають

Bibliographic Source(s)

Birdwell K.A., Decker B., Barbarino J.M., Peterson J.F., Stein C.M., Sadee W., Wang D., Vinks A.A., He Y., Swen J.J., Leeder J.S., van Schaik R.H.N., Thummel K.E., Klein T.E., Caudle K.E., MacPhee I.A.M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing // Clin. Pharmacol. Ther. — 2015 Jul. — 98(1). — 19-24. [40 references] PubMed

Recommendations

Major Recommendations

The strength of therapeutic recommendations (Strong, Moderate, Optional) is defined at the end of the «Major Recommendations» field.

Genetic Test Interpretation

Each named * allele is defined by the genotype at one or more specific single-nucleotide polymorphisms (see Supplementary Table S1 — see the «Availability of Companion Documents» field). The function associated with these allelic variants is summarized in Supplementary Table S2. The assignment of the likely cytochrome P450 (CYP) 3A5 (CYP3A5) phenotype, based on * allele diplotypes, is summarized in Table 1 below. CYP3A5 alleles have been extensively studied in groups with diverse geographic ancestries (see Supplementary Table S3). One of the limitations inherent in a genotype-only test is that rare or *de novo* variants may not be included in commercially available genotyping tests.

Therapeutic Recommendations

This guideline is not intended to recommend for or against CYP3A5 genotype testing in transplants. The current evidence for utility of CYP3A5 genotyping to guide tacrolimus dosing is limited to CYP3A5's effect on tacrolimus pharmacokinetic parameters, with no direct evidence for improved clinical immunosuppressant outcome. As a result, the authors are not recommending whether or not to test for the CYP3A5 genotype in transplants, but they are pro-

рекомендації про те, як використовувати інформацію про генотип CYP3A5, якщо він встановлений. Оскільки досягнення цільових концентрацій у крові є стандартною клінічною практикою, автори рекомендують індивідуалізувати початкове лікування такролімусом, використовуючи генотип CYP3A5 для дозування, як зазначено в табл. 2, якщо генотип CYP3A5 відомий. Реципієнти трансплантата із фенотипом повільного метаболізму (табл. 1) повинні отримувати стандартну дозу препарату, зазначену в інструкції. Реципієнти із швидким або середнім фенотипом метаболізму загалом потребуватимуть підвищення дози такролімусу для досягнення терапевтичних концентрацій препарату. Автори рекомендують дозу, що в 1,5–2 рази вища від стандартної, але не вища ніж 0,3 мг/кг/день, із подальшим моніторингом препарату (ПМП), враховуючи ризик артеріальної вазоконстрикції, гіпертензії та нефротоксичності, що можуть виникнути при концентрації такролімусу, вищій від терапевтичної.

Крім того, супутні препарати, порушення функції печінки або наявність клінічних станів, таких як діарея, повинні бути взяті до уваги при дозуванні такролімусу (див. розділ «Інші міркування» в оригінальному керівництві).

З огляду на наявність ПМП генетичне тестування дуже корисне на початку лікування з метою більш швидкого досягнення концентрації терапевтичної дози. Це було показано в рандомізованому контрольованому дослідженні, у якому цільові концентрації такролімусу в крові були досягнуті раніше в нових реципієнтів ниркового трансплантата, у яких доза базувалася на підставі генотипування CYP3A5, на відміну від контрольної групи, у якій дозування такролімусу визначали на підставі маси тіла. У цьому дослідженні пацієнти отримали ін-

viding recommendations on how to use CYP3A5 genotype information if it is known. Since it is typical clinical practice to achieve target blood concentrations as quickly as possible, the authors do recommend if CYP3A5 genotype is known, to individualize initial tacrolimus treatment using CYP3A5 genotype to guide tacrolimus dosing, as outlined in Table 2.

Transplant recipients with the poor metabolizer phenotype (Table 1) should receive the standard dosing of medication based on the tacrolimus package insert. Those recipients with an extensive or intermediate metabolizer phenotype will generally require an increased dose of tacrolimus to achieve therapeutic drug concentrations. The authors recommend a dose 1.5 to 2 times higher than standard dosing, but not to exceed 0.3 mg/kg/day, followed by therapeutic drug monitoring (TDM), given the risk of arterial vasoconstriction, hypertension, and nephrotoxicity that can occur with supratherapeutic tacrolimus concentrations.

In addition, concomitant medications, abnormal liver function, or presence of clinical conditions, such as diarrhea, must be taken into consideration when dosing tacrolimus (see the section «Other Considerations» in the original guideline document).

Given the availability of TDM, genetic testing is most helpful before initiation of the drug in order to more rapidly achieve therapeutic drug concentrations. This was illustrated in a randomized controlled trial in which target tacrolimus blood concentrations were achieved earlier in new kidney transplant recipients whose tacrolimus dose was chosen based on CYP3A5 genotype versus a control group that started tacrolimus based on standard weight-based dosing. In this study, patients re-

Таблиця 1. Визначення ймовірних фенотипів метаболізму на підставі диплотипів CYP3A5

Імовірний фенотип	Генотип	Приклади диплотипів ^a
Швидкий метаболізм (CYP3A5-експресор)	Індивід із двома функціонуючими алелями	*1/*1
Середній метаболізм (CYP3A5-експресор)	Індивід з однією функціонуючою алеллю та однією нефункціонуючою	*1/*3, *1/*6, *1/*7
Повільний метаболізм (CYP3A5-неекспресор)	Індивід із двома нефункціонуючими алелями	*3/*3, *6/*6, *7/*7, *3/*6, *3/*7, *6/*7

^aДодаткові рідкісні варіанти можуть бути знайдені, такі як CYP3A5*2, *8, та *9, функціональне значення яких невідоме. Однак якщо наявна копія *1, очікуваним фенотипом буде середній метаболізм.

Table 1. Assignment of Likely Metabolism Phenotypes Based on CYP3A5 Diplotypes

Likely Phenotype	Genotype	Examples of Diplotypes ^a
Extensive metabolizer (CYP3A5 expresser)	An individual carrying two functional alleles	*1/*1
Intermediate metabolizer (CYP3A5 expresser)	An individual carrying one functional allele and one nonfunctional allele	*1/*3, *1/*6, *1/*7
Poor metabolizer (CYP3A5 nonexpresser)	An individual carrying two nonfunctional alleles	*3/*3, *6/*6, *7/*7, *3/*6, *3/*7, *6/*7

^aAdditional rare variants, such as CYP3A5*2, *8, and *9 may be found, which are of unknown functional significance. However, if a copy of *1 is present, expected phenotype would be intermediate metabolizer.

дукційну терапію базиликсимабом або антитимоцитарним глобуліном. У групі зі швидким метаболізмом на підставі генотипування призначали дози такролімусу до 0,3 мг/кг/добу, у той час як пацієнти із повільним мета-

ceived induction therapy with either basiliximab or antithymocyte globulin. Extensive metabolizers in the genotyped-dosed group had an increase in tacrolimus dose to 0.3 mg/kg/day, whereas the poor

Таблиця 2. Рекомендовані дози такролімусу на підставі фенотипу CYP3A5

CYP3A5-фенотип ^a	Наслідки фармакологічного вимірювання такролімусу	Терапевтичні рекомендації ^b	Клас рекомендації
Швидкий метаболізм (CYP3A5-експресор)	Знижені дозовстановлені концентрації такролімусу і зниження шансів досягнення цільових концентрацій	Підвищення початкової дози в 1,5–2 рази від рекомендованої початкової дози ^c . Загальна початкова доза не повинна перевищувати 0,3 мг/кг/день. Використовуйте моніторинг	Сильна
Середній метаболізм (CYP3A5-експресор)	Знижені дозовстановлені концентрації такролімусу і зниження шансів досягнення цільових концентрацій	Підвищення початкової дози в 1,5–2 рази від рекомендованої початкової дози ^c . Загальна початкова доза не повинна перевищувати 0,3 мг/кг/день. Використовуйте моніторинг	Сильна
Повільний метаболізм (CYP3A5-неекспресор)	Вищі (нормальні) дозовстановлені концентрації такролімусу і підвищення шансів досягнення цільових концентрацій	Початок зі стандартної рекомендованої дози. Використовуйте моніторинг	Сильна

^aТипово, як і для інших CYP-ензимів, швидкий метаболізм був би класифікований як нормальний метаболізм, тому доза препарату не змінювалась би залежно від генотипу пацієнта. Однак у випадку взаємодії гена CYP3A5 і такролімусу експресор CYP3A5 (CYP3A5-експресор з хорошим або помірним метаболізмом) потребує вищої початкової дози, а неекспресор CYP3A5 (слабкий метаболізм) потребуватиме стандартної рекомендованої дози.

^bЦя рекомендація включає використання такролімусу в пацієнтів із трансплантатом нирки, серця, легень, стовбурових клітин кровотворної системи і печінки, у яких генотипи донора та реципієнта є ідентичними.

^cПодальший підбір дози або вибір альтернативної терапії може бути необхідним через вплив інших клінічних факторів (взаємодія лікарських препаратів, функція печінки тощо).

