



Сычев Дмитрий Алексеевич

Фармакогенетическое тестирование:

клиническая интерпретация
результатов

Рекомендации для практикующих врачей

Москва 2011



Автор:

Сычев Дмитрий Алексеевич - доктор медицинских наук, лауреат Премии Правительства РФ в области науки и техники, лауреат премии РАМН им. Н.П. Кравкова за лучшую работу по фармакологии и токсикологии, консул от России в Европейской ассоциации клинических фармакологов и фармакотерапевтов (ЕАСРТ).

**Фармакогенетическое тестирование:
клиническая интерпретация результатов
(рекомендации для практикующих врачей)**

Рецензенты:

С.Ш. Сулейманов - академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор, Ректор Института повышения квалификации специалистов здравоохранения Хабаровского края, заведующий кафедрой клинической фармакологии и патофизиологии;

А.Л. Хохлов - доктор медицинских наук, профессор, Заведующий кафедрой клинической фармакологии Ярославской государственной медицинской академии.

Л.Е. Зиганшина – доктор медицинских наук, профессор, Заведующая кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии Казанского (Приволжского) Федерального Университета

Оглавление

Список сокращений	5	
Введение	8	
ЧАСТЬ 1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ		
Условия для применения фармакогенетического тестирования в клинической практике	10	
Принципы включения фармакогенетических тестов в рекомендации	11	
Принципы формирования разделов клинико- фармакогенетических статей	12	
ЧАСТЬ 2. КЛИНИКО-ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ		
Антикоагулянтная и антиагрегантная терапия		
Варфарин	17	
Клопидогрел	20	
Гиполипидемическая терапия		
Статины	24	
Бета-адреноблокаторы		
Метопролол	27	
Антиаритмическая терапия		
Пропафенон	30	
Психотропная терапия		
Антидепрессанты	33	
Антипсихотические средства (нейролептики)	38	
Противосудорожная терапия		
Карбамазепин	41	
Фенитоин	43	
Обезболивающая терапия		
Трамадол	45	
Ингибиторы протонного насоса (ингибиторы H⁺, K⁺ - АТФазы)		48
Противоопухолевая химиотерапия		
Тамоксифен	51	

Иринотекан	53
Азатиопурин и 6-меркаптопурин	55
Фторурацил и капецитабин	57
Противоопухолевая таргетная терапия	
Селективные ингибиторы тирозинкиназы EGFR: гефитиниб и эрлотиниб	59
Моноклональные антитела к рецептору EGFR: цетуксимаб и панитумумаб	61
Трастузумаб	63
Противогрибковая терапия	
Вориконазол	65
Противовирусная терапия у пациентов с ВИЧ-инфекцией	
Абакавир	67
Иммуносупрессивная терапия в трансплантологии	
Такролимус	69
Гормональная контрацепция	71
ЧАСТЬ 3. ЭТИЧЕСКИЕ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	
Этические аспекты информирования пациентов о проведении фармакогенетического тестирования	72
Правила сбора биологического материала для фармакогенетического тестирования	73
Требования к разработке бланков направления и заключения ..	74
Оптимальные сроки выполнения фармакогенетических тестов	76
Роль врача-клинического фармаколога в определении показаний для проведения фармакогенетического тестирования в клинической практике	76
ЛИТЕРАТУРА	77
ПРИЛОЖЕНИЕ	
Направление на фармакогенетическое исследование для выбора индивидуальной дозы варфарина	87
Результаты фармакогенетического исследования для выбора индивидуальной дозы варфарина	88

*Светлой памяти академика РАМН
Николая Павловича Бочкова
посвящается*

Список сокращений

FDA — Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (США)

ЕМА — Европейское агентство по лекарственным средствам

АГ — артериальная гипертензия

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ЛС — лекарственное средство

МНН — международное непатентованное название

НЛР — нежелательные лекарственные реакции

НПВС — нестероидные противовоспалительные средства

ПЦР — полимеразная цепная реакция

ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ — электрокардиография

Предисловие

Цель создания рекомендаций - дать объективную информацию практикующим врачам о показаниях, клиническом значении фармакогенетического тестирования, их регуляторном статусе в РФ и за рубежом для принятия решения о применении или неприменении фармакогенетического тестирования в клинической практике.

Область применения рекомендаций. Рекомендации предназначены врачам - клиническим фармакологам, медицинским генетикам, терапевтам, кардиологам, кардиохирургам, флебологам, неврологам, психиатрам, онкологам, гематологам, трансплантологам, инфекционистам, педиатрам, гастроэнтерологам, специалистам по лабораторной диагностике, организаторам здравоохранения.

Структура рекомендаций. Рекомендации состоят из следующих разделов:

- *Введение.* Во введении даются представления о клинической

фармакогенетике, генетических особенностях организма, влияющих на фармакологический ответ, о фармакогенетическом тестировании, как инструменте персонализированной медицины.

- *Часть I. Общие вопросы применения фармакогенетического тестирования в клинической практике.* В данной части изложены условия для применения фармакогенетического тестирования в клинической практике, принципы включения фармакогенетических тестов в рекомендации, принципы формирования клинико-фармакогенетических статей.
- *Часть II. Клинико-фармакогенетические статьи.* В данной части приведены клинико-фармакогенетические статьи, в которых отражены условия для применения отдельных фармакогенетических тестов в клинической практике, сформированных по единому плану.
- *Часть III. Этические и организационные аспекты применения фармакогенетического тестирования в клинической практике.*

В рамках профиля наборов «ИНДИВИДУАЛЬНОЕ ЛЕКАРСТВО» НПФ «ЛИТЕХ» предлагает наборы для определения генетических полиморфизмов, связанных с возможностью развития неблагоприятных побочных реакций среди отдельных пациентов при приёме лекарственных средств. Выявление генотипов полиморфных генетических маркёров может быть использовано для персонализированного подхода к терапии.

Индивидуальная чувствительность к лекарственным препаратам:

Область применения	Ген	Аллель (Мутация)	Распределение генотипов
Выбор статинов, риск развития миопатий, включая рабдомиолиз	<i>SLCO1B1</i>	<i>SLCO1B1*5</i> (T521C)	521CC — 12% мутация 521 TC — 36% 521TT — 52% Москва, А. В. Семенов, 2009
Подбор дозы варфарина, риск геморрагических осложнений	<i>CYP2C9</i>	<i>CYP2C9*2</i> и <i>*3</i>	Суммарно *2 и *3 — 32,2–34,3% Петербург, О. В. Сироткина и др, 2006 Москва, Е. П. Панченко и др., 2008
	<i>VKORC1</i>	(C1173T) (G3730A)	1173T T — 18,6% мутация 1173CT — 45,1% 1173CC — 36,3% Москва, Д. В. Байдак, 2007 3730A — 37% мутация 3730G — 67% Петербург, О. В. Сироткина и др. 2007
Резистентность к клопидогрелю, риск развития неблагоприятных коронарных событий. Риск геморрагических осложнений	<i>CYP2C19</i>	<i>CYP2C19*2</i> (G681A) <i>CYP2C19*17</i> (-808C>T)	681AA — 11, 54% — мутация 681GA — 35,38% 681GG — 53,08% Северск, Н. В. Литвяков и др., 2009 *17/*17 — 5%; wt*17 — 36% Германия, D. Sibbing et al, 2010
Токсичность иринотекана у пациентов с метастатическим колоректальным раком	<i>UGT1A1</i>	<i>UGT1A1*28</i> (TA) TТАА	7/7 — 11,3% — мутация 6/7 — 54,9% 6/6 — 11,3 Европеиды США, Beutler et al, 1998

Анализируют геномную ДНК человека, выделенную из лейкоцитов цельной крови или из слюны.

Метод аллель-специфичной ПЦР, обладая высокой чувствительностью, требует минимального времени анализа – 2,5 часов во флуоресцентном формате с учётом выделения ДНК. У него нет ограничений по качеству полученной ДНК. К тому же стоимость наборов доступна для клинических лабораторий.

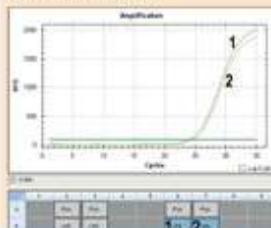
В зависимости от формата набора детекция результатов проводится с помощью электрофореза в агарозном геле или в режиме реального времени на приборах: CFX96, iQ5, DT-96, RG Q.

SNP-экспресс
 Электрофоретическая
 схема детекции



K- Отрицательный контроль
 1 Нормальная гомозигота
 2 Гетерозигота
 3 Мутантная гомозигота

SNP-экспресс-РВ
 Детекция результатов в режиме
 реального времени



Результат оценивается по расположению
 кривых на графике.
 В данном случае образец — гетерозигота

Введение

Клиническая фармакогенетика - это раздел клинической фармакологии и клинической генетики, изучающий место и роль генетических факторов в формировании ответа организма человека на лекарственные средства (ЛС): эффективность, неэффективность, развитие неблагоприятных лекарственных реакций (НЛР) [1]. Закономерности, выявляемые фармакогенетикой, позволяют врачу индивидуально подходить к выбору как самих ЛС, так и их доз у каждого конкретного пациента, обеспечивая максимально эффективную и безопасную фармакотерапию [2]. Предметом изучения клинической фармакогенетики выступают особенности генетического аппарата, которые ассоциированы с изменениями фармакологического ответа (генетически детерминированный фармакологический ответ) у пациента. Клиническая фармакогенетика является смежной дисциплиной на стыке клинической фармакологии и клинической генетики [3, 4]. Хотя роль наследственности в формировании индивидуального ответа на ЛС известна давно, понимание механизмов, связывающих генетические особенности пациента с изменением эффективности и безопасности фармакотерапии, произошло лишь с развитием соответствующих методов молекулярной биологии и реализацией международной программы «Геном человека» [5].

Эти генетические факторы (а по сути, генетические особенности пациента), как правило, представляют собой полиморфные участки генов, продукты которых, так или иначе, участвуют в осуществлении различных фармакокинетических и фармакодинамических процессов [4, 6].

Во-первых, это гены, кодирующие ферменты биотрансформации и транспортеры, которые осуществляют всасывание, распределение и выведение ЛС из организма. В настоящее время активно изучается роль генов, контролирующих синтез и работу ферментов биотрансформации лекарственных средств, в частности изоферментов цитохрома P-450 (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 и т.д.), ферментов II фазы биотрансформации (*N*-ацетилтрансферазы, глутатион-*S*-трансферазы) и транспортеров ЛС (Р-гликопротеин, транспортеры органических анионов и катионов) [4].

Во-вторых, входят гены, кодирующие «молекулы-мишени» ЛС или функционально связанные с данными структурами белки (рецепторы, ферменты, ионные каналы). Также сюда включены гены, продукты которых участвуют в различных патологических процессах (факторы свертывания крови, апополипротеины, гены системы HLA и т.д.), «против» которых направлена соответствующая фармакотерапия [4].

Выше описанные генетические особенности пациентов, ассоциированные с изменениями фармакологического ответа, определяются при проведении фармакогенетического тестирования [2].

Фармакогенетический тест - это выявление конкретных генотипов, ассоциированных с изменением фармакологического ответа. В основе таких тестов лежит полимеразная цепная реакция (ПЦР). При этом в качестве источника ДНК для ПЦР (т.е. генетического материала) используются чаще всего кровь больного или соскоб буккального эпителия [2]. Сбор этого биологического материала у больного не требует предварительной подготовки. Результаты фармакогенетического теста представляют собой идентифицированные генотипы больного по тому или иному полиморфному маркеру. Как правило, врач, клинический фармаколог или медицинский генетик, интерпретирует результаты фармакогенетического теста — формулирует рекомендации по выбору ЛС и его режима дозирования для конкретного пациента. Применение таких тестов позволяет заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС и персонализировано подойти к выбору ЛС и его режима дозирования, а иногда определять и тактику ведения пациентов. Для фармакогенетического тестирования перспективно использование технологий тестирования, основанных на «микрочипах» (*microarray-technology*, ДНК-чипы). С этих позиций фармакогенетическое тестирование можно рассматривать как один из прикладных инструментов персонализированной медицины [7].

