

УДК 615.01-616.61



МЕЛЬНИК А.А., руководитель проекта
Специализированный медицинский центр «Оптим-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-

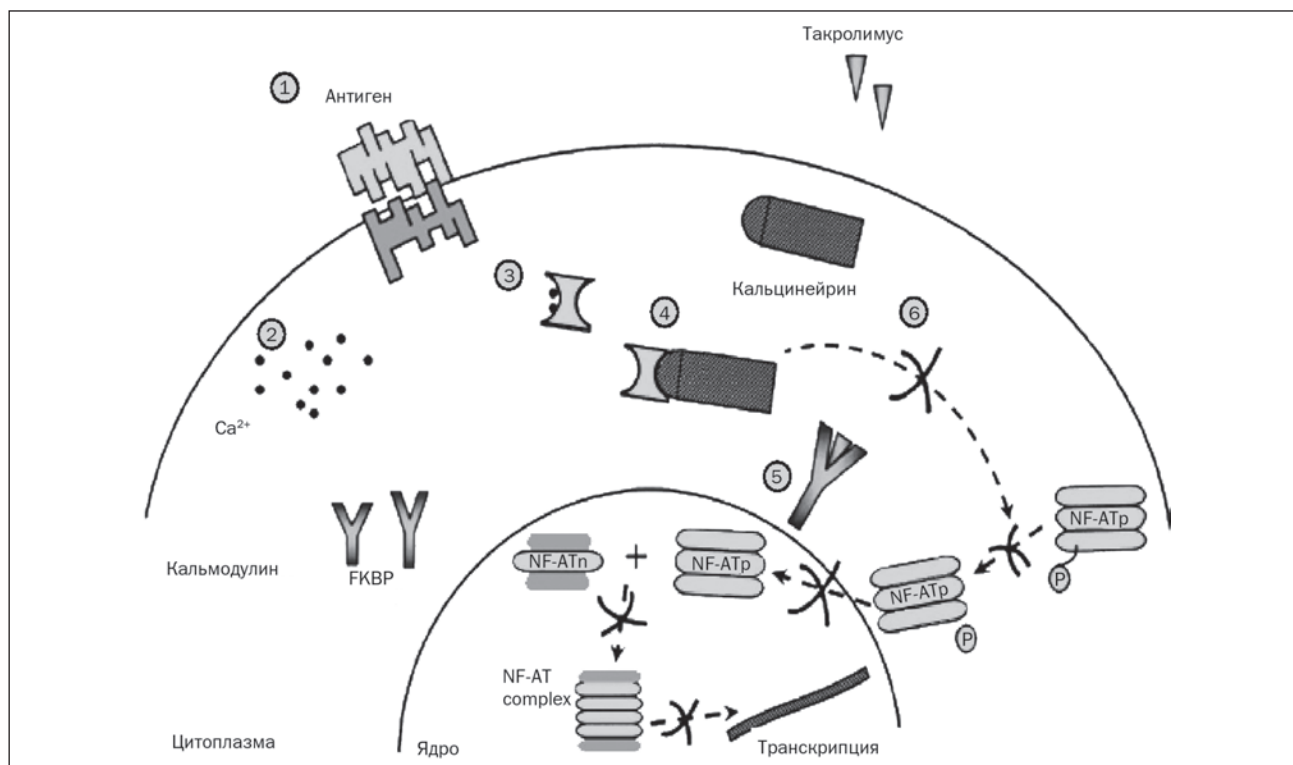


Рисунок 1. Механизм действия такролимуса (1 — связывание антигена; 2 — повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} ; 3 — Ca^{2+} связывается с кальмодулином; 4 — происходит активация кальцинейрина; 5 — такролимус взаимодействует с FK-связывающим белком (FKBP); 6 — предотвращение дефосфорилирования NF-ATp)

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 вариабельны. 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 вариабельность 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