Table 2. Dosing Recommendations for Tacrolimus Based on CYP3A5 Phenotype

CYP3A5 Phenotype ^a	Implications for Tacrolimus Pharmacologic Measures	Therapeutic Recommendations ^b	Classification of Recommendations
Extensive metabolizer (CYP3A5 expresser)	Lower dose-adjusted trough concentrations of tacrolimus and decreased chance of achieving target tacrolimus concentrations	Increase starting dose 1.5 to 2 times recommended starting dose ^c . Total starting dose should not exceed 0.3 mg/kg/day. Use therapeutic drug monitoring to guide dose adjustments	Strong
Intermediate metabolizer (CYP3A5 expresser)	Lower dose-adjusted trough concentrations of tacrolimus and decreased chance of achieving target tacrolimus concentrations	Increase starting dose 1.5 to 2 times recommended starting dose. Total starting dose should not exceed 0.3 mg/kg/day. Use therapeutic drug monitoring to guide dose adjustments	Strong
Poor metabolizer (CYP3A5 nonexpresser)	Higher («normal») dose-adjusted trough concentrations of tacrolimus and increased chance of achieving target tacrolimus concentrations	Initiate therapy with standard recommended dose. Use therapeutic drug monitoring to guide dose adjustments	Strong

^aTypically, with other CYP enzymes, an extensive metabolizer would be classified as a «normal» metabolizer, and, therefore, the drug dose would not change based on the patient's genotype. However, in the case of CYP3A5 and tacrolimus, a CYP3A5 expresser (i.e., CYP3A5 extensive metabolizer or intermediate metabolizer) would require a higher recommended starting dose and the CYP3A5 nonexpresser (i.e., poor metabolizer) would require the standard recommended starting dose.

^bThis recommendation includes the use of tacrolimus in kidney, heart, lung, and hematopoietic stem cell transplant patients, and liver transplant patients in which the donor and recipient genotypes are identical.

^cFurther dose adjustments or selection of alternative therapy may be necessary because of other clinical factors (e.g., medication interactions, or hepatic function).

болізом отримували до 0,15 мг/кг/день, контрольна група — 0,2 мг/кг/добу. ПМП було використано в обох групах. Через три дні після початку лікування такролімусом значно більше реципієнтів трансплантата з групи генотипування досягли цільового рівня порівняно з контрольною групою (близько 43,2 проти 29,1 % відповідно). Однак слід зазначити, що такролімус не призначався до сьомого дня в очікуванні результатів тесту генотипування, що може відрізнятись від стандартних схем лікування, коли такролімус призначається під час трансплантації. Не було жодних відмінностей у виживанні пацієнтів, нефротоксичності або частоті гострого відторгнення транспланта між цими групами протягом наступних трьох місяців спостереження.

З цього дослідження, що є єдиним з опублікованих рандомізованих контрольованих, випливає, що потрібно більше даних для розуміння, чи впливає дозування такролімусу на підставі генетичного тестування на клінічні результати. Однак останні дані метааналізу, у тому числі 21 дослідження, які оцінювали вплив поліморфізму CYP3A5 на реципієнта ниркового трансплантата, дозволили дійти висновку, що є значно підвищений ризик відторгнення трансплантата в пацієнтів із генотипом CYP3A5*1/*1 або CYP3A5*1/*3 ($P = 0,04$; відношення шансів = 1,32). Крім того, у хворих із генотипом CYP3A5*3/*3 (неекспресори) встановлені дози були скореговані в концентрації, в 1,8–2,5 раза вищій, ніж у CYP3A5-експресорів, протягом першого року після трансплантації.

Таким чином, на даний момент не існує переконливих доказів для твердження, що генотип-кероване дозування такролімусу впливає на віддалені клінічні результати. Однак є вагомні докази для підтримки його впливу на досягнення цільової концентрації у крові, що є рутинною клінічною практикою для більшості центрів (див. табл. S4). Крім початкової дози, генотип-кероване дозування може також бути корисним для пацієнтів, у яких є складним досягнення терапевтичної концентрації, у таких випадках генотип може надати деяку додаткову інформацію для розуміння його причини.

У реципієнтів трансплантата печінки генотип CYP3A5 донора може не бути таким же, як генотип CYP3A5 кишечника реципієнта. У цих випадках, можливо, при визначенні дози буде необхідно враховувати генотипи як донора, так і реципієнта. Однак дослідження на сьогодні були безрезультатними щодо встановлення взаємного впливу генотипів донорів і реципієнтів і з'ясування того, чи генотипи донорів печінки й генотипи кишечника реципієнтів вступають у невідповідність у різні моменти після трансплантації. Хоча деякі дослідження показують, що генотип донора впливає на концентрації призначених доз на першому тижні після трансплантації, інші показали, що генотип перестає відігравати провідну роль до досягнення другого тижня або навіть шостого місяця після трансплантації.

Докази також неоднозначні щодо кишкового генотипу реципієнта: кілька досліджень показують, що він ніколи не має значного впливу на концентрації такролімусу, тоді як інші показують, що його вплив на концентрації є істотним лише до тієї точки, на якій ге-

metabolizers had a decrease to 0.15 mg/kg/day, and the control group received 0.2 mg/kg/day. TDM was used in both groups. At three days after starting treatment with tacrolimus, significantly more of the transplant recipients in the genotyping group compared with control recipients had achieved target range (43.2 vs. 29.1 % respectively). However, it should be noted that tacrolimus was not started until day seven while awaiting genotyping test results, which may differ from standard treatments with a start of tacrolimus at the time of transplantation. No differences were seen in patient survival, nephrotoxicity, or acute rejection between the groups over the three-month follow-up.

With this study as the only published randomized control trial, more data are needed to understand if dosing tacrolimus by genotype will affect clinical outcomes. However, a recent meta-analysis including 21 studies evaluating the effect of CYP3A5 polymorphism on kidney transplant recipients concluded that there is a significantly increased risk for transplant rejection for those with the CYP3A5*1/*1 or CYP3A5*1/*3 genotype ($P = 0.04$; odds ratio = 1.32). Furthermore, patients with the CYP3A5*3/*3 (nonexpresser) genotype exhibited dose adjusted trough concentrations 1.8 to 2.5 times higher than CYP3A5 expressers during the first year after transplantation.

Thus, at present, there is no definitive evidence to indicate that genotype-guided dosing for tacrolimus affects long-term clinical outcomes. However, there is strong evidence to support its effect on achieving target trough whole blood concentrations, which is routine clinical practice for most centers (see Supplementary Table S4). Besides initial dose, genotype-guided dosing may also be useful in patients in whom achieving therapeutic blood concentrations has been difficult, where the genotype may provide some additional information to discern the reason.

In liver transplant recipients, the CYP3A5 genotype of the donor liver may not be the same as the CYP3A5 genotype of the recipient intestine. In these cases, it may be necessary to account for both the donor and recipient genotypes when determining the dose. However, studies to date have been inconclusive as to the relative influence of the donor and recipient genotypes, and whether donor liver and recipient intestinal genotypes come into play at different points post-transplant. While some studies show that the donor genotype affects dose-adjusted trough concentrations from the first week post-transplant, others show that it does not begin to play a role until the second week or even the sixth month post-transplant.

Evidence is also conflicting for recipient intestinal genotype: a few studies show that it never significantly affects tacrolimus concentrations, whereas others show its influence on concentrations is only significant up to the point at which the donor geno-

нотип донора стає суттєвим. Через невелику кількість досліджень, присвячених аналізу цих випадків, а також некоректні результати ця рекомендація включає лише поради для пацієнтів після трансплантації нирок, серця, легень і стовбурових клітин гемопоєзу, а також пацієнтів із трансплантатом печінки, у яких генотип збігається з генотипом донора.

Педіатрія

Ефект генотипу CYP3A5 на концентрації такролімусу зі скорегованими дозами в педіатричній практиці був вивчений у декількох клінічних ситуаціях, включаючи трансплантацію серця та печінки, але найширше — при трансплантації нирки.

На жаль, наявні дані варіюють в плані тривалості дослідження після трансплантації і включення додаткових факторів, що впливають на зв'язок дози та ефекту. У цілому хоча зв'язок доза — ефект змінюється з плином часу незалежно від генотипу концентрації скорегованої дози такролімусу в 1,5–2 рази вищі в пацієнтів із пересаженою ниркою при генотипі CYP3A5*3/*3 порівняно з пацієнтами з генотипом CYP3A5*1/*1 або *1/*3 протягом перших двох-чотирьох тижнів після трансплантації, через шість місяців і протягом першого року після трансплантації. Однак вік пацієнта й супровідне лікування також сприяють варіабельності зв'язку дози та ефекту такролімусу в дітей. Наприклад, у постпубертаті пацієнти з трансплантованою ниркою (вік > 12 років) мають більш високі кореговані дози концентрації такролімусу порівняно з дітьми молодшого віку в перші два-три тижні після трансплантаційного періоду або протягом першого року після трансплантації, що свідчить про потребу в більш низькій дозі для досягнення цільових концентрацій, придатних для порівняння. Таким чином, для дітей та підлітків із принаймні однією алеллю CYP3A5*1 рекомендація підвищення дози в 1,5–2 рази з подальшим контролем ПМП, як для дорослих, здається доречною.

type becomes significant. Because of the small number of studies analyzing these cases, as well as inconsistent results, this guideline recommendation only includes kidney, heart, lung, and hematopoietic stem cell transplant patients, and liver transplant patients in which the donor and recipient genotypes are identical.

Pediatrics

The effect of CYP3A5 genotype on dose-corrected tacrolimus concentration in pediatric populations has been studied in several clinical settings, including heart and liver transplantation, but most extensively following kidney transplantation.

Unfortunately, available data vary in terms of study duration following transplant and inclusion of additional factors that impact the dose-exposure relationship. In general, although the dose-exposure relationship changes over time regardless of genotype, dose-corrected tacrolimus trough concentrations are 1.5- to 2-fold higher in kidney transplant patients with CYP3A5*3/*3 genotypes compared with patients with CYP3A5*1/*1 or *1/*3 genotypes over the first two to four weeks post-transplant, at six months, and throughout the first year post-transplant. However, patient age and concurrent drug therapy also contribute to variability in the tacrolimus dose-exposure relationship in children. For example, post-pubertal renal transplant patients (age > 12 years) have higher dose-corrected tacrolimus concentrations compared with younger children in the first two to three week posttransplantation period or over the first year post-transplant, indicative of a lower dose requirement to achieve a comparable target concentration. Thus, for children and adolescents with at least one CYP3A5*1 allele, a 1.5- to 2-fold increase in dose followed by TDM as recommended for adults seems appropriate.