ЧАСТЬ I. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Условия для применения фармакогенетического тестирования в клинической практике

Отбор пациентов для проведения фармакогенетического тестирования

Фармакогенетическое тестирование особенно показано [2, 4]:

- пациентам с высоким риском развития НЛР;
- пациентам с наследственным анамнезом по НЛР.

Требования к ЛС, для персонализации применения которого планируется использование фармакогенетического теста [2, 4]:

- ЛС не имеет альтернатив в той или иной клинической ситуации;
- ЛС с большим спектром и выраженностью НЛР;
- ЛС должно применяться длительно / пожизненно;
- ЛС имеет узкий терапевтический диапазон;
- ЛС эффективно у ограниченного числа пациентов, что особенно актуально для дорогостоящих ЛС.

Требования к фармакогенетическому тесту для использования в клинической практике [2, 4]

- Наличие выраженной ассоциации выявляемого аллельного варианта того или иного гена с изменением фармакологического ответа (развитием НЛР, недостаточной эффективностью или высокой эффективностью).
- Фармакогенетический тест должен с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать фармакологический ответ (развитие НЛР, недостаточная эффективность или высокая эффективность).
- Должен быть разработан алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования (выбор ЛС, его режима дозирования).
- Частота выявляемого аллельного варианта должна быть известна в популяции, в которой планируется применять фармакогенетическое тестирование.

- Должны быть доказаны преимущества (в т.ч. и экономические) применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста, по сравнению с традиционным подходом (повышение эффективности, безопасности фармакотерапии и экономическая рентабельность подобного подхода).
- Фармакогенетический тест должен быть доступен для врачей и пациентов.

В настоящее время этим требованиям удовлетворяет ограниченное число фармакогенетических тестов.

Принципы включения фармакогенетических тестов в рекомендации

В рекомендации включались фармакогенетические тесты (включая необходимые для определения аллельные варианты и ЛС для персонализации которых используется), для которых известно следующее:

- Фармакогенетические тесты для персонализации применения ЛС, для которых имеется «генетическая» информация или рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в российских инструкциях по медицинскому применению и / или в типовых клинико-фармакологических статьях Государственного реестра лекарственных средств¹, одобренных и зарегистрированных Минздравсоцразвития РФ.
- Фармакогенетические тесты для персонализации применения ЛС, для которых имеется «генетическая» информация или рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в инструкциях, утвержденных FDA и / или EMA [8].
- Фармакогенетические тесты включены в Рекомендации международных и национальных профессиональных научных общественных организаций:

¹ Информация с официального сайта «Обращение лекарственных средств»: www.regmed.ru

- Рекомендации экспертов Европейского научного фонда (ESF), обсужденные и одобренные участниками Европейской Конференции по фармакогенетике и фармакогеномике в Барселоне в июне 2010 года (опубликовано в марте 2011 года) [9].
- Рекомендации экспертов Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (опубликовано в марте 2011 года) [10].
- Рекомендации экспертов Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC, США, начало публикаций- январь 2011) [Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. Clin Pharmacol Ther. 2011 Mar;89(3):464-7].
- Необходимость внедрения фармакогенетического теста в клиническую практику регламентировано канадской организацией, проводящей оценку медицинских технологий - Консультативным комитетом по медицинским технологиям Онтарио, Канада (ОНТАС) (Рекомендации ОНТАС опубликованы в сентябре 2010 года) [11].

Принципы формирования разделов клинико-фармакогенетических статей

Условия для применения отдельных фармакогенетических тестов в клинической практике отражены в разработанных клинико-фармакогенетических статьях ЛС / фармакологических групп ЛС, сформированных по единому плану и состоящих из следующих разделов:

- Название статьи по МНН ЛС или фармакологической группы ЛС, для персонализации которых, используется фармакогенетическое тестирование

- Торговые названия оригинальных и воспроизведенных (генерических) ЛС, зарегистрированных на территории РФ по состоянию на 1 июня 2011 года².
- Показания для проведения фармакогенетического тестирования исходя из его возможностей и показаний для применения ЛС, регламентированных инструкцией по медицинскому применению ЛС и типовой клинико-фармакологической статьей Государственного реестра лекарственных средств³.
- Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять, упоминающиеся в инструкциях по медицинскому применению ЛС (российских, FDA, EMA), Рекомендациях международных и национальных профессиональных научных общественных организаций (см. выше).
- Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции на основании результатов исследований, опубликованных в медицинских журналах:
 - Найдены в базе PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) по ключевым словам «наименование аллельного варианта», «наименование гена», «Russia» или «Russian».
 - Дополнительно с целью выявления статей в российских журналах, не цитируемых в PubMed, был проведен поиск в базе «Сводный каталог периодики и аналитики по медицине» (<http://ucm.sibtechcenter.ru>) по ключевым словам «наименование аллельного варианта», «наименование гена».
- Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа на основании результатов исследований (в т.ч. и российских), опубликованных в медицинских журналах:

² Информация с официального сайта «Обращение лекарственных средств»: www.regmed.ru

³ Информация с официального сайта «Обращение лекарственных средств»: www.regmed.ru

- Найдены в базе PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) по ключевым словам «наименование аллельного варианта», «наименование гена», «МНН ЛС», а для поиска российских исследований и «Russia» или «Russian».
- Дополнительно с целью выявления статей в российских журналах, не цитируемых в PubMed, был проведен поиск в базе «Сводный каталог периодики и аналитики по медицине» (<http://ucm.sibtechcenter.ru>) по ключевым словам «наименование аллельного варианта», «наименование гена», «МНН ЛС».
- Алгоритмы интерпретации результатов фармакогенетического тестирования, упоминающиеся в инструкциях по медицинскому применению ЛС (российских, FDA, EMA); Рекомендациях международных и национальных профессиональных научных общественных организаций (см. выше). При этом рекомендуемые в соответствии с алгоритмами режимы дозирования регламентированы в инструкциях по медицинскому применению и типовых клинико-фармакологических статьях Государственного реестра ЛС⁴. Для автоматизированной интерпретации результатов фармакогенетического тестирования можно использовать модуль «Фармакогенетика» программного продукта для врачей-клинических фармакологов PharmSuite (<http://pharmsuite.ru>), в которую включены некоторые описанные в рекомендациях алгоритмы.
- Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами на основании результатов проспективных исследований (в т.ч. и российских), опубликованных в медицинских журналах:
 - Найдены в базе PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) по ключевым словам «наименование аллельного варианта»,

⁴ Информация с официального сайта «Обращение лекарственных средств»: www.regmed.ru

«наименование гена», «МНН ЛС», «prospective» а для поиска российских исследований и «Russia» или «Russian».

- Дополнительно с целью выявления статей в российских журналах, не цитируемых в PubMed, был проведен поиск в базе «Сводный каталог периодики и аналитики по медицине» (<http://ucm.sibtechcenter.ru>) по ключевым словам «наименование аллельного варианта», «наименование гена», «МНН ЛС», «проспективное исследование».
- В конце клинико-фармакогенетической статьи приводятся данные о наличии «генетической» информация или рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в российских инструкциях по медицинскому применению, которых и / или типовых клинико-фармакологических статьях Государственного реестра лекарственных средств⁵, одобренных и зарегистрированных Минздравсоцразвития РФ⁶, FDA, EMA, Рекомендациях международных и национальных профессиональных научных общественных организаций (см. выше).

⁵ Информация с официального сайта «Обращение лекарственных средств»: www.regmed.ru

⁶ Инструкции по медицинскому применению ЛС представлены на сайте Минздравсоцразвития: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

SNP-ЭКСПРЕСС

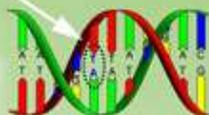
Универсальная система
для выявления полиморфизмов
в геноме человека

методом ПЦР с аллель-специфичными праймерами

- Реактив для выделения геномной ДНК
- Комплект для проведения ПЦР
дополнительно реагенты для ЭФ детекции



SNP



Риск мультифакториальных заболеваний:

- сердечно-сосудистых
- хронических заболеваний нижних дыхательных путей
- воспалительных заболеваний кишечника
- сахарного диабета и ожирения
- дегенерации сетчатки
- остеопороза
- ряда онкологических заболеваний
- нарушений иммунитета

Определение наиболее частых мутаций при моногенных заболеваниях:

- болезнь Вильсона-Коновалова
- Гемохроматоз
- Муковисцидоз
- Нейросенсорная тугоухость
- Фенилкетонурия и др.

ЧАСТЬ II. КЛИНИКО-ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

Антикоагулянтная и антиагрегантная терапия

Варфарин

Торговое название оригинального ЛС: Варфарин Никомед⁷

Торговые названия воспроизведенных (генерических) ЛС: Мареван, Варфарекс, Варфарин

Показания для применения фармакогенетического теста

- Выбор начальной дозы варфарина у пациентов с тромбозами (тромбоэмболия легочной артерии — ТЭЛА, тромбозы глубоких вен и другие венозные тромбозы, артериальные тромбозы, включая эмболический инсульт) и у пациентов с высоким риском тромботических осложнений (постоянная форма фибрилляции предсердий, протезированные клапаны, послеоперационный период, в т.ч. в ортопедической практике).

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять

- *CYP2C9*2* (rs1799853) и *CYP2C9*3* (rs1057910) — аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена *CYP2C9* (кодирует основной фермент биотрансформации варфарина).
- Полиморфный маркер *G3673A*⁸ (rs9923231) гена *VKORC1* (кодирует молекулу-мишень для варфарина — субъединицу 1 витамин К эпоксидредуктазного комплекса).

Биологический материал для фармакогенетического тестирования: кровь, соскоб буккального эпителия.

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота генотипов по *CYP2C9*, соответствующих медленным метаболизаторам (носительство аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*), в российской популяции составляет 20–35%, что сопоставимо с европейскими этническими

⁷ В России нет оригинального препарата варфарина. Препарат Варфарин Никомед является первым зарегистрированным в России препаратом варфарина.

⁸ Данный полиморфный маркер также может обозначаться как G-1639A

группами [12, 13]. Частота генотипа *AA* по полиморфному маркеру *G3673A* гена *VKORC1* в российской популяции составляет 13%, что сопоставимо с европейскими этническими группами [14].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа.