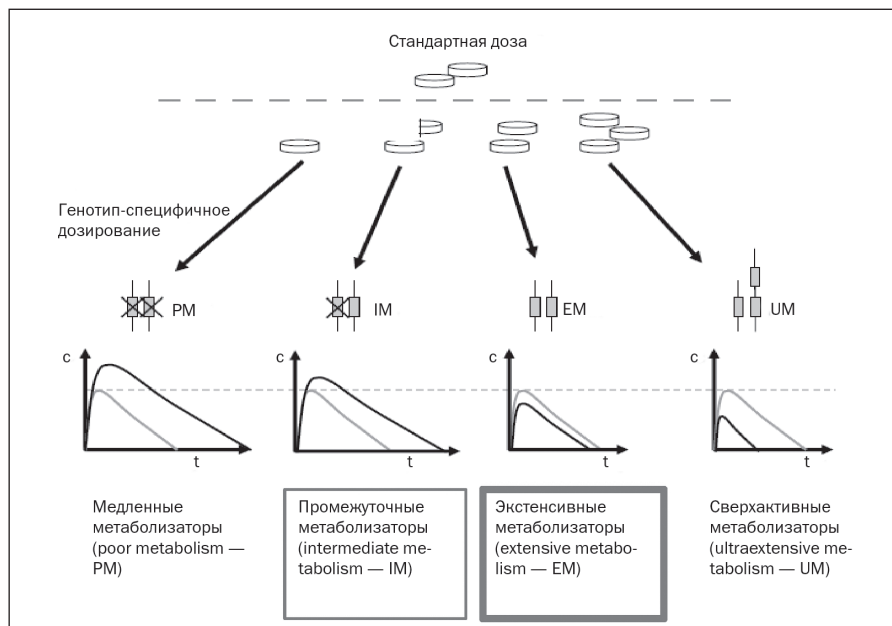


Рисунок 2. Индивидуальные различия в скорости метаболизма лекарственных средств

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

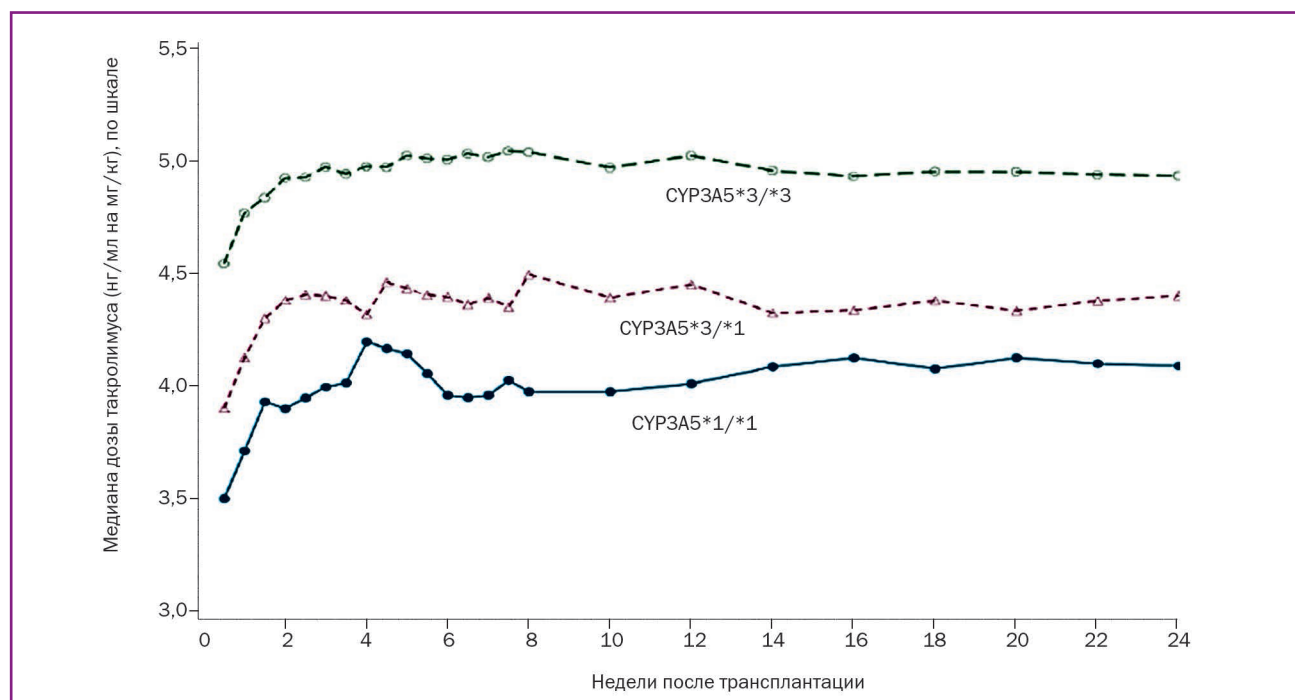


Рисунок 3. Медиана преобразования доза-нормальной концентрации такролимуса в зависимости от генотипа CYP3A5