<http://www.guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=49492&osrc=12>

Переклад: к. м. н. Іванова М. Д. ■

УДК 615.01-616.61



МЕЛЬНИК А.А., руководитель проекта
Специализированный медицинский центр «Оптима-фарм»

ПРИМЕНЕНИЕ ФАРМАКОГЕНОТИПИРОВАНИЯ И ДОЗИРОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ПРЕПАРАТОВ В УРОЛОГИИ И НЕФРОЛОГИИ

Медицинская наука в настоящее время овладела многими методами лечения большинства заболеваний человека, а эффективность этих методов основана на доказательствах, так называемой доказательной медицине. Доказательная медицина — это использование результатов лучших клинических исследований для выбора лечения конкретного пациента, что включает в себя объединение научных доказательств с клиническим опытом и ожиданиями пациентов. При этом остается проблема частого развития нежелательных лекарственных реакций, решить которую позволяют персонализированные подходы к терапии, и в частности **фармакогенетика**, которая представляет собой раздел медицинской генетики и фармакологии, изучающий зависимость реакций организма на лекарственные средства (ЛС) от наследственных факторов. Появление фармакогенетики как науки связано с именами W. Kalow, ученого из Германии, и A. Motulsky, американского генетика. Основные положения фармакогенетики были сформулированы в 50-х годах прошлого века, а сам термин предложил немецкий ученый F. Vogel в 1958 г.

В настоящее время основной задачей фармакогенетики является изучение аллельных вариаций в генах, определяющих индивидуальные особенности фармакокинетических и фармакодинамических характеристик организма. Для этого в фармакогенетике используется **фармакогенетический тест** — выявление конкретных генотипов, связанных с изменением фармакологического ответа [1].

Индивидуальные вариации в ответе на лекарства осуществляются двумя путями:

1. Фармакокинетика (всасывание, транспортировка, метаболизм и выведение).
2. Фармакодинамика (аллельные вариации вследствие различия в мишенях-рецепторах, мишенях-ферментах или метаболизме).

Фармакогенетика изучает любые генетически детерминированные вариации в ответе на лекарства в отношении их эффективности и токсичности. Применение таких тестов позволяет заранее прогнозировать фармакологический ответ на лекарственное средство и персонализированно подойти к выбору его режима дозирования и тактики ведения пациентов, так как ответ пациентов на лекарственное средство на 20–95 % зависит от генетических особенностей его организма.

Фармакогенетика является активно развивающейся наукой. О более чем половине из всех применяемых в клинической практике лекарственных средств уже имеется генетическая информация, т.е. проведены исследования по взаимосвязи между полиморфизмами генов и фармакологическим ответом на лекарственные средства. На сегодняшний день Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration — FDA) утвердило список из 166 некоторых лекарственных средств и регламентировало их для внесения фармакогенетической информации в инструкции по применению [2].

Для врачей-урологов и нефрологов представляет интерес информация о фармакогенотипировании и дозировании таких ЛС, как такролимус, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторы (БАБ), блокаторы кальциевых каналов (БКК), диуретики.

1. Такролимус Механизм действия

Такролимус является иммуносупрессантом, который широко используется при трансплантации

© Мельник А.А., 2016

© «Почки», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

почки и печени, а также при пересадке костного мозга, сердца, легкого и в лечении различных аутоиммунных расстройств.

Впервые такролимус был выделен из культуры *Streptomyces tsukubaensis*, обитающего в почве микроорганизма, обнаруженного в окрестности города Цукубы, Япония, в 1984 г. [3, 4]. Название «такролимус» образовано путем комбинации буквы «Т» (в английском варианте — «T») от названия горы Цукуба (Tsukuba), где были взяты образцы почвы, «акрол» от «макролид» и «имус» от «иммуносупрессант».

Механизм действия такролимуса связан с тем, что в ходе иммунной реакции в отношении чужеродных антигенов при взаимодействии антигена с Т-клеточным рецептором происходит активация Т-клеток. В результате активации возрастает уровень ионизированного Ca^{2+} внутри Т-лимфоцита, и ионы кальция связываются с кальмодулином, что приводит к активации фосфатазы кальцинейрина. Кальцинейрин воздействует на субъединицу уже существующего фактора активированных Т-клеток (NF-AT) и дефосфорилирует его. Образуется единственная форма NF-AT, которая может проникать из цитоплазмы в ядро. Проникнув сквозь ядерную мембрану, NF-AT формирует комплекс с ядерной субъединицей NF-AT. Данный комплекс может связывать промоторные участки нескольких генов, в частности интерлейкинов-2, -3, -4 и фактора некроза опухоли. Вследствие этого начинается транс-

крипция генов и развивается иммунная реакция против чужеродных антигенов за счет активации и дифференцировки стволовых клеток. Иммуномодулирующий эффект такролимуса связан с тем, что данный препарат воздействует на пути сигнальной трансдукции и ингибирует транскрипцию генов. Такролимус проникает в Т-клетки и связывается с иммуофилинами, формирует комплекс, конкурентно связывающийся с кальмодулином и ингибирующий его. Это приводит к невозможности активации фосфатазы кальцинейрина, что предотвращает дефосфорилирование NF-AT и дает возможность проникновению NF-AT в ядро, результатом чего является ингибирование транскрипции генов. Конечным итогом этого является пониженный Т-клеточный ответ на антигены [5] (рис. 1).

Клиническое применение такролимуса

Такролимус изначально был разработан как мощный иммуносупрессант, используемый при трансплантации различных органов. Аллоантигены донора вызывают Т-клеточную реакцию, которая может привести к отторжению трансплантата [6, 7]. Иммуносупрессивную терапию начинают сразу же по завершении операции трансплантации, после чего пациент переводится на поддерживающее иммуносупрессивное лечение, обычно уступающее по активности исходному. Успешное лечение возможно и при остром, и при хрониче-

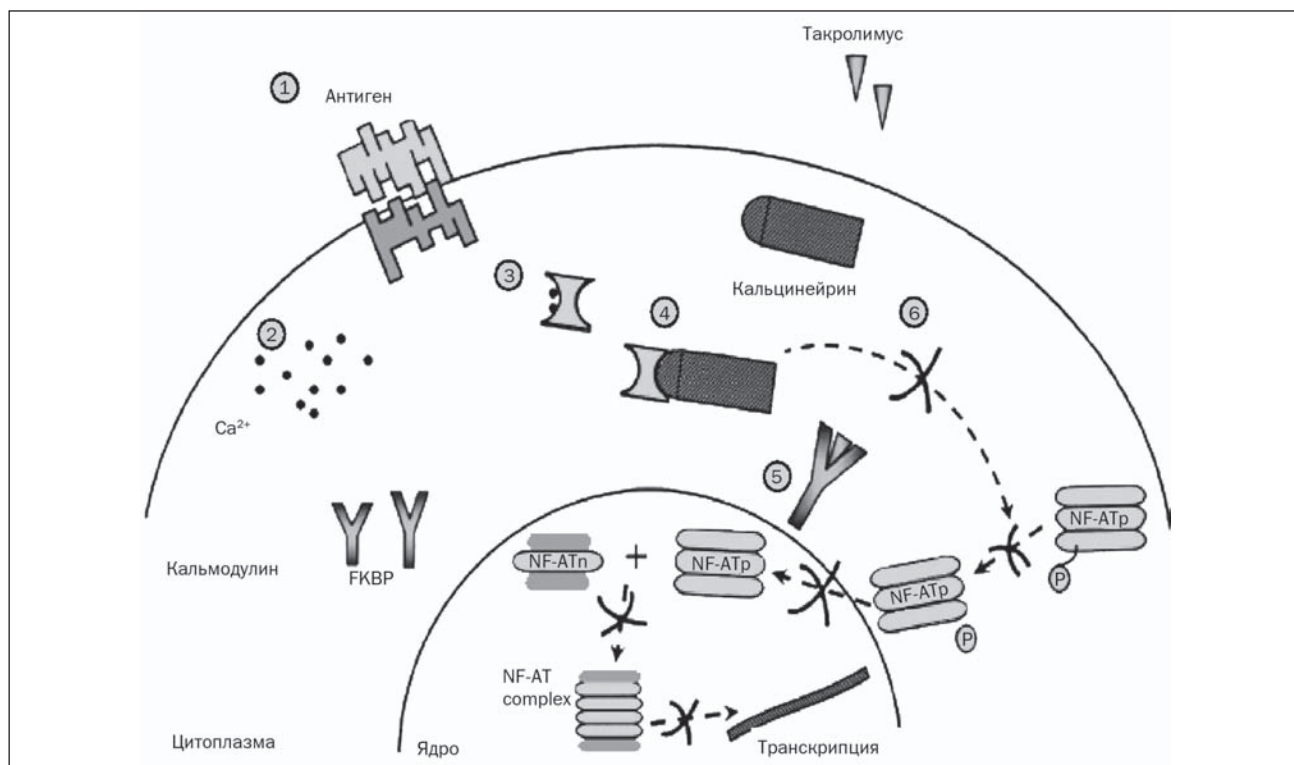


Рисунок 1. Механизм действия такролимуса (1 — связывание антигена; 2 — повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} ; 3 — Ca^{2+} связывается с кальмодулином; 4 — происходит активация кальцинейрина; 5 — такролимус взаимодействует с FK-связывающим белком (FKBP); 6 — предотвращение дефосфорилирования NF-ATp

ском отторжении. Такролимус может применяться перорально или внутривенно. При этом необходим тщательный мониторинг состояния пациента.