Однозначно доказано, в т.ч. и в отечественных исследованиях, что носительство аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* и генотип *AA* по полиморфному маркеру *G3673A* ассоциируются с низкими подобранными дозами варфарина, нестабильностью антикоагулянтного эффекта, более частыми кровотечениями при его применении [12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, Vorob'eva NM, Panchenko EP, Dobrovolskiĭ AB, Titaeva EV, Khasanova ZB, Konovalova NV, Postnov AI, Kirienko AI. Polymorphisms of genes *CYP2C9* and *VKORC1* in patients with venous thromboembolic complications in Moscow population: effects on stability of anticoagulant therapy and frequency of hemorrhage. Ter Arkh. 2011;83(6):59-65].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования. Для российской популяции пациентов наиболее оптимальным алгоритмом дозирования варфарина на основе результатов фармакогенетического тестирования является формула Gage F.V. [20, 21]. Выбор начальной дозы варфарина в соответствии с результатами фармакогенетического тестирования может быть рассчитана с помощью on-line-калькулятора (<http://www.warfarindosin.org>) или с помощью модуля «Фармакогенетика» программы PharmSuite (<http://pharmsuite.ru>): рассчитывается индивидуальная начальная доза варфарина, далее доза препарата подбирается по МНО в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Результаты фармакогенетического тестирования по *CYP2C9* и *VKORC1* может прогнозировать диапазон колебания поддерживающей суточной дозы варфарина [9]:

Генотип <i>VKORC1</i>	Генотип <i>CYP2C9</i>					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
<i>GG</i>	5–7 мг	5–7 мг	3–4 мг	3–4 мг	3–4 мг	0,5–2 мг
<i>AG</i>	5–7 мг	3–4 мг	3–4 мг	3–4 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг
<i>AA</i>	3–4 мг	3–4 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами. Использование фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина может способствовать уменьшению сроков подбора его дозы, снижению частоты эпизодов чрезмерной гипокоагуляции в 3 раза, кровотечений в 4,5 раза [22], госпитализаций пациентов по поводу кровотечений и тромботических осложнений на 43% [23] и, в конечном итоге, снижению затрат на лечение, по результатам отечественного фармакоэкономического исследования, примерно на 100 рублей на 1 пациента в месяц [24]. Однако, в другом фармакоэкономическом исследовании, экономического преимущества фармакогенетического подхода к дозированию варфарина, перед традиционным, обнаружено не было [25]. Для подтверждения преимуществ фармакогенетического подхода к дозированию варфарина перед традиционным, в настоящее время в Европе проводится крупное проспективное исследование EU-РАСТ (European pharmacogenetics of anticoagulant therapy) [26]. В России также проводится мультицентровое проспективное исследование, схожее по дизайну, в рамках проекта ВАРФАГЕН. Следует отметить, что эксперты Американского колледжа торокальных врачей не рекомендует рутинное применение генотипирования по CYP2C9 для персонализации дозирования варфарина до получения результатов крупных проспективных исследований [27].

Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению⁹.

- В разделе «Фармакокинетика» имеется следующая информация: «Пациенты с полиморфизмом фермента CYP2C9, включая аллели CYP2C9*2 и CYP2C9*3, могут иметь повышенную чувствительность к варфарину и повышенный риск развития кровотечений».
- В разделе «Особые указания»: «Пациенты с мутацией гена, кодирующего фермент CYP2C9, имеют более длительный период полувыведения варфарина. Этим пациентам требуются

⁹ Цитируется инструкция по медицинскому применению препарата «Варфарин Никомед»

более низкие дозы препарата т.к. при приеме обычных доз повышается риск кровотечений».

Регуляторный статус теста за рубежом [8, 9].

- FDA — включен в перечень ЛС, для которых сведения о фармакогенетике могут быть представлены в различных разделах инструкции, а в самой инструкции регламентирована возможность использования фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина.
- ЕМА — не регламентировано

Тест включен в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармакогенетического тестирования (2011) [9].

Тест включен в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) [10].

Тест рекомендован Консорциумом по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC, США) [Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, Scott SA, Stein CM, Anderson JL, Kimmel SE, Lee MT, Pirmohamed M, Wadelius M, Klein TE, Altman RB. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 Genotypes and Warfarin Dosing. Clin Pharmacol Ther. 2011 Oct;90(4):625-9].

Тест рекомендован для внедрения в клиническую практику Консультативным комитетом по медицинским технологиям Онтарио, Канада (ОНТАС) [11].

Антиагреганты- блокаторы рецепторов P2Y₁₂ (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор)

<i>МНН</i>	<i>Торговое название оригинального ЛС</i>	<i>Торговые названия воспроизведенных (генерических) ЛС</i>
Клопидогрел	Плавикс	Агрегаль, Детромб, Зилт, Клопидогрел, Листаб 75, Лопирел, Плагрил, Трокен, Эгитромб
Тикагрелор	Брилинта*	-

Прасугрел	Эффиент*	-
*- препараты в России проходят регистрацию		

Показания для применения фармакогенетического теста

- Прогнозирование развития резистентности к клопидогрелу и персонализированный выбор других антиагрегантов у пациентов:
 - с острым коронарным синдромом без подъема сегмента *ST* (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца *Q*), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве;
 - с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента *ST* (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболиза;
 - с другими формами ИБС при непереносимости ацетилсалициловой кислоты;
 - с ишемическим инсультом;
 - с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий.

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять

- *CYP2C19**2 (rs4244285) и *CYP2C19**3 (rs4986893), — «медленные» аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена *CYP2C19*, — кодирующего основной фермент биотрансформации клопидогрела (пролекарство), который участвует в образовании его активного метаболита, обладающего антиагрегантным эффектом.

Биологический материал для фармакогенетического тестирования: кровь, соскоб буккального эпителия.

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота генотипов по *CYP2C19*, соответствующих медленным метаболитаторам (носительство аллельных вариантов *CYP2C19**2 и *CYP2C19**3), в российской популяции составляет 11,4%, что сопоставимо с европейскими этническими группами [13].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа. У пациентов, являющихся носителями аллельных вариантов *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3*, отмечается слабый антиагрегантный эффект клопидогрела в связи с нарушением образования его активного метаболита в печени, что обуславливает генетически детерминированную резистентность к данному препарату. Клинические последствия данного феномена состоят в том, что у носителей аллельных вариантов *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3*, получающих клопидогрел, выше риск сердечно-сосудистых событий, по сравнению с пациентами, не несущих данных аллельных вариантов [28], что продемонстрировано в т.ч. и в российской популяции пациентов [29].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования [9].

- При выявлении носительства *CYP2C19*2* или *CYP2C19*3* (в гетерозиготном или гомозиготном состоянии) рекомендуется в нагрузочной дозе 600 мг (в первый день), далее по 150 мг/сутки. Альтернатива для данной категории пациентов - выбор другого антиагреганта, например, прасугрела, тикагрелора [9, ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011 Sep 21].
- При выявлении генотипа *CYP2C19*1/*1* клопидогрел применяется в дозах, регламентированных в инструкции по медицинскому применению: нагрузочная доза- 300 мг, далее по 75 мг/сутки.

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами. У пациентов, несущих аллельные варианты *CYP2C19*2* или *CYP2C19*3* (гетерозиготного или гомозиготного носительства), применение прасугрела, тикагрелора вызывают антиагрегантный эффект, сопоставимый с

клопидогрелом у пациентов, не несущих данных аллельных вариантов [9]. Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору антиагрегантов с традиционным методом применения клопидогрела без предварительного фармакогенетического тестирования. В 2011 году фармакогенетическое тестирование для выбора антиагрегантов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST включены в Рекомендации Европейского общества кардиологов [ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011 Sep 21]. При этом эксперты определили уровень доказательности IIb.

Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению¹⁰.

- В разделе «Способ применения и дозы»: «Пациенты с генетически обусловленным снижением функции изофермента CYP2C19: статус слабого CYP2C19-метаболизатора ассоциируется с уменьшением антиагрегантного действия клопидогрела. Режим применения высоких доз (600 мг - нагрузочная доза, затем 150 мг один раз в сутки ежедневно) у слабых метаболизаторов увеличивает антиагрегантное действие клопидогрела. Однако оптимальный режим дозирования для пациентов со сниженным метаболизмом с помощью изофермента CYP2C19 в клинических исследованиях по клиническим исходам еще пока не установлен».
- В разделе «Особые указания»: «У пациентов, являющихся слабыми CYP2C19-метаболизаторами клопидогрел в рекомендуемых дозах, образуется меньше активного метаболита клопидогрела и слабее выражен его эффект на функцию тромбоцитов. Пациенты с острым коронарным синдромом или подвергающиеся чрескожному коронарному вмешательству и являющиеся слабыми CYP2C19-метаболизаторами, получающие клопидогрел в

¹⁰ Цитируется инструкция по медицинскому применению препарата «Плавикс»

рекомендованных дозах, могут иметь более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений, чем пациенты с нормальной функцией CYP2C19. Имеются тесты для генотипирования изофермента CYP2C19; эти тесты могут использоваться для помощи в определении терапевтической стратегии. Возможно обсуждение использования более высоких доз клопидогрела у пациентов с установленным генотипом слабого CYP2C19-метаболизатора».

Регуляторный статус теста за рубежом [8, 9]:

- FDA — включен в перечень ЛС, для которых сведения о фармакогенетике могут быть представлены в различных разделах инструкции, а в самой инструкции регламентирована возможность использования фармакогенетического тестирования для персонализации выбора антиагрегантов.
- ЕМА — не регламентировано.

Тест включен в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармакогенетического тестирования (2011) [9].

Тест рекомендован Консорциумом по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC, США) [Scott SA, Sangkuhl K, Gardner EE, Stein CM, Hulot JS, Johnson JA, Roden DM, Klein TE, Shuldiner AR; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. Clin Pharmacol Ther. 2011 Aug;90(2):328-32].

Тест включен в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) [10].

Гиполипидемическая терапия

Статины

<i>МНН</i>	<i>Торговое название оригинального ЛС</i>	<i>Торговые названия воспроизведенных (генерических) ЛС</i>
Симвастатин	Зокор	Акталипид, Атеростат, Вазилип, Зорстат, Овенкор,

		СимваГексал, Симвакард, Симвастатин-Тева, Симвастатин-Ферейн, Симвастатин, Симвастатин Алкалоид, Симвастол, Симвор, Симгал, Симло, Синкард, Холвасим
Аторвастатин	Липримар	Анвистат, Атомакс, Аторвастатин-Тева, Аторвастатин кальция, Аторвокс, Аторис, Липона, Липтонорм, Торвакард, Тулип
Правастатин	Липостат	—
Розувастатин	Крестор	Мертинил, Розувастатин кальция
Флувастатин	Лескол	—

Показания для применения фармакогенетического теста.

- Прогнозирование развития миопатий (в т.ч. и рабдомиолиза) у пациентов, которым планируется применение статинов и персонализированный выбор максимальной дозы статинов.

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять.

- *SLCO1B1*5 (c.521T>C, rs4149056)* — аллельный вариант (полиморфный маркер) гена *SLCO1B1* (кодирует полипептид, транспортирующий органические анионы, участвующий в выведении статинов печенью в желчь).

Биологический материал для фармакогенетического тестирования: кровь, соскоб буккального эпителия.

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота генотипов по *SLCO1B1* в российской популяции не известна, в других европейских этнических группах — 8–20% [13].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа. Носительство аллельного варианта *SLCO1B1*5* ассоциируется с

высоким риском развития миопатии, вплоть до рабдомиолиза, при применении статинов: симвастатина, аторвастатина, правастатина, розувастатина. У пациентов - носителей (как гетерозиготных, так и гомозиготных) аллельного варианта *SLCO1B1**5 миопатия при применении статинов в высоких дозах встречается в 60% случаях [30].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования. При выявлении гетерозиготного (генотип *c.521TC*) или гомозиготного (генотип *c.521CC*) носительства аллельного варианта *SLCO1B1**5 (*c.521T>C*) максимальная доза статинов должна быть ниже по сравнению с носителями генотипа *c.521TT* («дикий» тип) [9]:

	<i>c.521TT</i>	<i>c.521TC</i>	<i>c.521CC</i>
Симвастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	20 мг/сут
Аторвастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	20 мг/сут
Правастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	40 мг/сут
Розувастатин	40 мг/сут	20 мг/сут	20 мг/сут
Флувастатин	80 мг/сут	80 мг/сут	80 мг/сут

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами. Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору доз статинов с традиционным методом применения статинов без предварительного фармакогенетического тестирования.

Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению. В инструкциях по медицинскому применению статинов «генетической» информации нет.