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

CYP3A5-фенотип	Варианты фенотипа	Терапевтические рекомендации
Экстенсивный метаболизатор CYP3A5, 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 CYP3A5, 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 CYP3A5, 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

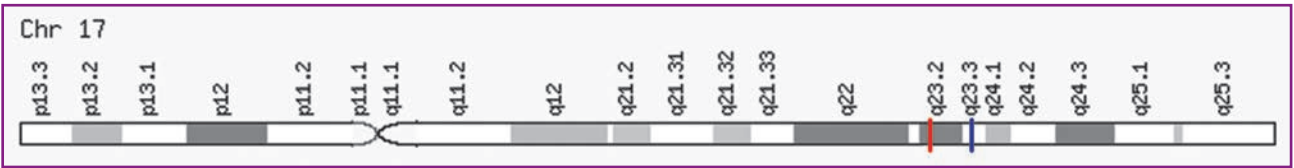


Рисунок 4. Ген ангиотензинпревращающего фермента

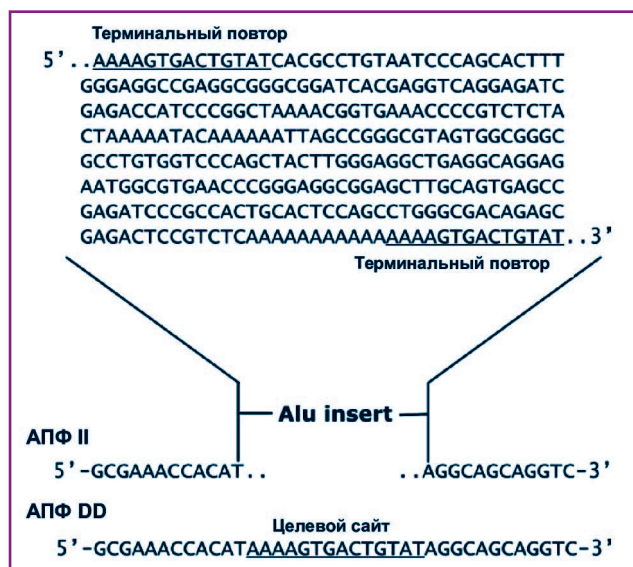


Рисунок 5. Инсерционно-делеционный полиморфизм (I/D) в гене АПФ

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].

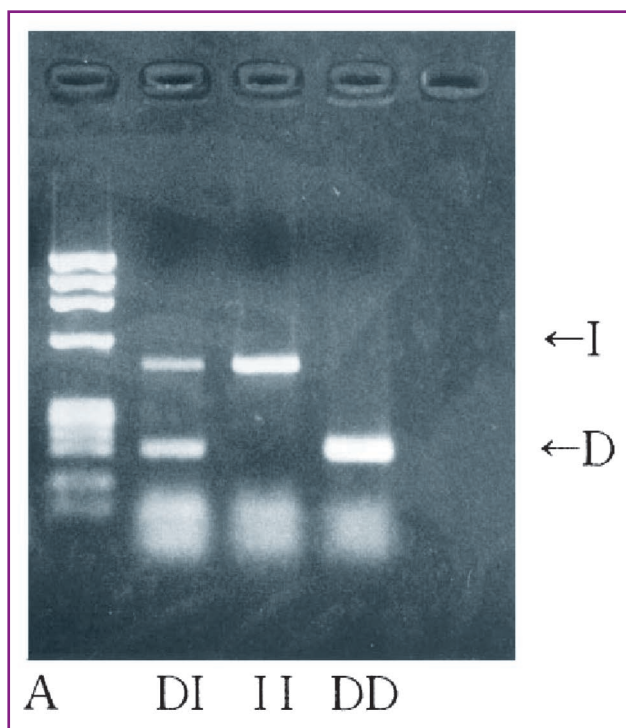


Рисунок 6. Амплификация полиморфного участка гена АПФ с использованием полимеразной цепной реакции. Три генетических варианта полиморфизма (D/D, I/I, I/D)