Фармакогенотипирование такролимуса

На биодоступность такролимуса существенное влияние оказывает активность изофермента цитохрома P450. Системой цитохрома P450 обозначают группу гемсодержащих изоферментов — CYP, находящихся на мембране гладкого эндоплазматического ретикулума, главным образом в печени и тонкой кишке. Все ЛС можно разделить на три группы по отношению к системе цитохрома P450:

- субстраты (расщепляются с помощью этого фермента);
- ингибиторы (ингибируют этот фермент);
- индукторы (увеличивают активность этого фермента).

CYP-белки — ферменты семейства цитохромов 450. В соответствии с принятой номенклатурой семейство обозначается римскими цифрами, подсемейства — заглавными латинскими буквами, а изоформы — арабскими цифрами.

Например, **CYP2C9** означает следующее:

- CYP — цитохром P450;
- семейство 2;
- подсемейство C;
- изоформа — полипептид 9.

Семейство фермента человека **CYP3A** включает:

- **CYP3A4** (метаболические фенотипы вариabельны. CYP3A4 — один из ключевых ферментов цитохрома P450. Он участвует в метаболизме около 30 % известных ЛС);
- **CYP3A5** (метаболические фенотипы включают нормальные (экстенсивные), медленные и быстрые метаболизаторы);

- **CYP3A7** (экспрессируется в фетальный период);
- **CYP3A43** (нет данных о включении в метаболизм лекарственных средств).

Локализация гена CYP3A — 7q22.1. Экспрессия происходит в печени (30 %) и желудочно-кишечном тракте (70 %).

Такролимус, попавший в системный кровоток, метаболизируется в печени, где CYP 3A5 является основным ферментом, участвующим в его метаболизме.

Скорость метаболизма ЛС в организме человека имеет индивидуальные различия (рис. 2).

Генетический полиморфизм обуславливает вариabельность фармакокинетики у разных людей и определяет следующие главные фенотипы метаболизаторов: медленные, промежуточные, нормальные (экстенсивные) и сверхактивные (быстрые):

- **медленные метаболизаторы** (иногда нулевые) (генотип не содержит активных форм гена, что приводит к дефициту лекарственного метаболизма). Характеризуются сниженной скоростью метаболизма рассматриваемого ЛС. У таких пациентов синтез фермента отсутствует или синтезируется неактивный фермент, в результате чего ЛС накапливается в высоких концентрациях, что приводит к появлению нежелательных побочных реакций. Для медленных метаболизаторов доза ЛС должна быть меньшей;
- **промежуточные метаболизаторы** (генотип, согласующийся с данным фенотипом, содержит только одну активную форму гена, отвечающую за продукцию фермента, что служит причиной снижения способности метаболизировать лекарство). Данной группе индивидуумов требуется назначение дозы ниже средней для достижения оптимального терапевтического ответа;

— **нормальные (экстенсивные) метаболизаторы** (генотип включает в себя две активные формы гена, ответственные за производство метаболизирующего фермента, и, следовательно, обладает полной мощностью превращения ЛС). К этой группе относятся лица с нормальной скоростью метаболизма ЛС (большинство населения). Таким пациентам можно назначать препараты в стандартной дозе;

— **сверхактивные (быстрые) метаболизаторы** (генотип включает в себя три и более активных гена, следствием чего является увеличение метаболического потенциала). Характеризуются повышенной скоростью метаболизма определенных ЛС. Часто встречаются индивиды с копиями функциональных аллелей, что

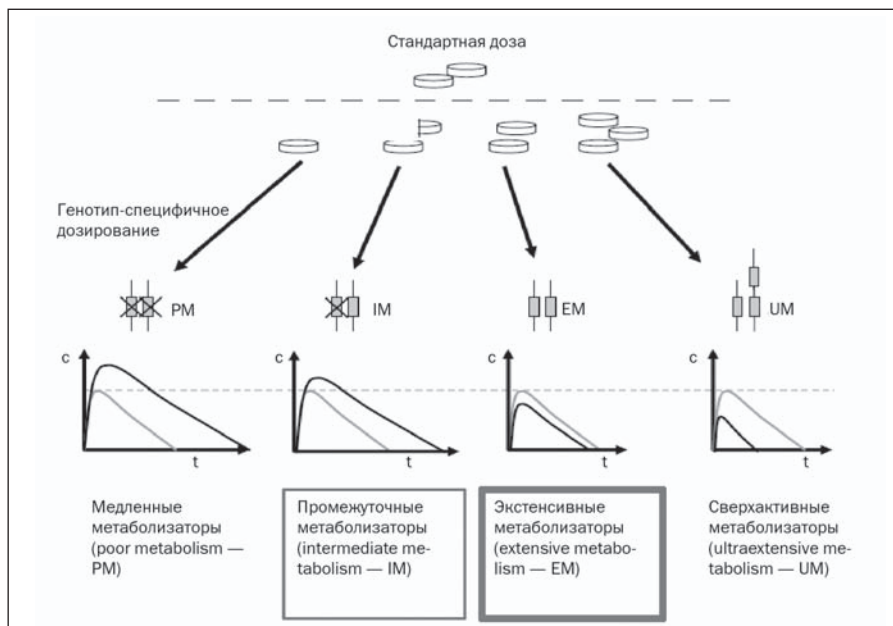


Рисунок 2. Индивидуальные различия в скорости метаболизма лекарственных средств

приводит к повышенному метаболизму лекарства. Быстрый метаболизм ЛС не позволяет при стандартных дозах достичь его терапевтической концентрации в крови, поэтому доза лекарства для быстрых метаболизаторов должна быть выше, чем для нормальных метаболизаторов.

Интерпретация фармакогенотипирования CYP3A5

1. CYP3A5*1/*1 — нормальный (экстенсивный) метаболизатор

Пациенты с данным фенотипом относятся к нормальным метаболизаторам. Этот фенотип также известен как CYP3A5-экспрессор. Для пациентов с этим фенотипом такролимус не должен вводиться одновременно с ингибиторами CYP3A5, так как это связано с повышенным риском токсичности, а также недостаточной эффективностью ЛС. При этом фенотипе для пациентов, принимающих такролимус, могут потребоваться более высокие дозы.

2. CYP3A5*1/*3 — промежуточный метаболизатор

Пациенты с данным фенотипом имеют промежуточный метаболизатор. Для пациентов, принимающих такролимус с этим генотипом, могут потребоваться более высокие дозы.

3. CYP3A5*3/*3 — медленный метаболизатор

Пациенты с этим генотипом — медленные метаболизаторы. Этот генотип также известен как CYP3A5, не экспрессор. Для пациентов с этим фенотипом требуются меньшие дозы.

Результаты многоцентровых исследований [8], в которых были использованы стандартные дозы

такролимуса, показали его трансформацию в организме в зависимости от генотипа CYP3A5 (рис. 3).

Такролимус для иммуносупрессивной терапии в трансплантологии

В настоящее время для дозирования такролимуса с использованием метода фармакогенотипирования предложены следующие рекомендации.

1. В рекомендации для практикующих врачей проф. Д.А. Сычева [9] определены показания к применению фармакогенетического теста для такролимуса. Этим показанием является персонализация дозирования такролимуса для профилактики развития нейротоксичности у пациентов на диализе, а также для пациентов, которым предстоит трансплантация почки или в первый день после трансплантации.

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования при выявлении генотипа:

— CYP3A5*3/*3 — начальная доза такролимуса должна составлять 0,15 мг/кг/сутки;

— CYP3A5*1/*3 — 0,20 мг/кг/сутки;

— CYP3A5*1/*1 — 0,25 мг/кг/сутки.

Генотипирование по CYP3A5 не заменяет применения терапевтического лекарственного мониторинга (определение концентрации такролимуса в плазме крови) [10, 11].

Фармакогенетический подход к выбору режима дозирования такролимуса может увеличить количество пациентов, у которых концентрация такролимуса будет находиться в пределах терапевтического диапазона [12].