Регуляторный статус теста за рубежом [9].

- FDA — не регламентировано.
- ЕМА — не регламентировано.

Тест включен в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармакогенетического тестирования (2011) [9].

Тест не включен в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов [10].

Бета-адреноблокаторы Метопролол

Торговое название оригинального ЛС: Беталок Зок.

Торговые названия воспроизведенных (генерических) ЛС: Вазокардин, Корвитол 50, Лидалок, Метокард, Метопролол Акри, Метопролол Ратифарм, Метопролол, Сердол, Эгилок

Показания для применения фармакогенетического теста

- Выбор режима дозирования метопролола или других бета-адреноблокаторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).
- Прогнозирование НЛР при применении метопролола и выбор других бета-адреноблокаторов у пациентов с ИБС, артериальной гипертензией (АГ).

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять

- *CYP2D6*3* (rs35742686), *CYP2D6*4*¹¹ (rs3892097), *CYP2D6*5* (делеция гена), *CYP2D6*6* (rs5030655), *CYP2D6*7* (rs5030867), *CYP2D6*9* (rs5030656), *CYP2D6*10*¹² (rs1065852), *CYP2D6*41* (rs28371725) — «медленные» аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена *CYP2D6* (кодирует фермент биотрансформации метопролола), ассоциированные с низкой скоростью биотрансформации метопролола: промежуточные (при гетерозиготном носительстве) или медленные (при гомозиготном носительстве) метаболитаторы.
- Дупликация функциональных аллелей *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2* (rs16947(A), rs35840 (C)), ассоциированные с высокой скоростью биотрансформации метопролола: быстрые метаболитаторы.

Биологический материал для фармакогенетического тестирования: кровь, соскоб буккального эпителия.

¹¹ *CYP2D6*4* — наиболее часто встречающийся «медленный» аллель у европеоидов.

¹² *CYP2D6*10* — наиболее часто встречающийся «медленный» аллель у монголоидов.

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота носительства аллельного варианта *CYP2D6*4* (гомозиготное и гетерозиготное носительство) в российской популяции составляет до 30%, в других европейских этнических группах — до 10% [13]. Частота дупликаций функциональных аллелей *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2* в российской популяции составляет до 3,4%, в других европейских этнических группах — до 4,3% [13].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа. Носительство «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41* ассоциируется с низкой скоростью биотрансформации метопролола в печени, более высокими его концентрациями в плазме крови, более высоким риском развития НЛР (в первую очередь брадикардии) [31], что продемонстрировано в т.ч. и в российской популяции пациентов [32].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования [10]

1. При выявлении гомозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41*:
 - у пациентов с ХСН максимальная доза метопролола не должна превышать 50 мг/сут либо следует выбрать бисопролол или карведилол;
 - у пациентов с ИБС, АГ следует выбрать другие бета-адреноблокаторы (атенолол, бисопролол) из-за очень высокого риска развития НЛР метопролола (и в первую очередь — брадикардии).
2. При выявлении гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41*:
 - у пациентов с ХСН максимальная доза метопролола не должна превышать 100 мг/сут либо следует выбрать бисопролол или карведилол.

- у пациентов с ИБС, АГ следует выбрать другие бета-адреноблокаторы (атенолол, биспролол) из-за высокого риска развития НЛР метопролола (и в первую очередь — брадикардии).
3. При выявлении дупликации функциональных аллелей *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2*:
 - у пациентов с ХСН следует выбрать биспролол или карведилол;
 - у пациентов с ИБС, АГ следует выбрать другие бета-адреноблокаторы (атенолол, биспролол) из-за высокого риска неэффективности метопролола.
 4. При выявлении генотипа *CYP2D6*1/*1* метопролол используют в дозах, регламентированных в инструкции по медицинскому применению.

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами. Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору схем лечения с традиционным методом применения метопролола без предварительного фармакогенетического тестирования как при ХСН, так и при ИБС, АГ.

Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению. В инструкциях по медицинскому применению метопролола «генетической» информации нет.

Регуляторный статус теста за рубежом [8, 9].

- FDA — включен в перечень ЛС, для которых сведения о фармакогенетике могут быть представлены в различных разделах инструкции. Для метопролола «генетическая» информация присутствует в инструкции в разделах «Клиническая фармакология», «Меры предосторожности».
- ЕМА — не регламентировано.

Тест не включен в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармакогенетического тестирования (2011) [9].

Тест включен в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) [10].

Антиаритмическая терапия Пропафенон

Торговое название оригинального ЛС: Ритмонорм.

Торговые названия воспроизведенных (генерических) ЛС: Пропанорм, Пропафенон.

Показания для применения фармакогенетического теста

- Выбор режима дозирования пропафенона или других антиаритмических препаратов, а также необходимости проведения терапевтического лекарственного мониторинга (контроль концентрации пропафенона в плазме крови) у пациентов с нарушениями ритма сердца.

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять

- *CYP2D6*3* (rs35742686), *CYP2D6*4*¹³ (rs3892097), *CYP2D6*5* (делеция гена), *CYP2D6*6* (rs5030655), *CYP2D6*7* (rs5030867), *CYP2D6*9* (rs5030656), *CYP2D6*10*¹⁴ (rs1065852), *CYP2D6*41* (rs28371725) — «медленные» аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена *CYP2D6* (кодирует фермент биотрансформации пропафенона), ассоциированные с низкой скоростью биотрансформации пропафенона: промежуточные (при гетерозиготном носительстве) или медленные (при гомозиготном носительстве) метаболизаторы.
- Дупликация функциональных аллелей *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2* (rs16947(A), rs35840 (C)), ассоциированных с ускорением биотрансформации пропафенона: быстрые метаболизаторы.

Биологический материал для фармакогенетического тестирования: кровь, соскоб буккального эпителия.

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота носительства аллельного варианта *CYP2D6*4* (гомозиготное и гетерозиготное носительство) в российской

¹³ *CYP2D6*4* — наиболее часто встречающийся «медленный» аллель у европеоидов.

¹⁴ *CYP2D6*10* — наиболее часто встречающийся «медленный» аллель у монголоидов.

популяции составляет до 30%, в других европейских этнических группах — до 10% [13]. Частота дупликаций функциональных аллелей *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2* в российской популяции составляет до 3,4%, в других европейских этнических группах — до 4,3% [13].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа.

Носительство «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41* ассоциируется с замедлением биотрансформации пропafenона в печени, более высокими его концентрациями в плазме крови, повышенным риском развития НЛР (в первую очередь нейротоксичности и бронхоспазма) [33].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования [10].

1. При выявлении гомозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41*: стартовая доза пропafenона должна составлять 50 мг 3 раза в сутки, максимальная доза пропafenона не должна превышать 100 мг 3 раза в сутки, лечение пропafenоном должно обязательно сопровождаться проведением терапевтического лекарственного мониторинга (контроль концентрации пропafenона в плазме крови) под контролем электрокардиографии (ЭКГ).
2. При выявлении гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41*: стартовая доза пропafenона должна составлять 150 мг 3 раза в сутки, максимальная доза пропafenона не должна превышать 300 г/сут, увеличение дозы пропafenона должно обязательно проводиться с использованием терапевтического лекарственного мониторинга (контроль концентрации пропafenона в плазме крови) под контролем ЭКГ, или этой категории пациентов необходимо назначать другие антиаритмические ЛС (соталол, амиодарон).

3. При выявлении дубликации функциональных аллелей *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2*: из-за высокого риска неэффективности лечения пропafenоном данной категории пациентов рекомендуется выбрать другие антиаритмические ЛС (соталол, амиодарон).
4. При выявлении генотипа *CYP2D6*1/*1* пропafenон используется в дозах, регламентированных в инструкции по медицинскому применению.

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами. Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору схем лечения с традиционным методом применения пропafenона без предварительного фармакогенетического тестирования.

Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению¹⁵. В разделе «Фармакокинетика» имеется следующая информация: «Скорость метаболизма колеблется от интенсивной (90% популяции) до низкой (определяемой по способности метаболизировать дебризохин)¹⁶».

Регуляторный статус теста за рубежом [8, 9].

- FDA — включен в перечень ЛС, для которых сведения о фармакогенетике могут быть представлены в различных разделах инструкции. Для пропafenона генетическая информация присутствует в инструкции в разделах «Клиническая фармакология», «Меры предосторожности», «Лекарственное взаимодействие».
- ЕМА — не регламентировано.

Тест не включен в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармакогенетического тестирования (2011) [9].

Тест включен в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) [10].

¹⁵ Цитируется инструкция по медицинскому применению препарата «Ритмонорм»

¹⁶ Имеется ввиду влияние полиморфизма гена *CYP2D6*. Активность данного изофермента ранее определялась по скорости метаболизма альфа-адреноблокатора дебризохина (в России не зарегистрирован).

Психотропная терапия
Антидепрессанты

<i>МНН</i>	<i>Торговое название оригинального ЛС</i>	<i>Торговые названия воспроизведенных (генерических) ЛС</i>
Амитриптилин	–	Амитриптилин-АКОС, Амитриптилин-Гриндекс, Амитриптилин-Ферейн, Амитриптилин, Амитриптилин-Никомед, Апо-Амитриптилин, Веро-Амитриптилин, Дамилена малеинат, Саротен
Венлафаксин	–	Алвента, Велаксин, Велафакс, Венлаксор, Ньювелонг, Эфевелон
Имипрамин	–	Имизин, Мелипрамин
Кломипрамин	Анафранил	Кломипрамин, Клофранил
Мапротилин	Люддиомил	–
Миртазапин	–	Мирзатен, Миртазонал, Миртален, Ноксибел, Эспритал
Пароксетин	Паксил	Адепресс, Акталпароксетин, Апо-Пароксетин, Пароксетин, Плизил, Рексетин, Сирестилл
Сертралин	–	Алевал, Асентра, Депрефолт, Сералин, Серената, Серлифт, Сертралина гидрохлорид, Стимулотон, Торин
Флуоксетин	Прозак	Апо-Флуоксетин, Продеп, Профлузак, Флувал, Флунисан, Флуоксетин-Акри, Флуоксетин-Канон, Флуоксетин, Флуоксетин Гексал, Флуоксетин Ланнахер
Циталопрам	Ципраамил	Опра, Прам, Седопрам, Сиозам, Уморап, Циталифт, Циталон, Циталопрама гидробромид, Циталорин
Эсциталопрам	Ципралекс	Селектра, Элицея

Показания для применения фармакогенетического теста

- Выбор антидепрессантов и их режимов дозирования у пациентов с депрессивными синдромами.

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять.

- *CYP2D6*3* (rs35742686), *CYP2D6*4*¹⁷ (rs3892097), *CYP2D6*5* (делеция гена), *CYP2D6*6* (rs5030655), *CYP2D6*7* (rs5030867), *CYP2D6*9* (rs5030656), *CYP2D6*10*¹⁸ (rs1065852), *CYP2D6*41* (rs28371725) — «медленные» аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена *CYP2D6* (кодирует фермент биотрансформации трициклических антидепрессантов и венлафаксина), ассоциированные с низкой скоростью биотрансформации трициклических антидепрессантов (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, мапротилин) и венлафаксина: промежуточные (при гетерозиготном носительстве) или медленные (при гомозиготном носительстве) метаболизаторы.
- Дупликация функциональных аллелей *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2* (rs16947(A), rs35840 (C)), ассоциированные с высокой скоростью биотрансформации трициклических антидепрессантов (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, мапротилин) и венлафаксина: быстрые метаболизаторы.
- *CYP2C19*2* (rs4244285) и *CYP2C19*3* (rs4986893) — «медленные» аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена *CYP2C19* (кодирует фермент биотрансформации циталопрама, эсциталопрама, сертралина), ассоциированные с замедлением биотрансформации циталопрама, эсциталопрама, сертралина: промежуточные (при гетерозиготном носительстве) или медленные (при гомозиготном носительстве) метаболизаторы.