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 Ca²⁺ 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

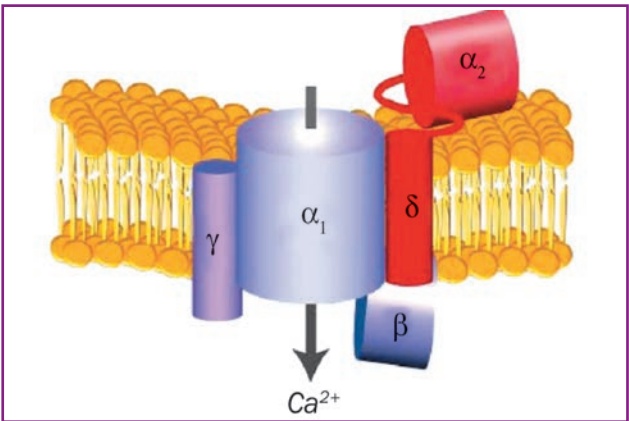


Рисунок 7. Схема строения кальциевого канала

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.

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

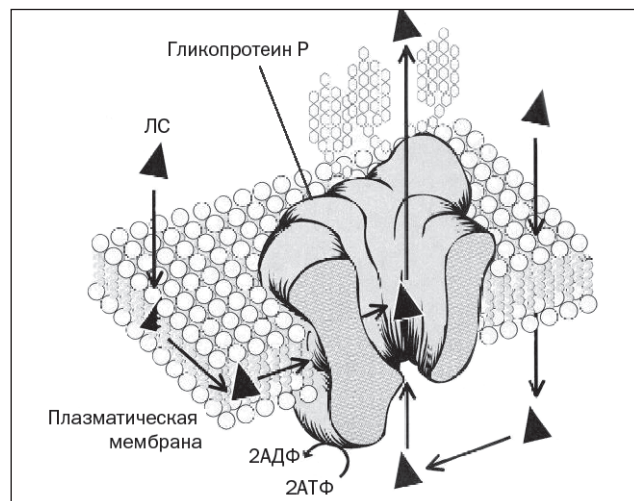


Рисунок 8. Механизм действия гликопротеина Р

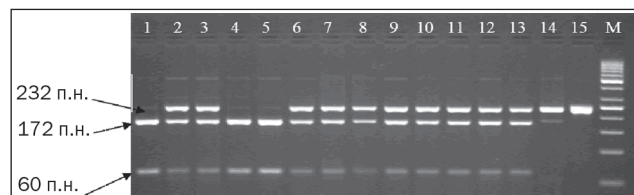


Рисунок 9. Электрофореграмма продуктов гена MDR1 в агарозном геле (1, 4, 5 — генотип С3435С; 2, 3, 6–13 — генотип С3435Т; 14 — генотип Т3435Т; 15 — ампликон; М — ДНК-маркер 100–1500 п.н.)

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

1. Innocenti F. Pharmacogenomics: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology) // Humana Press. — 2005. — 224 p.
2. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling // www.fda.gov/drugs/scienceresearch, Update 05/20/2015.
3. 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.

4. 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.
5. Gupta A.K., Adamiak A., Chow M. Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses // JEADV. — 2002. — 16. — 100-114.
6. Magee C.C., Denton M.D., Milford E.L. Immunosuppressive agents in organ transplantation // Hosp. Med. — 1999. — 60. — 364-369.
7. 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.
8. Pamela 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.
9. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов. Рекомендация для практикующих врачей. — М., 2011. — С. 89.
10. Table of Valid Genomic Biomarkers in the Context of Approved Drug Labels // <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchArea>
11. Becquemont L., Alfrevic 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Кулес В.Г., Сулеманов С.Ш., Сычев Д.А. I/D полиморфизм ангиотензин-превращающего фермента: фармакологические аспекты // Дальневосточный медицинский журнал. — 2006. — № 2. — С. 107-110.
16. 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.
17. 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.
18. Кулес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинко-фармакологические аспекты. — М.: Реафарм, 2004. — С. 18-27, 40-47.
19. 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.
20. National Kidney Foundation. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification and stratification. Executive summary. — New York: K/DOQI Learning System (KLS)TM, 2002. — 94 p.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Brugs 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