2. В Руководстве Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) [13] для пациентов с

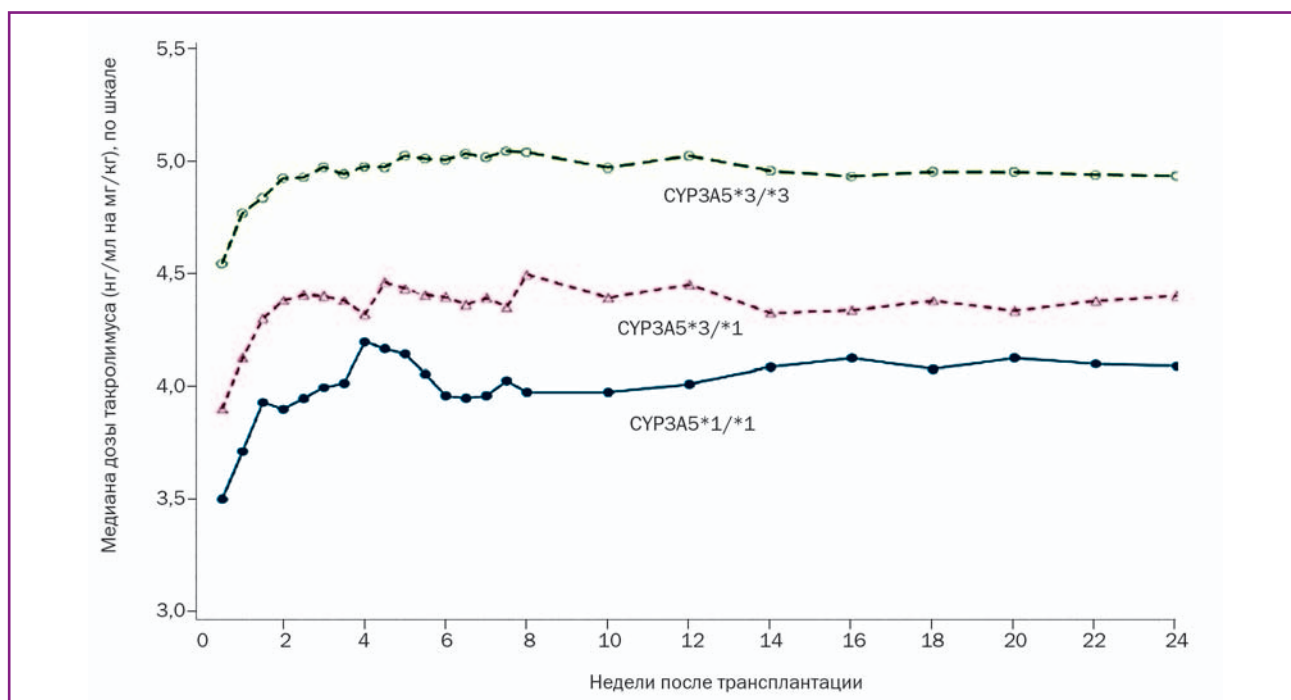


Рисунок 3. Медиана преобразования доза-нормальной концентрации такролимуса в зависимости от генотипа CYP3A5

Таблица 1. Рекомендации CPIC по дозированию такролимуса, основанные на фенотипировании CYP3A5

СУР3А5-фенотип	Варианты фенотипа	Терапевтические рекомендации
Экстенсивный метаболизатор СУР3А5, экспрессор	*1/*1	Увеличить стартовую дозу в 1,5–2 раза. Общая стартовая доза не должна превышать 0,3 мг/кг/день. Использовать терапевтический лекарственный мониторинг
Промежуточный метаболизатор СУР3А5, экспрессор	*1/*3, *1/*6, *1/*7	Увеличить стартовую дозу в 1,5–2 раза. Общая стартовая доза не должна превышать 0,3 мг/кг/день. Использовать терапевтический лекарственный мониторинг
Медленный метаболизатор СУР3А5, не экспрессор	*3/*3, *6/*6, *7/*7, *3/*6, *3/*7, *6/*2	Рекомендуется стандартная стартовая доза. Использовать терапевтический лекарственный мониторинг

экстенсивным или промежуточным метаболизмом рекомендуется увеличить дозу такролимуса для достижения терапевтической концентрации в 1,5–2 раза по сравнению со стандартной, но не превышающую 0,3 мг/кг/день, так как возможен риск возникновения вазоконстрикции, гипертензии и нефротоксичности (табл. 1).

Биологическим материалом для фармакогенетического тестирования такролимуса служит венозная кровь с антикоагулянтом или соскоб буккального эпителия.

Регуляторный статус за рубежом для такролимуса не регламентирован FDA.

2. Ангиотензинпревращающий фермент (полиморфизм гена I/D). Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) осуществляет превращение ангиотензина I в ангиотензин II. Уровень АПФ примерно на 50 % находится под генетическим контролем и, соответственно, зависит от полиморфизма гена АПФ, структура которого была определена в 1988 г. [14]. Ген АПФ, размер которого 22 т.п.н., картирован на 17-й хромосоме, 17-м кластере 17q23 и состоит из 26 экзонов и 25 интронов (рис. 4).

В 1990 г. в 16-м интроне гена АПФ был выявлен инсерционно-делеционный полиморфизм, связанный с наличием (вставка, insertion, I) или отсутствием (выпадение, deletion, D) Alu-повтора 287-й пары нуклеотидных оснований и получивший название I/D-полиморфизма (рис. 5).

I/D-полиморфизм не является структурным, а изменяет экспрессию гена, что приводит к изменению активности АПФ. Это способствует более высокой активности АПФ у лиц с DD-генотипом и,

как следствие, более высокой скорости превращения ангиотензина I в ангиотензин II.

На основании распределения I- и D-аллелей выделяют три генетических варианта полиморфизма (рис. 6): D/D — гомозиготный; I/I — гомозиготный; I/D — гетерозиготный.

Доказано, что D-аллель и DD-генотип являются важными генетическими факторами риска ряда заболеваний. У гомозигот по D-аллели уровень АПФ в среднем в 2 раза выше, чем по I-аллели. У I/D-гетерозигот данный показатель находится в средних границах. Наличие D-аллели ассоциировано с более высоким уровнем (от 14 до 50 %) циркулирующего тканевого АПФ. Генотип DD гена АПФ является фактором, предрасполагающим к развитию хронической почечной недостаточности в исходе ряда заболеваний почек [21, 22]. Установлена ассоциация I/D-полиморфизма гена АПФ с клиническим течением и сохранностью почечных функций у больных с нефротическим синдромом [23]. Показано, что I/D-полиморфизм гена АПФ влияет на прогрессирование гломерулонефрита до стадии хронической почечной недостаточности, при этом темпы прогрессирования наибольшие у гомозигот DD, наименьшие — у гомозигот I/I. Вклад I/D-полиморфизма гена АПФ в прогрессирование заболевания у больных с тубулоинтерстициальными поражениями почек выше, чем у пациентов с гломерулонефритами.

В 70-х годах прошлого века началось изучение воздействия ингибиторов на ангиотензинпревращающий фермент (иАПФ). ИАПФ — это ЛС, препятствующие превращению неактивного АТ I в активный вазоконстриктор АТ II. Общее свойство всех ингибиторов АПФ — влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую и калликреин-кининовую системы регуляции артериального давления. В настоящее время создано около 50 препаратов группы

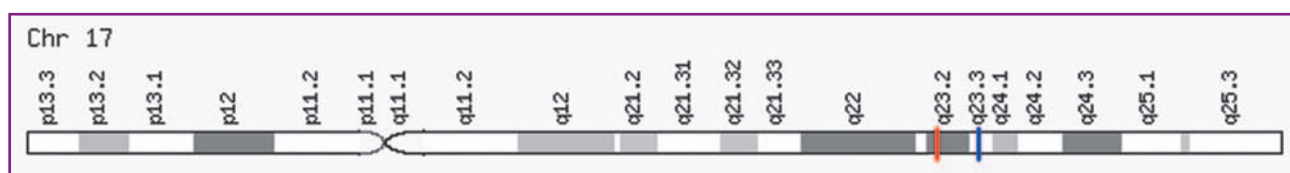


Рисунок 4. Ген ангиотензинпревращающего фермента



Рисунок 5. Инсерционно-делеционный полиморфизм (I/D) в гене АПФ

ингибиторов АПФ, показания к применению которых постоянно расширяются.

Основными почечными фармакологическими эффектами ингибиторов АПФ являются:

- увеличение натрийуреза и диуреза, задержка калия в организме (калийсберегающее действие);
- вазодилатация афферентных (приносящих) и особенно эфферентных (выносящих) артериол почечных клубочков (ренопротекция);
- снижение повышенного гидравлического давления в клубочковых капиллярах за счет преимущественной вазодилатации эфферентных артериол (ренопротекция);
- увеличение кровотока в мозговом слое почек;
- уменьшение размеров пор в клубочковом фильтре в результате сокращения мезангиальных клеток;
- торможение пролиферации и гипертрофии мезангиальных клеток, эпителиальных клеток почечных канальцев и фибробластов (ренопротекция);
- уменьшение синтеза компонентов мезангиального матрикса (ренопротекция);
- торможение миграции моноцитов/макрофагов.

Интерпретация фармакогенотипирования полиморфизма гена АПФ

I/I-аллель — инсерционный полиморфизм в гомозиготной форме;

I/D-аллель — гетерозиготная форма;

D/D-аллель — делеционный полиморфизм в гомозиготной форме.

Частота встречаемости варианта D-полиморфизма в популяции составляет 45–55 %. Преобладающий генотип в популяции — I/D.

Пациентам с заболеванием почек и DD-генотипом необходимо назначать иАПФ в наибольших переносимых дозах, что будет способствовать максимальному снижению протеинурии [15].

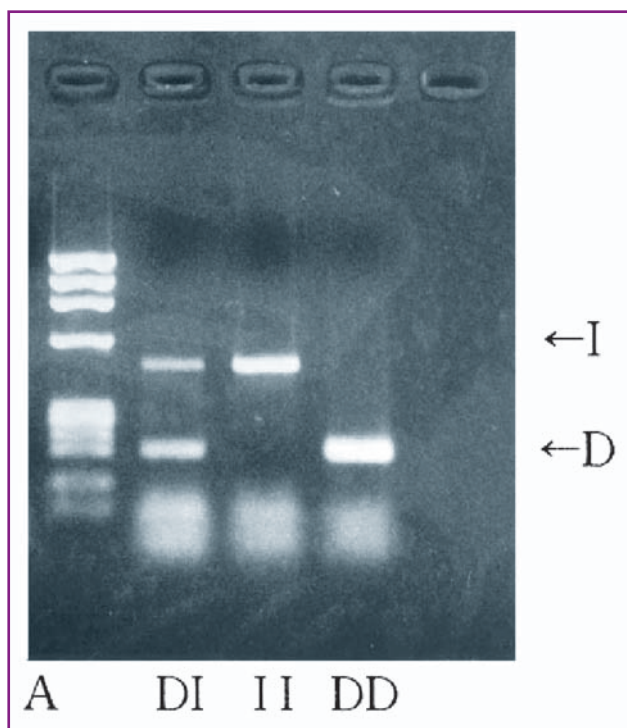


Рисунок 6. Амплификация полиморфного участка гена АПФ с использованием полимеразной цепной реакции. Три генетических варианта полиморфизма (D/D, I/I, I/D)

3. Бета-адреноблокаторы

Бета-адреноблокаторы (БАБ) — группа препаратов, основным свойством которых является способность обратимо блокировать бета-адренергические рецепторы. Эти лекарственные средства используются в практической медицине с начала 60-х годов.