Биологический материал для фармакогенетического тестирования: кровь, соскоб буккального эпителия.

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота носительства аллельного варианта

¹⁷ *CYP2D6*4* — наиболее часто встречающийся «медленный» аллель у европеоидов.

¹⁸ *CYP2D6*10* — наиболее часто встречающийся «медленный» аллель у монголоидов.

*CYP2D6*4* (гомозиготное и гетерозиготное носительство) в российской популяции составляет до 30%, в других европейских этнических группах — до 10% [13]. Частота дупликаций функциональных аллелей *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2* в российской популяции составляет до 3,4%, в других европейских этнических группах — до 4,3% [13]. Частота генотипов по *CYP2C19*, соответствующих медленным метаболитам (носительство аллельных вариантов *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3*), в российской популяции составляет 11,4%, что сопоставимо с европейскими этническими группами [13].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа. Носительство «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41* ассоциируется с замедлением биотрансформации трициклических антидепрессантов и венлафаксина в печени, более высокими их концентрациями в плазме крови, более высоким риском развития НЛР (гипотензия, седация, тремор, кардиотоксичность) [34, 35]. В то же время, носительство «медленных» аллельных вариантов *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* ассоциируется с замедлением биотрансформации циталопрама, эсциталопрама и сертралина в печени, более высокими их концентрациями в плазме крови, более высоким риском развития НЛР (тошнота, рвота, диарея) [36].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования [10, 37].

1. При выявлении гомозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41*: не рекомендуется применение трициклических антидепрессантов, венлафаксина, кломипрамина (или его применение допустимо в начальной дозе 12,5 мг 2 раза в сутки, только при контроле концентрации деметилкломипрамина в плазме крови) рекомендуется выбрать циталопрам в дозе 20–60 мг/сут или эсциталопрам 10–20 мг/сут, или миртазапин 15–45 мг/сут, или сертралин 25–200 мг/сут.

2. При выявлении гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41*: рекомендуется выбрать циталопрам в дозе 20–60 мг/сут или эсциталопрам 10–20 мг/сут, или миртазапин 15–45 мг/сут, или сертралин 25–200 мг/сут, или допускается применять трициклические антидепрессанты в низких дозах (амитриптилин в начальной дозе 12,5 мг/сут, кломипрамин в начальной дозе 12,5 мг 2 раза в сутки, имипрамин в начальной дозе 12,5 мг 3 раза в сутки), при этом повышать дозы данных препаратов следует с использованием результатов терапевтического лекарственного мониторинга (контроль концентрации данных ЛС в плазме крови).
3. При выявлении дубликации функциональных аллелей *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2*: не рекомендуется применять трициклические антидепрессанты, венлафаксин, пароксетин, кломипрамин (или его применение допустимо только при контроле концентрации деметилкломипрамина в плазме крови), следует выбрать циталопрам в дозе 20–60 мг/сут или эсциталопрам 10–20 мг/сут, или миртазапин 15–45 мг/сут, или сертралин 25–200 мг/сут.
4. При выявлении гомозиготного или гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*: не рекомендуется применение циталопрама (или в начальной дозе не более 5 мг/сут), эсциталопрама, сертралина (или его начальная доза должна составлять 12,5 мг/сут), рекомендуется выбрать миртазапин в дозе 15–45 мг/сут, флуоксетин в дозе 20–80 мг/сут, пароксетин в дозе 20–50 мг/сут или допустимо применять трициклические антидепрессанты в низких дозах (амитриптилин в начальной дозе 12,5 мг/сут, кломипрамин в начальной дозе 12,5 мг

2 раза в сутки, имипрамин в начальной дозе 12,5 мг 3 раза в сутки).

5. При выявлении генотипа *CYP2D6*1/*1* антидепрессанты применяются в дозах, регламентированных в инструкциях по медицинскому применению.

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами. Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору схем лечения с традиционным методом применения антидепрессантов без предварительного фармакогенетического тестирования.

Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению

- Эсциталопрам¹⁹, в разделе «Фармакокинетика»: «У лиц со слабой активностью *CYP2C19* концентрация эсциталопрама в два раза выше, чем в случаях с высокой активностью этого изофермента. Значительных изменений концентрации препарата в случаях со слабой активностью изофермента *CYP2D6* обнаружено не было»; в разделе «Способ применения и дозировка»: «Пациенты со слабой активностью *CYP2C19* должны принимать препарат в количестве не более 5 мг/сут. В зависимости от персональной реакции на препарат дозировка может быть увеличена в 2 раза».

Регуляторный статус теста за рубежом [8, 9].

- FDA — флуоксетин и венлафаксин включены в перечень ЛС, для которых сведения о фармакогенетике могут быть представлены в различных разделах инструкции. Для флуоксетина и венлафаксина генетическая информация присутствует в инструкции в разделах «Клиническая фармакология», «Меры предосторожности».
- ЕМА — не регламентировано.

Тест не включен в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармакогенетического тестирования (2011) [9].

¹⁹ Цитируется инструкция по медицинскому применению препарата «Ципралекс»

Тест включен в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) (для амитриптилина, кломипрамина, имипрамина, венлафаксина, циталопрама, эсциталопрама, сертралина) [10].

Антипсихотические средства (нейролептики)

<i>МНН</i>	<i>Торговое название оригинального ЛС</i>	<i>Торговые названия воспроизведенных (генерических) ЛС</i>
Арипипразол	Абилифай	Арипипразол
Галоперидол	–	Апо-Галоперидол, Галоперидол-Акри, Галоперидол-ратиофарм, Галоперидол-Ферейн, Сенорм
Зуклопентиксол	Клопиксол	–
Кветиапин	Сероквель	Виктоэль, Кветиакс, Кветиапин, Кетилепт, Лаквель, Нантарид
Клозапин	–	Азалептин, Клозапин, Клозастен, Лепонекс
Оланзапин	Зипрекса	Заласта
Рisperидон	Рисполепт	Лептинорм, Нейпилепт, Ридонекс, Рилептид, Рисдонал, Риспаксол, Риспен, Рисперидон, Рисполюкс, Рисепт, Сизодон-Сан, Сперидан, Торендо

Показания для применения фармакогенетического теста

- Выбор антипсихотических ЛС и их режимов дозирования у пациентов с психозами (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз и т.д.).

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять

- *CYP2D6**3 (rs35742686), *CYP2D6**4²⁰ (rs3892097), *CYP2D6**5 (делеция гена), *CYP2D6**6 (rs5030655), *CYP2D6**7 (rs5030867), *CYP2D6**9 (rs5030656), *CYP2D6**10²¹ (rs1065852), *CYP2D6**41 (rs28371725) — «медленные» аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена *CYP2D6* (кодирует фермент биотрансформации «типичных» антипсихотических ЛС), ассоциированные с низкой скоростью биотрансформации «типичных» антипсихотических ЛС: промежуточные (при гетерозиготном носительстве) или медленные (при гомозиготном носительстве) метаболизаторы.
- Дупликация функциональных аллелей *CYP2D6**1, *CYP2D6**2 (rs16947(A), rs35840 (C)), ассоциированные с высокой скоростью биотрансформации «типичных» антипсихотических ЛС: быстрые метаболизаторы.

Биологический материал для фармакогенетического тестирования: кровь, соскоб буккального эпителия.

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота носительства аллельного варианта *CYP2D6**4 (гомозиготное и гетерозиготное носительство) в российской популяции составляет до 30%, в других европейских этнических группах — до 10% [13]. Частота дупликаций функциональных аллелей *CYP2D6**1, *CYP2D6**2 в российской популяции составляет до 3,4%, в других европейских этнических группах — до 4,3% [13].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа.

Носительство «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6**3, *CYP2D6**4, *CYP2D6**5, *CYP2D6**6, *CYP2D6**7, *CYP2D6**9, *CYP2D6**10, *CYP2D6**41 ассоциируется с замедлением биотрансформации антипсихотических ЛС в печени, более высокими их концентрациями в плазме крови, более высоким риском развития экстрапирамидных расстройств [38].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования [10, 37].

²⁰ *CYP2D6**4 — наиболее часто встречающийся «медленный» аллель у европеоидов.

²¹ *CYP2D6**10 — наиболее часто встречающийся «медленный» аллель у монголоидов.

1. При выявлении гомозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41*: не рекомендуется применение «типичных» антипсихотических ЛС, рисперидона, следует выбрать атипичные антипсихотические ЛС (клозапин, оланзапин, кветиапин) или галоперидол в начальной дозе 0,25 мг/сут, или арипипразол в начальной дозе 10 мг/сут, или зуклопентиксол в начальной дозе 25 мг/сут внутримышечно (при переходе на прием внутрь 20 мг/сут).
2. При выявлении гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41*: не рекомендуется применение «типичных» антипсихотических ЛС, рисперидона, следует выбрать атипичные антипсихотические ЛС (клозапин, оланзапин, кветиапин) или зуклопентиксол в начальной дозе 37,5 мг/сут внутримышечно (при переходе на прием внутрь 30 мг/сут).
3. При выявлении дупликации функциональных аллелей *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2*: не рекомендуется применение «типичных» антипсихотических ЛС, рисперидона, галоперидола, зуклопентиксола, следует выбрать атипичные антипсихотические ЛС (клозапин, оланзапин, кветиапин).
4. При выявлении генотипа *CYP2D6*1/*1* антипсихотические ЛС («типичные», рисперидон, атипичные) используются в дозах, регламентированных в инструкциях по медицинскому применению.

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами. Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору схем

лечения с традиционным методом применения антипсихотических ЛС без предварительного фармакогенетического тестирования.

Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению

- Рисперидон²², в разделе «Фармакокинетика»: «У быстрых метаболизаторов клиренс активной фракции и рисперидона составляет 5,0 и 13,7 л/ч, соответственно, у слабых метаболизаторов — 3,2 и 3,3 л/ч, соответственно».
- Оланзапин²³, в разделе «Фармакокинетика»: «Активность изофермента CYP2D6 не влияет на уровень метаболизма оланзапина».

Регуляторный статус теста за рубежом [8, 9].

- FDA — Арипипразол, рисперидон и тиоридазин включены в перечень ЛС, для которых сведения о фармакогенетике могут быть представлены в различных разделах инструкции. Для арипипразола, рисперидона, тиоридазина генетическая информация присутствует в инструкции в разделах «Клиническая фармакология», «Предупреждение», «Лекарственное взаимодействие».
- ЕМА — не регламентировано.

Тест не включен в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармакогенетического тестирования (2011) [9].

Тест включен в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) (для арипипразола, галоперидола, рисперидона, зуклопентиксола) [10].

Противосудорожная терапия

Карбамазепин

Торговое название оригинального ЛС: Тегретол

²² Цитируется инструкция по медицинскому применению препарата «Рисполепт»

²³ Цитируется инструкция по медицинскому применению препарата «Зипрекса»

Торговые названия воспроизведенных (генерических) ЛС: Апо-Карбамазепин, Зептол, Карбалеписин ретард, Карбамазепин-Акри, Карбамазепин-Ферейн, Карбамазепин, Финлеписин

Показания для применения фармакогенетического теста

- Прогнозирование развития синдрома Стивенса–Джонсона или эпидермального некролиза (синдрома Лайелла) при применении карбамазепина у пациентов с эпилепсией и эписиндромами, которые сами себя идентифицируют как представители монголоидной расы.

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять

- *HLA-B*1502* — аллельный вариант (полиморфный маркер) одного из генов главного комплекса гистосовместимости (HLA).

Биологический материал для фармакогенетического тестирования: кровь, соскоб буккального эпителия.

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота носительства аллельного варианта *HLA-B*1502* в российской популяции не известна, в других монголоидных этнических группах — до 0,1% [39].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа.

Носительство аллельного варианта *HLA-B*1502* ассоциируется с развитием синдрома Стивенса–Джонсона или эпидермального некролиза при применении карбамазепина у представителей монголоидной расы: у 100% пациентов, являющихся представителями монголоидной расы, несущих аллельный вариант *HLA-B*1502* (гомозиготное или гетерозиготное носительство), при применении карбамазепина развивается синдром Стивенса–Джонсона или эпидермальный некролиз [39].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования. Результаты фармакогенетического тестирования позволяют выявить больных с очень высоким риском развития синдрома Стивенса–Джонсона или эпидермального некролиза при применении карбамазепина, что служит основанием для отказа от применения данного ЛС [39].

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами. Скрининг пациентов на носительство аллельного варианта *HLA-B*1502* позволяет снизить частоту развития синдрома Стивенса–Джонсона или эпидермального некролиза при применении карбамазепина у представителей монголоидной расы с 7,7% до 0% [40].

Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению. В инструкциях по медицинскому применению карбамазепина «генетической» информации нет.

Регуляторный статус теста за рубежом [8, 9]

- FDA — включен в перечень ЛС, для которых сведения о фармакогенетике могут быть представлены в различных разделах инструкции. Рекомендация по обязательному применению фармакогенетического тестирования для выбора карбамазепина у представителей монголоидной расы регламентирована в инструкции.
- ЕМА — не регламентировано.

Тест не включен в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармакогенетического тестирования (2011) [9].

Тест включен в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) [10].

Тест рекомендован для внедрения в клиническую практику Консультативным комитетом по медицинским технологиям Онтарио, Канада (ОНТАС) [11].

Фенитоин

Торговое название оригинального ЛС: -

Торговые названия воспроизведенных (генерических) ЛС: Дифенин.

Показания для применения фармакогенетического теста

- Выбор режима дозирования фенитоина у пациентов с эпилепсией и эписиндромами.

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять.

- *CYP2C9*2* (rs1799853) и *CYP2C9*3* (rs1057910) — «медленные» аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена *CYP2C9* (кодирует основной фермент биотрансформации фенитоина).

Биологический материал для фармакогенетического тестирования: кровь, соскоб буккального эпителия.

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота генотипов по *CYP2C9*, соответствующих медленным метаболитам (носительство аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*), в российской популяции составляет 20–35%, что сопоставимо с европейскими этническими группами [12, 13].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа. Носительство «медленных» аллельных вариантов *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* ассоциируется с замедлением биотрансформации фенитоина в печени, более высокими его концентрациями в плазме крови, более высоким риском развития НЛР (атаксия, нистагм, дизартрия, седация) [41].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования [10].

- При выявлении генотипа *CYP2C9*1/*2* или *CYP2C9*1/*3*: поддерживающая доза фенитоина должна составлять 75–200 мг/сут, мониторинг концентрации фенитоина необходимо каждые 7–10 дней.
- При выявлении генотипа *CYP2C9*2/*2* или *CYP2C9*2/*3*, или *CYP2C9*3/*3*: поддерживающая доза фенитоина должна составлять 50–150 мг/сут, мониторинг концентрации фенитоина необходимо каждые 7–10 дней.
- При выявлении генотипа *CYP2C9*1/*1*: фенитоин назначается в дозах, регламентированных инструкцией по медицинскому применению.

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами. Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору режимов дозирования фенитоина с традиционным методом

применения фенитоина без предварительного фармакогенетического тестирования.

Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению.

В инструкциях по медицинскому применению фенитоина «генетической» информации нет.

Регуляторный статус теста за рубежом [8, 9]

- FDA — не регламентировано.
- ЕМА — не регламентировано.

Тест не включен в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармакогенетического тестирования (2011) [9].

Тест включен в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) [10].

Обезболивающая терапия

Трамадол

Торговое название оригинального ЛС: Трамал.

Торговые названия воспроизведенных (генерических) ЛС: Трамадол-Акри, Трамадол-ГР, Трамадол-Плетхико, Трамадол-Ратиофарм, Трамадол, Трамаклоцидол, Трамолин.

Показания для применения фармакогенетического теста

- Выбор режима дозирования трамадола или других обезболивающих ЛС у пациентов с болевыми синдромами.

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять

- *CYP2D6*3* (rs35742686), *CYP2D6*4*²⁴ (rs3892097), *CYP2D6*5* (делеция гена), *CYP2D6*6* (rs5030655), *CYP2D6*7* (rs5030867), *CYP2D6*9* (rs5030656), *CYP2D6*10*²⁵ (rs1065852), *CYP2D6*41* (rs28371725) — «медленные» аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена *CYP2D6* (кодирует фермент биотрансформации

²⁴ *CYP2D6*4* — наиболее часто встречающийся «медленный» аллель у европеоидов.

²⁵ *CYP2D6*10* — наиболее часто встречающийся «медленный» аллель у монголоидов.

трамадола), ассоциированные с медленной скоростью образования активного метаболита (*O*-деметилтрамадола): промежуточные (при гетерозиготном носительстве) или медленные (при гомозиготном носительстве) метаболитазы.

- Дупликация функциональных аллелей *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2* (rs16947(A), rs35840 (C)), ассоциированные с высокой скоростью биотрансформации трамадола и увеличением образования активного метаболита: быстрые метаболитазы.

Биологический материал для фармакогенетического тестирования: кровь, соскоб буккального эпителия.

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота носительства аллельного варианта *CYP2D6*4* (гомозиготное и гетерозиготное носительство) в российской популяции составляет до 30%, в других европейских этнических группах — до 10% [13]. Частота дупликаций функциональных аллелей *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2* в российской популяции составляет до 3,4%, в других европейских этнических группах — до 4,3% [13].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа.

Носительство «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41* ассоциируется с замедлением биотрансформации трамадола в печени, уменьшением образования активного метаболита и меньшей выраженностью анальгетического эффекта [42]. В то же время, при дупликации функциональных аллелей *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2* наблюдается ускорение биотрансформации трамадола, увеличение образования активного метаболита и более частое развитие НЛР (прежде всего — тошноты дыхательных нарушений) [43, 44].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования [10].

1. При выявлении гомозиготного или гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41*: не

рекомендуется применение трамадола, следует выбрать нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ацетаминофен или морфин (при выраженном болевом синдроме).

2. При выявлении дубликации функциональных аллелей *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2*: следует применять трамадол внутрь, начиная с разовой дозы 25 мг, суточная доза не должна превышать 300 мг/сут, или внутримышечно начиная с дозы 25 мг 2 раза в сутки, суточная доза не должна превышать 300 мг/сут, или следует выбрать альтернативные обезболивающие ЛС: НПВС, ацетаминофен, морфин (при выраженном болевом синдроме).
3. При выявлении генотипа *CYP2D6*1/*1* трамадол используется в дозах, регламентированных в инструкции по медицинскому применению.

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами. Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору схем лечения с традиционным методом применения трамадола без предварительного фармакогенетического тестирования.

Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению. В инструкциях по медицинскому применению трамадола «генетической» информации нет.

Регуляторный статус теста за рубежом [9, 10].

- FDA — включен в перечень ЛС, для которых сведения о фармакогенетике могут быть представлены в различных разделах инструкции. Для трамадола генетическая информация присутствует в инструкции в разделе «Клиническая фармакология».
- ЕМА — не регламентировано.

Тест не включен в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармакогенетического тестирования (2011) [9].

Тест включен в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) [10].

Ингибиторы протонного насоса (ингибиторы H⁺, K⁺-АТФазы)

<i>МНН</i>	<i>Торговое название оригинального ЛС</i>	<i>Торговые названия воспроизведенных (генерических) ЛС</i>
Лансопризол	–	Ланзабел, Ланзап, Ланзоптол, Лансопризол, Лансопризол Штада, Ланцид, Лоэнзар-сановель, Эпикур
Омепразол	Лосек	Омез, Гастрозол, Зероцид, Омекапс, Омепразол-Акри, Омепразол-Рихтер, Омепразол Сандоз, Омепрус, Омизак, Омипикс, Омитокс, Оцид, Плеом-20, Промез, Ромесек, Улкозол, Ультоп, Хелицид, Цисагаст
Эзомепразол	Нексиум	–

Показания для применения фармакогенетического теста

- Выбор дозы ингибиторов протонного насоса (омепразола, эзомепразола, лансопризола) у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями (язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки, гастро-эзофагиально-рефлюксная болезнь и др.), в том числе в составе схем антихеликобактерной терапии.

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять

- *CYP2C19*2* (rs4244285) и *CYP2C19*3* (rs4986893) — «медленные» аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена *CYP2C19* (кодирует основной фермент биотрансформации омепразола, эзомепразола, лансопризола), ассоциированные с низкой скоростью биотрансформации омепразола: промежуточные (при гетерозиготном носительстве) и медленные (при гомозиготном носительстве) метаболизаторы.

- *CYP2C19*17* (rs12248560) — «быстрый» аллельный вариант, ассоциированный с высокой скоростью биотрансформации омепразола, эзомепразола, лансопризола: быстрые метаболизаторы.

Биологический материал для фармакогенетического тестирования: кровь, соскоб буккального эпителия.

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота генотипов по *CYP2C19*, соответствующих медленным метаболизаторам (носительство аллельных вариантов *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3*), в российской популяции составляет 11,4%, что сопоставимо с европейскими этническими группами [13]. Частоты аллелей и генотипов по *CYP2C19*17* в российской популяции не известны, в европейских этнических группах — до 18% [45].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа. Фармакокинетические исследования у здоровых добровольцев показали, что площадь под фармакокинетической кривой, значения максимальной концентрации ингибиторов протонного насоса достоверно выше у гетерозигот и, особенно, гомозигот по аллельным вариантам *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3*. Обнаружено, что более выраженное подавление желудочной секреции при применении омепразола наблюдается у пациентов, являвшихся гетерозиготами (генотипы *CYP2C19*1/*2*, *CYP2C19*1/*3*) и гомозиготами по этим же аллельным вариантам (генотипы *CYP2C19*2/*2*, *CYP2C19*3/*3*, *CYP2C19*2/*3*) [45, 46]. Вместе с тем, частота НЛР при применении ингибиторов протонного насоса не зависит от генотипов по *CYP2C19* [47]. В то же время, носительство аллеля *CYP2C19*17* (генотипы *CYP2C19*1/*17*, *CYP2C19*17/*17*) наблюдается высокая скорость биотрансформации ингибиторов протонного насоса, низкими значениями их концентрации в плазме крови и слабым антисекреторным эффектом [45].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования (для выбора дозы ингибиторов протонного насоса в составе антихеликобактерной эрадикационной терапии) [10, 48]:

- При выявлении генотипа *CYP2C19*1/*1* рекомендуется назначить омепразол в дозе 40 мг/сут или эзомепразол в дозе 20 мг/сут, или лансопразол в дозе 60 мг/сут.
- При выявлении гетерозиготного носительства «медленных» аллелей *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* (генотипы *CYP2C19*1/*2*, *CYP2C19*1/*3*, *CYP2C19*2/*17*, *CYP2C19*3/*17*) рекомендуется назначить омепразол в дозе 40 мг/сут или лансопразол в дозе 30 мг/сут.
- При выявлении гомозиготного носительства «медленных» аллелей *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* (генотипы *CYP2C19*2/*2*, *CYP2C19*3/*3*, *CYP2C19*2/*3*) рекомендуется назначать омепразол в дозе 20 мг/сут или лансопразол в дозе 30 мг/сут.
- При выявлении генотипов *CYP2C19*1/*17*, *CYP2C19*17/*17* рекомендуется назначить омепразол в дозе 80 мг/сут или эзомепразол в дозе 40 мг/сут.