Действие БАБ характеризуется значительной межиндивидуальной вариабельностью [16], поэтому сейчас активно изучается влияние генетических факторов на эффективность и безопасность БАБ. Так, известно, что на фармакокинетику БАБ могут влиять полиморфизмы генов, кодирующих ферменты биотрансформации и транспортеры данных ЛС, тогда как непосредственно на фармакодинамику БАБ могут влиять изменения в генах, отвечающих за синтез молекул-мишеней для этой группы ЛС — β_1 -адренорецепторов.

Особенности фармакокинетики различных БАБ в значительной мере определяются степенью их растворимости в липидах и воде. По этому признаку различают 3 группы БАБ: липофильные, гидрофильные и липофильно-гидрофильные.

Полиморфизм гена CYP2D6

В настоящее время наиболее активно изучается влияние полиморфизма гена CYP2D6 на фармакокинетику и фармакодинамику липофильных и липофильно-гидрофильных БАБ и влияние замен в других генах, кодирующих ферменты биотрансформации (CYP2C9, CYP2C19), а также в генах транс-

портеров. Ген CYP2D6 обладает значительным полиморфизмом [17]. Известно более 80 аллельных вариантов гена CYP2D6, ответственных за фармакодинамику и фармакокинетику ЛС. CYP2D6 — один из ферментов первой фазы детоксикации организма и выведения ксенобиотиков, участвует в метаболизме примерно 20 % лекарственных препаратов.

В ряде исследований было показано, что медленные метаболизаторы по CYP2D6 являются носителями (как гомозиготы, так и гетерозиготы) функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 [18]. Результатом этих вариантов является:

— отсутствие синтеза CYP2D6 (аллельный вариант CYP2D6*5);

— синтез неактивного белка (аллельные варианты CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*6, CYP2D6*7, CYP2D6*8, CYP2D6*11, CYP2D6*12, CYP2D6*14, CYP2D6*15, CYP2D6*19, CYP2D6*20);

— синтез дефектного белка со сниженной активностью (варианты CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*17, CYP2D6*18, CYP2D6*36).

Около 95 % всех медленных метаболизаторов по CYP2D6 являются носителями вариантов CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5. Остальные варианты встречаются гораздо реже [19].

Исследование полиморфизма гена CYP2D6 позволяет выявить лиц со сниженной активностью CYP2D6. Для лиц со сниженной активностью CYP2D6 требуется подбор индивидуальных, более низких доз препаратов, так как применение стандартной дозировки может приводить к избыточному накоплению препарата в организме и развитию побочных явлений. Рекомендуется проводить анализ следующих аллельных вариантов гена CYP2D6 (табл. 2).

Препараты, метаболизируемые CYP2D6, имеют низкий терапевтический индекс, т.е. разница между дозой, необходимой для достижения лечебного эффекта, и токсической дозой невелика. В такой ситуации индивидуальные отклонения в метаболизме лекарств могут сыграть драматическую роль: повышение концентрации препарата до токсического уровня либо ее снижение до потери эффективности. Поэтому наличие в генотипе аллелей, снижающих активность фермента CYP2D6,

увеличивает риск развития нежелательных побочных явлений.

У пациентов с поражением почек БАБ способны блокировать секрецию ренина, которая, как правило, повышена у пациентов с поражением почек [20].

Сейчас наблюдается реальная перспектива индивидуализированного подхода к назначению БАБ и выбору их режима дозирования на основе генотипа пациента, что, безусловно, должно повысить эффективность и безопасность проводимой терапии.

4. Блокаторы кальциевых каналов

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) — это гетерогенная группа ЛС, имеющих одинаковый механизм действия, но различающихся по ряду свойств, в т.ч. по фармакокинетики, тканевой селективности и др.

Кальциевые каналы — это трансмембранные белки сложного строения, состоящие из нескольких субъединиц (рис. 7).

Через эти каналы поступают также ионы натрия, бария и водорода. Различают потенциалзависимые и рецепторзависимые кальциевые каналы. Через потенциалзависимые каналы ионы Ca^{2+} проходят сквозь мембрану, как только ее потенциал снижается менее определенного критического уровня. Во втором случае поток ионов кальция через мембраны регулируется специфическими агонистами (ацетилхолин, катехоламины, серотонин, гистамин и др.) при их взаимодействии с рецепторами клетки.

В настоящее время выделяют несколько типов кальциевых каналов (L, T, N, P, Q, R), обладающих разными свойствами (в т.ч. проводимость, длительность открытия) и имеющих разную тканевую локализацию. Существует много классификаций БКК — в зависимости от химического строения, тканевой специфичности, продолжительности действия и др.

Основной механизм действия БКК заключается в том, что они тормозят проникновение ионов кальция из экстрацеллюлярного пространства в клетки.

Фармакологическая активность БКК — влияние на сократимость миокарда, тонус сосудов и сосудистое сопротивление, функцию бронхов, органов

Таблица 2. Анализ аллельных вариантов гена CYP2D6

Полиморфизм	Аллельный вариант
c.1846G > A	CYP2D6*4
c.2549delA	CYP2D6*3
c.100C > T	CYP2D6*10
c.2988G > A	CYP2D6*41
c.1707delT	CYP2D6*6
c.2615_2617 delAAG	CYP2D6*9
c.1846G > A	CYP2D6*4

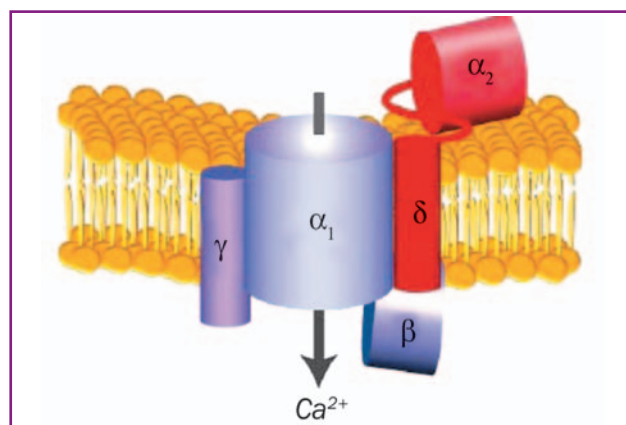


Рисунок 7. Схема строения кальциевого канала

желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей.

Нефропротективный эффект

Нефропротективный эффект обусловлен устранением вазоконстрикции почечных сосудов и повышением почечного кровотока. Кроме того, БКК увеличивают скорость клубочковой фильтрации, натрийурез, дополняющий гипотензивное действие. Эффекты БКК в отношении почечной гемодинамики в значительной степени связаны с влиянием на ауторегуляцию гломерулярного кровотока, поддерживаемого двумя основными механизмами. Один из них — сокращение афферентной артериолы в ответ на увеличение внутригломерулярного давления за счет активируемой растяжением деполяризации мембран гладкомышечных клеток и входа Ca^{2+} . Другой механизм более сложный и определяется канальцево-клубочковой обратной связью — сигналом об изменении состава канальцевой жидкости передается на афферентный сосуд и приводит к активации потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов. Такая система ауторегуляции почечной гемодинамики позволяет почке поддерживать скорость клубочковой фильтрации в широких пределах колебаний системного артериального давления и регулировать перенос системного артериального давления на капилляры клубочка.

Наибольший интерес с фармакогенетической точки зрения представляет полиморфизм гена MDR1

(Multidrug resistance 1), который локализован на хромосоме 7 (локус 7q21.1) и кодирует гликопротеин Р.

Гликопротеин Р представляет собой АТФ-зависимый насос, локализующийся на цитоплазматических мембранах различных клеток и осуществляющий выброс во внеклеточное пространство различных ксенобиотиков (рис. 8).

Доказано, что полиморфизм С3435Т (rs1045642) в 26-м экзоне оказывает влияние на экспрессию гликопротеина Р, который имеет градиентный характер: для С3435С-гомозигот характерным является высокий, для Т3435Т-гомозигот — низкий, а для гетерозигот С3435Т — промежуточный уровень экспрессии гликопротеина Р (рис. 9).

Этот фермент контролирует выброс различных ксенобиотиков из клетки, препятствует всасыванию лекарственных средств из кишечника. Субстратами гликопротеина Р являются сердечные гликозиды, блокаторы медленных кальциевых каналов, статины, макролиды, цитостатики, противовирусные препараты.

Показано, что у лиц с ТТ-фенотипом снижается экспрессия гена MDR1 в почках, что приводит к снижению содержания гликопротеина Р и более полному всасыванию и замедленному выведению его субстратов. В результате концентрация последних повышается [24]. Наиболее значимой мутацией гена MDR1 является С3435Т. Замена цитозина на тимин в 26-м экзоне ведет к серьезному нарушению функции гликопротеина Р, что может быть причиной тяжелой интоксикации в случае применения многих лекарств.