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами. Применение фармакогенетического тестирования для персонализации выбора дозы ингибиторов протонного насоса в составе схем антихеликобактерной терапии (в сочетании с кларитромицином и амоксициллином) позволяет достигнуть эрадикацию *H. pylori* у 96% пациентов [48].

Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению.

- Эзомепразол²⁶, в разделе «Фармакокинетика»: «Приблизительно 2,9±1,5% населения снижена активность *CYP2C19*. У таких пациентов метаболизм эзомепразола в основном осуществляется в результате действия *CYP3A4*. При систематическом приеме 40 мг эзомепразола однократно в сутки значение AUC на 100% превышает значение этого параметра у пациентов с повышенной активностью *CYP2C19*. Средние значения максимальных концентраций в плазме у пациентов со сниженной активностью повышены приблизительно на 60%. Указанные особенности не влияют на дозу и способ применения эзомепразола».

²⁶ Цитируется инструкция по медицинскому применению препарата «Нексиум»

Регуляторный статус теста за рубежом [8, 9]

- FDA — Эзомепразол включен в перечень ЛС, для которых сведения о фармакогенетике могут быть представлены в различных разделах инструкции. Для эзомепразола генетическая информация присутствует в инструкции в разделе «Клиническая фармакология».
- ЕМА — не регламентировано.

Тест не включен в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармакогенетического тестирования (2011) [9].

Тест включен в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) (для омепразола, эзомепразола, лансопразола) [11].

Противоопухолевая химиотерапия

Тамоксифен

Торговое название оригинального ЛС: -

Торговые названия воспроизведенных (генерических) ЛС: Веро-Тамоксифен, Тамоксифен-Эбеве, Тамоксифен, Тамоксифен Гексал, Тамоксифена цитрат.

Показания для применения фармакогенетического теста

- Прогнозирование низкой эффективности тамоксифена у пациенток с постменопаузальным эстроген-позитивным раком молочной железы.

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять

- *CYP2D6*3 (rs35742686), CYP2D6*4 (rs3892097), CYP2D6*5 (делеция гена), CYP2D6*6 (rs5030655), CYP2D6*7 (rs5030867), CYP2D6*9 (rs5030656), CYP2D6*10 (rs1065852), CYP2D6*41 (rs28371725) — аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена CYP2D6 (кодирует фермент биотрансформации тамоксифена, превращающий его в активный метаболит).*

Биологический материал для фармакогенетического тестирования: кровь, соскоб буккального эпителия.

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота носительства аллельного варианта *CYP2D6*4* (гомозиготное и гетерозиготное носительство) в российской популяции составляет до 30%, в других европейских этнических группах — до 10% [13].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа. Носительство «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41* ассоциируется с медленной скоростью образования активного метаболита тамоксифена (эндоксифена) в печени и низкой эффективностью тамоксифена (короткая длительность ремиссии) у пациенток с постменопаузальным эстроген-позитивным раком молочной железы [49].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования. Выявление как гомозиготного, так и гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41* прогнозирует низкую эффективность тамоксифена, в таких случаях следует отказаться от применения тамоксифена и выбрать ингибиторы ароматазы [9, 10].

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами. Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору схем лечения с традиционным методом применения тамоксифена без предварительного фармакогенетического тестирования по параметрам эффективности и безопасности. Фармакоэкономический анализ, в который было включено 25 когортных исследования, показал отсутствие экономических преимуществ применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования тамоксифена [Fleeman N, Martin Saborido C, Payne K, Boland A, Dickson R, Dundar Y, Fernández Santander A, Howell S, Newman W, Oyee J, Walley T. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of genotyping for CYP2D6 for the management of women with breast cancer treated with tamoxifen: a systematic review. Health Technol Assess. 2011 Sep;15(33):1-102].

Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению. В инструкциях по медицинскому применению тамоксифена «генетической» информации нет.

Регуляторный статус теста за рубежом [8, 9].

- FDA — включен в перечень ЛС, для которых сведения о фармакогенетике могут быть представлены в различных разделах инструкции. Рекомендация по применению фармакогенетического тестирования для персонализации выбора дозы тамоксифена регламентирована в инструкции.
- ЕМА — не регламентировано.

Тест включен в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармакогенетического тестирования (2011) [9].

Тест включен в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) [10].

Иринотекан

Торговое название оригинального ЛС: Кампто ЦС

Торговые названия воспроизведенных (генерических) ЛС: Иринотекан-Тева, Иринотекан-Филаксис, Иринотекан, Иринотекан-Плива, Иритен, Ирнокам, Камптера

Показания для применения фармакогенетического теста

- Прогнозирование развития нейтропении при применении иринотекана у пациентов с колоно-ректальным раком.

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять.

- *UGT1A1*28* — аллельный вариант (полиморфный маркер) гена *UGT1A1* (кодирует фермент биотрансформации активного метаболита иринотекана SN-38, превращающий его в неактивный глюкуронид).

Биологический материал для фармакогенетического тестирования: кровь, соскоб буккального эпителия.

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота носительства аллельного варианта

*UGT1A1*28* (гомозиготное носительство) в российской популяции, как и в других европейских этнических группах — до 13% [50, 51].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа.

Гомозиготное носительство аллельного варианта *UGT1A1*28* (генотип *UGT1A1*28/*28*) ассоциируется с нарушением биотрансформации активного метаболита иринотекана SN-38, накоплением его в организме и высоким риском развития нейтропении и тяжелой диареи [51].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования. При выявлении носительства полиморфизма гена *UGT1A1* (аллельный вариант *UGT1A1*28*) рекомендуется начинать лечение с минимальных доз препарата — 125 мг/м²/сут [51].

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами. Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору дозы иринотекана с традиционным методом применения иринотекана без предварительного фармакогенетического тестирования.

Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению. В инструкциях по медицинскому применению иринотекана «генетической» информации нет.

Регуляторный статус теста за рубежом [8, 9]

- FDA — включен в перечень ЛС, для которых сведения о фармакогенетике могут быть представлены в различных разделах инструкции. Для иринотекана генетическая информация присутствует в инструкции в разделах «Клиническая фармакология», «Предупреждение».
- ЕМА — не регламентировано.

Тест не включен в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармакогенетического тестирования (2011) [9].

Тест включен в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) [10].

Азатиоприн и 6-меркаптопурин

Торговое название оригинального ЛС: -

Торговые названия воспроизведенных (генерических) ЛС:

- Азатиоприн - Азатиоприн
- 6-меркаптопурин - Меркаптопурин, Пури-Нетол

Показания для применения фармакогенетического теста

- Прогнозирование развития гематологической токсичности при применении азатиоприна и 6-меркаптопурина у пациентов с болезнью Крона, или неспецифическим язвенным колитом.

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять

- *TPMT*2 (с.238G>C, rs1800462), TPMT*3A (комбинации rs1142345 и rs1800460), TPMT*3B (с.460G>A), TPMT*3C (rs1142345) — аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена TPMT (кодирует фермент тиопуринметилтрансферазу, которая осуществляет биотрансформацию азатиоприна и 6-меркаптопурина до неактивных метилированных метаболитов).*

Биологический материал для фармакогенетического тестирования: кровь, соскоб буккального эпителия.

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота носительства аллельных вариантов *TPMT*2, TPMT*3A, TPMT*3B, TPMT*3C* в российской популяции не известна, в других европейских этнических группах — до 4% [52].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа. Носительство аллельных вариантов *TPMT*2, TPMT*3A, TPMT*3B, TPMT*3C* ассоциируется с высоким риском развития гематологической токсичности в первую неделю применения азатиоприна или 6-меркаптопурина, назначаемых в стандартных дозах [53].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования. При выявлении гомозиготного носительства аллельных вариантов *TPMT*2, TPMT*3A, TPMT*3B, TPMT*3C* рекомендуется начинать лечение азатиоприном или 6-меркаптопурином с дозы, составляющей 10% от стандартной

рекомендованной, при гетерозиготном носительстве — 50% от стандартной рекомендованной [9, 10, Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, Schmiegelow K, Pui CH, Yee SW, Stein CM, Carrillo M, Evans WE, Klein TE; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing. Clin Pharmacol Ther. 2011 Mar;89(3):387-91]. Коррекцию дозы азатио-прина или 6-меркаптопурина у таких пациентов надо проводить с учетом результатов терапевтического лекарственного мониторинга: определения концентрации азатиопрена или 6-меркаптопурина в плазме крови.

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами. Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору дозы азатиопрена или 6-меркаптопурина с традиционным методом применения препаратов без предварительного фармакогенетического тестирования.

Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению.

- Меркаптопурин²⁷, раздел «Особые указания»: «В редких случаях у некоторых людей отмечается врожденный дефицит фермента тиопуринметилтрансферазы. Пациент с дефицитом данного фермента могут быть в большей степени подвержены быстрому развитию миелосупрессии меркаптопурином».

Регуляторный статус теста за рубежом [8, 9]

- FDA — включены в перечень ЛС, для которых сведения о фармакогенетике могут быть представлены в различных разделах инструкции. рекомендация по применению фармако-генетического тестирования или определению активности ТРМТ (фенотипирование) для персонализации выбора дозы азатиопрена и 6-меркаптопурина регламентирована в инструкции.
- ЕМА — не регламентировано.

²⁷ Цитируется инструкция по медицинскому применению препарата «Пури-Нетол»

Тест включен в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармакогенетического тестирования (2011) [9].

Тест включен в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) [10].

Тест рекомендован Консорциумом по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC, США) [Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, Schmiegelow K, Pui CH, Yee SW, Stein CM, Carrillo M, Evans WE, Klein TE; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing. Clin Pharmacol Ther. 2011 Mar;89(3):387-91].

Тест рекомендован для внедрения в клиническую практику Консультативным комитетом по медицинским технологиям Онтарио, Канада (ОНТАС) [11].

Фторурацил и капецитабин

Торговое название оригинального ЛС:

- 5-фторурацил — 5-фторурацил Эбеве;
- Капецитабин — Кселода.

Торговые названия воспроизведенных (генерических) ЛС:

- 5-фторурацил — Фторурацил Дарница, Фторурацил-ЛЭНС, Фторурацил-Тева;
- Капецитабин — нет воспроизведенных ЛС.

Показания для применения фармакогенетического теста

- Прогнозирование высокой токсичности (нейротоксичности, кардиотоксичности и т.д.) фторурацила и капецитабина, выбор режима дозирования данных препаратов.

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять.

- *G735A* — аллельный вариант (полиморфный маркер) гена *DPYD* (кодирует фермент дигидропиримидиндигидрогеназу, которая осуществляет биотрансформацию 5-фторурацила и капецитабина до неактивных метаболитов).

Биологический материал для фармакогенетического тестирования: кровь, соскоб буккального эпителия.

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота носительства аллельного *G735A* гена *DPYD* в российской популяции составляет 0,69% [54], что сопоставимо с другими европейскими этническими группами [55].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа. Гомозиготное носительство полиморфного маркера *G735A* ассоциируется с замедлением биотрансформации 5-фторурацила и капецитабина, высокими значениями их концентрации в плазме крови и повышенным риском развития выраженных НЛР (прежде всего — нейротоксичности) [56].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования

- При выявлении генотипа *AA* по полиморфному маркеру *G735A* гена *DPYD* рекомендуется отказаться от применения 5-фторурацила и капецитабина из-за очень высокого риска развития выраженных НЛР.
- При выявлении генотипа *GA* по полиморфному маркеру *G735A* гена *DPYD* рекомендуется начинать лечение 5-фторурацилом и капецитабином с дозы, составляющей 50% от регламентированной в инструкции по медицинскому применению.