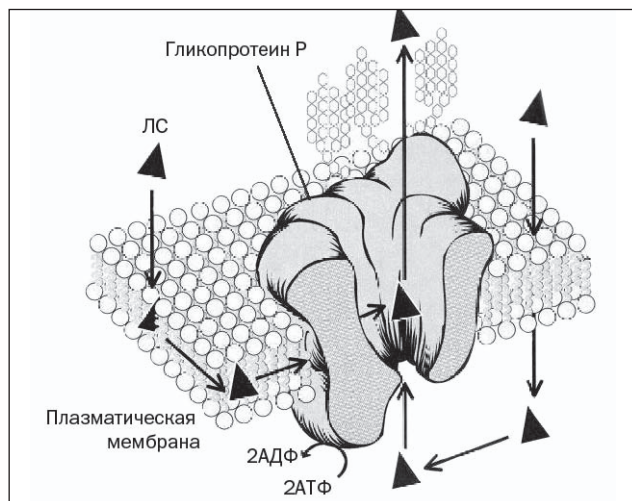


Рисунок 8. Механизм действия гликопротеина Р

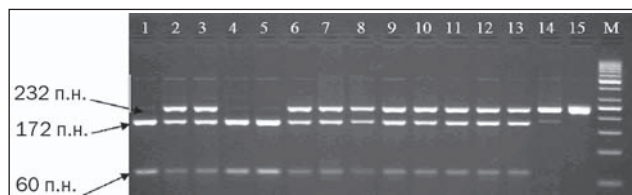


Рисунок 9. Электрофореграмма продуктов гена MDR1 в агарозном геле (1, 4, 5 — генотип С3435С; 2, 3, 6–13 — генотип С3435Т; 14 — генотип Т3435Т; 15 — ампликон; М — ДНК-маркер 100–1500 п.н.)

5. Диуретики

Диуретики достаточно широко используются в качестве ЛС при лечении артериальной гипертензии, в том числе сопутствующей почечной недостаточности.

Диуретики снижают артериальное давление за счет уменьшения реабсорбции натрия и воды, а при длительном использовании — и сосудистого сопротивления.

WNK1 (лизиндецифитарная протеинкиназа)

Различный ответ пациентов на применение тиазидного диуретика гидрохлортиазида ассоциируют с полиморфизмом генов, регулирующих транспорт натрия в почках. Лизиндецифитарная протеинкиназа (WNK) регулирует совместный тиазидчувствительный натрий-хлоридный транспорт в дистальном нефроне. Мутации в 2 видах генов этого семейства — WNK1 и WNK4 приводят к синдрому Гордона — семейной гиперкалиемической гипертензии [25]. Для трех однонуклеотидных полиморфизмов генов в WNK1-гене (rs2107614, rs1159744, rs2277869) показана существенная ассоциация между снижением артериального давления и приемом гидрохлортиазида.

Заключение

Таким образом, развитие фармакогенетики имеет значение не только для лечения известными препаратами, но и для создания новых. В будущем доля фармакогенетики в клинических испытаниях будет неуклонно

расти. Некоторые ученые считают, что через несколько лет фармакогенетические тесты, проводимые перед включением препарата в программу клинических испытаний или его назначением, станут обычным делом. В настоящее время у врачей имеется ложное представление о фармакогенетическом тестировании как об очень сложном, дорогом и недоступном методе. Фармакогенетическое тестирование основано на рутинной полимеразной цепной реакции. При этом у пациента нужно забрать из вены всего лишь 1 мл крови в вакуумную пробирку с антикоагулянтом или сделать буккальный соскоб со внутренней поверхности щеки.

Образование молекул каждого конкретного белка определяется работой определенного гена, т.е. участка ДНК, занимающего свое место (локус) в хромосоме. Однако, как показывают исследования, экспрессия белков может быть ослаблена у больных злокачественными заболеваниями, а также во время тяжелых инфекций. Тем не менее теоретически возможно предположить, что фенотип метаболитора не должен изменяться в течение жизни. В будущем для исследователей в области фармакогенетики было бы важно провести научные исследования активности метаболиторов в зависимости от возраста (как это установлено для всех клинических тестов) и некоторых заболеваний.

Преимущества фармакогенетического тестирования:

— тест не требует приема ЛС-маркеров, т.е. может прогнозировать фармакологический ответ до приема ЛС;

— необходим однократный забор крови или другого биологического материала (соскоб со внутренней поверхности щеки) в любое время;

— тест не требует определения в нескольких временных точках;

— результаты не изменяются во времени в течение всей жизни, что создает перспективу для создания так называемого «фармакогенетического паспорта» пациента;

— тесты оценивают только генетический компонент, влияющий на фармакологический ответ;

— тесты относительно недороги (требуется оборудование только для выполнения полимеразной цепной реакции).

В Украине фармакогенотипирование возможно проводить в некоторых частных медицинских лабораториях, где будет произведен забор биологического материала, который направят в лабораторию Германии для непосредственного исследования (время проведения теста — 7–10 дней).

Список литературы

- Innocenti F. *Pharmacogenomics: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology)* // Humana Press. — 2005. — 224 p.
- Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling // www.fda.gov/drugs/scienceresearch, Update 05/20/2015.
- Kino T., Hatanaka H., Hashimoto H. et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics // *J. Antibiot.* — 1987. — 40. — 1249-55.

- Kino T., Hatanaka H., Miyata S. et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro // *J. Antibiot.* — 1987. — 40. — 1256-1265.

- Gupta A.K., Adamiak A., Chow M. Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses // *J. EADV.* — 2002. — 16. — 100-114.

- Magee C.C., Denton M.D., Milford E.L. Immunosuppressive agents in organ transplantation // *Hosp. Med.* — 1999. — 60. — 364-369.

- Iwata H., Nagano T., Toyooka K. et al. Suppression of allograft responses by combining alloantigen-specific i.v. pre-sensitization with suboptimal doses of rapamycin // *Int. Immunol.* — 1994. — 6. — 93-99.

- Pamala A. Jacobson, William S. Oetting, Ann M. Brearley, Robert Leduc, Weihau Guan, David Schladt, Arthur J. Matas, Vishal Lamba, Bruce A. Julian, Rosalyn B. Mannon, and Ajay Israni. Novel Polymorphisms Associated With Tacrolimus Trough Concentrations: Results From a Multicenter Kidney Transplant Consortium for DeKAF Investigators Transplantation.

- Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов. Рекомендация для практикующих врачей. — М., 2011. — С. 89.

- Table of Valid Genomic Biomarkers in the Context of Approved Drug Labels // <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchArea>

- Bequemont L., Alfievic A., Amstutz U., Brauch H., Jacqz78 Aigrain E., Laurent-Puig P., Molina M.A., Niemi M., Schwab M., Somogyi A.A., Thervet E., Maitland-van der Zee A.H., van Kuilenburg A.B., van Schaik R.H., Verstuyft C., Wadelius M., Daly A.K. Pharmacogenomics. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. — 2010 Jan. — 12(1). — 113-24.

- Passey C., Birnbaum A.K., Brundage R.C., Oetting W.S., Israni A.K., Jacobson P.A. Dosing Equation for Tacrolimus Using Genetic Variants and Clinical Factors // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2011 Jun 14.

- Birdwell K.A., Decker B., Barbarino J.M., Peterson J.F., Stein C.M., Sadee W., Wang D., Vinks A.A., He Y., Swen J.J., Leeder J.S., van Schaik R.H.N., Thummel K.E., Klein T.E., Caudle K.E. and MacPhee I.A.M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing.

- Бойцов С.А., Кириченко П.Ю., Кузнецов А.Е. и др. Исследование I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента и А/С полиморфизма гена рецепторов I типа ангиотензина II у больных с хронической сердечной недостаточностью различных функциональных классов, развившейся на фоне ИБС // *Сердечная недостаточность.* — 2006. — Т. 4, № 2. — С. 98-102.

- Кукес В.Г., Сулеманов С.Ш., Сычев Д.А. I/D полиморфизм ангиотензин-превращающего фермента: фармакологические аспекты // *Дальневосточный медицинский журнал.* — 2006. — № 2. — С.107-110.

- Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ЗАО «Издательство БИНОМ»; СПб.: Невский диалект, 2002. — 926 с.

- Metabolic Drug Interactions / Editors Levy R.H., Thummel K.E., Trager W.F., Hansten P.D., Eichelbaum M. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. — 793 p.

- Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. — М.: Реафарм, 2004. — С. 18-27, 40-47.

- Saxena R., Shaw G.L., Relling M.V. et al. Identification of a new variant CYP2D6 allele with a single base deletion in exon 3 and its association with the poor metabolizer phenotype // *Hum. Mol. Genet.* — 1994. — 3(6). — 923-926.

- National Kidney Foundation. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification and stratification. Executive summary. — New York: K/DOQI Learning System (KLS)™, 2002. — 94 p.

- Al-Eisa A. Angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in idiopathic nephrotic syndrome in Kuwaiti Arab children / A. Al-Eisa, M.Z. Haider // *Strivastva Scand. J. Urol. Nephrol.* — 2001. — Vol. 35. — P. 239-242.

- Oktem F. et al. ACE I/D gene polymorphism in primary FSGS and steroid-sensitive nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* — 2004. — Vol. 19. — P. 384-389.

- Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and the outcome of focal segmental glomerulosclerosis in children / Y. Frishberg et al. // *Kidney Int.* — 1998. — Vol. 54, № 6. — P. 1843-1849.

- Siegmund M., Brinkman U., Schaflefer E. et al. Association of the P-glycoprotein transporter MDR1 (C3435T) polymorphism with the susceptibility to renal epithelial tumors // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — 13(7). — 1847-1854.

- Brugts J.J., Boersma E., Simoons M.L. Tailored therapy of ACE inhibitors in stable coronary artery disease: pharmacogenetic profiling of treatment benefit // *Pharmacogenomics.* — 2010. — 11(8). — 1115-26 [Review].

Получено 24.01.16 ■

СИМПОЗІУМ № 210 «ФАРМАКОГЕНЕТИКА ТА ДОЗУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ В НЕФРОЛОГІЇ. ТАКРОЛІМУС»

Проводять: кафедра нефрології і нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика,
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького.
Рекомендовано: нефрологам, сімейним лікарям, терапевтам.

Шановні колеги!

Для того щоб правильно відповісти на нижченаведені запитання, уважно ознайомтеся з матеріалами «Применение фармакогенотипирования и дозирование некоторых препаратов в урологии и нефрологии» (А.А. Мельник) та «Керівництва консорціуму з впровадження клінічної фармакогенетики (СРІС) для генотипу СYP3A5 та дозування такролімусу», що надруковані на с. 96 та с. 57 цього номера журналу.

Питання до симпозіуму № 210 «Фармакогенетика та дозування препаратів в нефрології. Такролімус»

1. Більшість медикаментів метаболізуються за рахунок:

- А. Одного ензиму.
- Б. Двох основних ензимів.
- В. Трьох основних ензимів СYP 450 (1, 2, 3).
- Г. Різних ензимів відповідно до молекули.
- Д. Усі відповіді неправильні.

2. Процес деградації медикаментів може перебігати:

- А. Повільно, у середньому темпі, швидко, дуже швидко.
- Б. Завжди повільно.
- В. Завжди в середньому темпі.
- Г. Завжди швидко.
- Д. Усі відповіді неправильні.

3. Відповідно до темпу метаболізму люди поділяються на метаболізаторів:

- А. Повільних.
- Б. Середніх.
- В. Швидких.
- Г. Дуже швидких.
- Д. Усі відповіді правильні.

4. Дози медикаментів, що пропонуються у фармакології як терапевтичні, призначають залежно від того, чи є пацієнт:

- А. Середнім/швидким метаболізатором.
- Б. Повільним метаболізатором.
- В. Швидким метаболізатором.
- Г. Дуже швидким метаболізатором.
- Д. Усі відповіді неправильні.

5. Повільні метаболізатори потребують прийому ліків у дозах:

- А. Верхнього терапевтичного інтервалу.
- Б. Середнього терапевтичного інтервалу.
- В. Нижнього терапевтичного інтервалу.
- Г. Усі відповіді неправильні.
- Д. Усі відповіді правильні.

6. Швидкі/дуже швидкі метаболізатори потребують прийому ліків у дозах:

- А. Верхнього терапевтичного інтервалу.
- Б. Нижнього терапевтичного інтервалу.
- В. Середнього терапевтичного інтервалу.
- Г. Усі відповіді неправильні.
- Д. Усі відповіді правильні.

7. Ензими розподіляються на такі:

А. Першої фази, що викликають окислення, відновлення і гідроліз.

Б. Другої фази, що викликають кон'югацію та формування транспортної групи.

В. Третьої фази, що доводять молекулу до ядра.

Г. Перші дві відповіді правильні.

Д. Жодна відповідь не є правильною.

8. Ензим першої фази CYP 2D6 метаболізує:

А. 25 % ліків.

Б. 50 % ліків.

В. 75 % ліків.

Г. 100 % ліків.

Д. Усі відповіді неправильні.

9. У Європі повільні метаболізатори CYP 2D6 становлять:

А. 10 %.

Б. 25 %.

В. 50 %.

Г. 75 %.

Д. 100 %.

10. Ензим першої фази CYP 2D6 метаболізує:

А. Діуретики.

Б. Трициклічні антидепресанти, бета-блокатори, антиаритмічні препарати та тамоксифен.

В. Антибіотики.

Г. Усі відповіді правильні.

Д. Усі відповіді неправильні.

11. Основні алелі CYP 2D6:

А. 1–3.

Б. 3–8.

В. 8–12.

Г. 12–70.

Д. 1–70.

12. У Європі повільні метаболізатори CYP 2C9 становлять:

А. 10 %.

Б. 25 %.

В. 50 %.

Г. 75 %.

Д. 100 %.

13. Ензим CYP 2C9 метаболізує:

А. Нестероїдні протизапальні засоби, БРА, більшість пероральних антидіабетичних препаратів.

Б. Діуретики.

В. Антибіотики.

Г. Усі відповіді правильні.

Д. Усі відповіді неправильні.

14. Основні алелі CYP 2C9:

А. 0–1.

Б. 2–3.

В. 3–5.

Г. 3–70.

Д. 1–70.

Е. CYP 2C19.

15. У Європі повільні метаболізатори CYP 2C19 становлять:

А. 3 %.

Б. 25 %.

В. 50 %.

Г. 75 %.

Д. 100 %.

16. Ензим CYP 2C19 метаболізує:

А. Діуретики.

Б. Антибіотики.

В. Омепразол, діазепам, клопідогрель.

Г. Усі відповіді правильні.

Д. Усі відповіді неправильні.

17. Ензим CYP 1A2:

А. Потенціюється броколі й ніотином, майже завжди характеризує швидкий метаболізм.

Б. Майже завжди характеризує повільний метаболізм.

В. Не існує в людини.

Г. Існує у 25 % людей.

Д. Усі відповіді неправильні.

18. Гомозигота C/C CYP 1A2 наявна в 9 % людей у Європі та може провокувати серцеві ускладнення при надмірному вживанні:

А. Кави.

Б. Аспірину.

В. Риби.

Г. Фруктів.

Д. Усі відповіді неправильні.

19. Ген SLCO1B1 відповідає за білковопов'язаний транспорт препаратів у гепатоцити, зокрема:

А. ІАПФ.

Б. Аспірину.

В. Клопідогрелю.

Г. Статинів.

Д. Усі відповіді неправильні.

20. СС- і СТ-варіанти SLCO1B1 підвищують ризик міопатії при призначенні статинів:

А. Не підвищують ризик.

Б. У 5 разів.

В. У 17 та 4,5 раза відповідно.

Г. У 100 разів.

Д. Усі відповіді неправильні.

21. У Європі носії СТ і СС становлять:

А. 25 %.

Б. 32 і 1 % відповідно.

В. 50 %.

Г. 75 %.

Д. Усі відповіді неправильні.

22. GG (11 %) и GT (48 %) генотипи NOS1AP збільшують кардіоваскулярний ризик при застосуванні ліків, що пролонгують Q-T провідність, і тому потребують інтенсивного відновлення електролітів:

- А. При фізичних навантаженнях і діареї.
- Б. У будь-яких ситуаціях.
- В. При застосуванні аспірину.
- Г. Усі відповіді правильні.
- Д. Усі відповіді неправильні.

23. За метаболізм такролімусу відповідає ензим:

- А. CYP2.
- Б. CYP1.
- В. NGAL.
- Г. CYP 3A5.
- Д. SMOG.

24. Швидким метаболізатором такролімусу CYP 3A5 є:

- А. *1/*1.
- Б. *2/*2.
- В. *3/*3.
- Г. *4/*4.
- Д. Усі відповіді правильні.

25. Повільним метаболізатором такролімусу CYP 3A5 є:

- А. *1/*1.
- Б. *2/*2.
- В. *1/*3.
- Г. *1/*4.
- Д. *3/*3, *6/*6, *7/*7, *3/*6, *3/*7, *6/*7.

26. Для реципієнта ниркового трансплантата за наявності генотипу швидкого/середнього метаболізатора (із подальшим контролем):

- А. Не рекомендовано підвищення дози такролімусу.
- Б. Рекомендоване підвищення початкової дози такролімусу в 1,5–2 рази від рекомендованої початкової.
- В. Рекомендоване підвищення дози такролімусу в 5–8 разів від рекомендованої початкової.
- Г. Рекомендоване зменшення дози такролімусу в 1,5–2 рази від рекомендованої початкової.
- Д. Усі відповіді неправильні.

27. Для реципієнта ниркового трансплантата за наявності генотипу швидкого/середнього метаболізатора (із подальшим контролем):

- А. Загальна початкова доза не повинна перевищувати 0,1 мг/кг/день.
- Б. Загальна початкова доза не повинна перевищувати 0,3 мг/кг/день.
- В. Загальна початкова доза не повинна перевищувати 0,8 мг/кг/день.
- Г. Загальна початкова доза не повинна перевищувати 3,0 мг/кг/день.
- Д. Усі відповіді неправильні.

28. Для реципієнта ниркового трансплантата за наявності генотипу повільного метаболізатора рекомендоване (із подальшим контролем):

- А. Застосування початкової стандартної дози такролімусу.
- Б. Підвищення дози такролімусу в 3–4 рази від рекомендованої початкової.
- В. Підвищення дози такролімусу в 5–8 разів від рекомендованої початкової.
- Г. Зменшення дози такролімусу в 1,5–2 рази від рекомендованої початкової.
- Д. Усі відповіді неправильні.

29. Для реципієнтів ниркового трансплантата дитячого та підліткового віку з принаймні однією алеллю CYP 3A5*1 рекомендоване:

- А. Зниження дози такролімусу в 1,5–2 рази від рекомендованої з подальшим контролем її концентрації в сироватці крові.
- Б. Підвищення дози такролімусу в 1,5–2 рази від рекомендованої з подальшим контролем її концентрації в сироватці крові.
- В. Підвищення дози такролімусу у 2,5–4 рази від рекомендованої з подальшим контролем її концентрації в сироватці крові.
- Г. Підвищення дози такролімусу в 5,5–7 разів від рекомендованої з подальшим контролем її концентрації в сироватці крові.
- Д. Усі відповіді неправильні.