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами. Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору дозы 5-фторурацила и капецитабина с традиционным методом применения препаратов без предварительного фармакогенетического тестирования.

Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению.

- Капецитабин²⁸, в разделе «Противопоказания»: «Капецитабин противопоказан при установленном дефиците дигидропиридиндигидрогеназы».

²⁸ Цитируется инструкция по медицинскому применению препарата «Кселода»

Регуляторный статус теста за рубежом [8, 9]

- FDA — включены в перечень ЛС, для которых сведения о фармакогенетике могут быть представлены в различных разделах инструкции. Рекомендация по обязательному применению фармакогенетического тестирования для выбора фторурацила и капецитабина регламентирована в инструкции.
- ЕМА — не регламентировано.

Тест не включен в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармакогенетического тестирования (2011) [9].

Тест включен в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) [10].

Противоопухолевая таргетная терапия

Селективные ингибиторы тирозинкиназы EGFR: гефитиниб и эрлотиниб

Торговое название оригинального ЛС:

- гефитиниб — Иресса;
- эрлотиниб — Тарцева.

Торговые названия воспроизведенных (генерических) ЛС: воспроизведенных ЛС нет.

Показания для применения фармакогенетического теста

- Прогнозирование высокой эффективности или резистентности к селективным ингибиторам тирозинкиназы гефитинибу и эрлотинибу у пациентов с немелкоклеточным раком легкого.

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять.

- Делеция в 19 экзоне (захватывающая 746–750 кодоны, del746–750) и аминокислотная замена L858R (Leu858Arg) рецептора эпителиального фактора роста (EGFR) в опухолевых клетках, ассоциированные с эффективностью терапии гефитинибом и эрлотинибом.

- Аминокислотная замена T790M EGFR в опухолевых клетках, ассоциированная с резистентностью к терапии гефитинибом и эрлотинибом.

Биологический материал для фармакогенетического тестирования: ткань опухоли (свежезамороженная или парафиновый блок фиксированной формалином опухолевой ткани, или срезы опухолевой ткани в парафине).

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. У пациентов с немелкоклеточным раком легкого делеция в 19 экзоне (захватывающая 746–750 кодоны, del746–750) и аминокислотная замена L858R (Leu858Arg) EGFR опухоли встречается у 10–20% [57].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа. У 95% пациентов с делецией в 19 экзоне (захватывающей 746–750 кодоны, del746–750) или аминокислотной заменой L858R (Leu858Arg) EGFR опухоли применение гефитиниба и эрлотиниба приводит к увеличению продолжительности жизни пациентов с немелкоклеточным раком легкого на 1 год и более [58].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования

- При выявлении в опухоли делеции в 19 экзоне (захватывающей 746–750 кодоны, del746–750) или аминокислотной замены L858R (Leu858Arg) гена EGFR необходимо начать лечение гефитинибом или эрлотинибом.
- Если в опухоли не выявлены делеция в 19 экзоне (захватывающая 746–750 кодоны, del746–750) или аминокислотная замена L858R (Leu858Arg) EGFR или выявлена аминокислотная замена T790M гена EGFR, от терапии гефитинибом или эрлотинибом следует отказаться и использовать альтернативные ЛС.

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами. См. выше.

Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению. В инструкции по медицинскому применению гефитиниба и эрлотиниба «генетической» информации нет.

Регуляторный статус теста за рубежом [8, 9]

- FDA — включены в перечень ЛС, для которых сведения о фармакогенетике могут быть представлены в различных разделах инструкции. Рекомендация по обязательному применению фармакогенетического тестирования для выбора gefitiniba и erlotiniba регламентирована в инструкции.
- EMA — рекомендация по обязательному применению фармакогенетического тестирования для выбора gefitiniba и erlotiniba регламентирована в инструкции.

Тест включен в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармакогенетического тестирования (2011) [9].

Тест не включен в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) [10].

Моноклональные антитела к рецептору EGFR: цетуксимаб и панитумумаб

Торговое название оригинального ЛС:

- цетуксимаб — Эрбитукс;
- панитумумаб — Вектибикс.

Торговые названия воспроизведенных (генерических) ЛС: воспроизведенных ЛС нет.

Показания для применения фармакогенетического теста

- Прогнозирование резистентности к моноклональным антителам к рецептору EGFR у пациентов с метастатическим раком толстой и прямой кишки.

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять

- KRAS мутации во 2 экзоне 12 кодона (Gly12Ala, Gly12Asp, Gly12Arg, Gly12Cys, Gly12Ser, Gly12Val) и 13 кодона (Gly13Asp) в опухолевых клетках, ассоциированный с резистентностью к терапии цетуксимабом и панитумумабом.

Биологический материал для фармакогенетического тестирования: ткань опухоли (свежезамороженная или парафиновый блок

фиксированной формалином опухолевой ткани, или срезы опухолевой ткани в парафине).

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. KRAS мутации опухоли встречаются у 40% пациентов с раком толстой и прямой кишки [59].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа. При наличии в опухоли KRAS мутаций терапия цетуксимабом или панитумумабом не эффективна [59].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования

- При выявлении в опухоли KRAS мутаций от терапии цетуксимабом или панитумумабом следует отказаться и использовать альтернативные ЛС.

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами. См. выше.

Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению

- Для цетуксимаба²⁹ — в разделе «Фармакологическое действие»: «Протоонкоген KRAS (гомолог вирусного онкогена саркомы крыс Кирстена 2) является нисходящим центральным преобразователем сигнала для EGFR. В опухолях активация KRAS EGFR приводит к усилению пролиферации, продукции про-ангиогенных факторов. KRAS один из наиболее часто встречающихся активированных онкогенов при раке. Мутации KRAS гена происходят в активном участке (кодоне 12 и 13) в результате активации KRAS протеина независимо от EGFR сигнала. При метастатическом колоректальном раке KRAS мутация встречается в 30-50% случаев».
- Для панитумумаба³⁰ — в разделе «Фармакологическое действие»: «Ген KRAS (гомолог вирусного онкогена крысиной саркомы Кирстена 2) кодирует небольшой гуанозинтрифосфат-связывающий белок, который

²⁹ Цитируется инструкция по медицинскому применению препарата «Эрбитукс»

³⁰ Цитируется инструкция по медицинскому применению препарата «Вектибикс»

участвует в трансдукции сигнала. KRAS активируется различными сигналами, в том числе и от рецептора EGFR, и в свою очередь, стимулирует синтез других внутриклеточных белков, вовлеченных в процессы клеточной пролиферации, выживаемости и ангиогенеза. Активирующие мутации гена KRAS часто происходят в различных опухолевых клетках человека и играют определенную роль, как в процессе онкогенеза, так и в прогрессии опухоли». В разделе «Показание»: «Показан как монотерапия колоректального рака... с немутантным (диким) типе KRAS...».

Регуляторный статус теста за рубежом [8, 9]

- FDA — включены в перечень ЛС, для которых сведения о фармакогенетике могут быть представлены в различных разделах инструкции. Рекомендация по обязательному применению фармакогенетического тестирования для выбора цетуксимаба и панитумумаба регламентирована в инструкции.
- ЕМА — рекомендация по применению фармакогенетического тестирования для выбора цетуксимаба и панитумумаба регламентирована в инструкции.

Тест включен в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармакогенетического тестирования (2011) [9].

Тест не включен в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) [10].

Трастузумаб

Торговое название оригинального ЛС: Герцептин.

Торговые названия воспроизведенных (генерических) ЛС: воспроизведенных ЛС нет.

Показания для применения фармакогенетического теста

- Прогнозирование эффективности трастузумаба у пациенток с метастазирующим раком молочной железы.

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять.

- Наличие экспрессии гена *HER2* в опухоли (т.н. *HER2*-положительный статус).

Биологический материал для фармакогенетического тестирования: ткань опухоли (свежезамороженная или парафиновый блок фиксированной формалином опухолевой ткани, или срезы опухолевой ткани в парафине).

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. *HER2*-положительный статус имеется у 25–30% пациенток с раком молочной железы [60].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа. При выявлении *HER2*-положительного статуса прогнозируется высокая эффективность трастузумаба [61].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования

- При выявлении *HER2*-положительного статуса рекомендуется начать терапию с включением трастузумаба.
- При выявлении *HER2*-отрицательного статуса от терапии трастузумабом следует отказаться.

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами. См. выше.

Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению³¹

- В разделе «Фармакологическое действие»: «Трастузумаб блокирует пролиферацию опухолевых клеток человека с гиперэкспрессией HER-2» и разделе «Показание»: «Показан при метастазирующем раке молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 (монотерапия после одной или более схем химиотерапии, в комбинации с паклитакселом в случае отсутствия предшествующей химиотерапии)».

Регуляторный статус теста за рубежом [8, 9]

- FDA — включен в перечень ЛС, для которых сведения о фармакогенетике могут быть представлены в различных разделах инструкции. Рекомендация по обязательному

³¹ Цитируется инструкция по медицинскому применению препарата «Герцептин»

применению фармакогенетического тестирования для выбора трастузумаба регламентирована в инструкции.

- ЕМА — рекомендация по обязательному применению фармакогенетического тестирования для выбора трастузумаба регламентирована в инструкции.

Тест не включен в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармакогенетического тестирования (2011) [9].

Тест не включен в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) [10].

Тест рекомендован для внедрения в клиническую практику Консультативным комитетом по медицинским технологиям Онтарио, Канада (ОНТАС) [11].

Противогрибковая терапия

Вориконазол

Торговое название оригинального ЛС: Вифенд.

Торговые названия воспроизведенных (генерических) ЛС: воспроизведенных ЛС нет.

Показания для применения фармакогенетического теста

- Прогнозирование развития НЛР (гепатотоксичности) при применении вориконазола и определение необходимости проведения терапевтического лекарственного мониторинга (контроль концентрации вориконазола в плазме крови).

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять

- *CYP2C19*2 (rs4244285) и CYP2C19*3 (rs4986893) — «медленные» аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена CYP2C19 (кодирует основной фермент биотрансформации вориконазола), ассоциированные с замедлением биотрансформации вориконазола: промежуточные (при гетерозиготном носительстве) и медленные (при гомозиготном носительстве) метаболитаторы.*

Биологический материал для фармакогенетического тестирования: кровь, соскоб буккального эпителия.

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота генотипов по *CYP2C19*, соответствующих медленным метаболитам (носительство аллельных вариантов *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3*), в российской популяции составляет 11,4%, что сопоставимо с европейскими этническими группами [13].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа. Носительство «медленных» аллельных вариантов *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* ассоциируется с низкой скоростью биотрансформации вориконазола в печени, высокой его концентрацией в плазме крови и высоким риском развития НЛР (в первую очередь — гепатотоксичность) [62].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования

- При выявлении гомозиготного (генотипы *CYP2C19*2/*2*, *CYP2C19*3/*3*, *CYP2C19*2/*3*) или гетерозиготного носительства (генотипы *CYP2C19*1/*2*, *CYP2C19*1/*3*) «медленных» аллелей *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* рекомендуется проведение терапевтического лекарственного мониторинга (контроль концентрации вориконазола в плазме крови).
- При выявлении генотипа *CYP2C19*1/*1* вориконазол применяется в дозах, регламентированных инструкцией по медицинскому применению, проведение терапевтического лекарственного мониторинга не обязательно.

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами. Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к применению вориконазола с традиционным методом применения препарата без предварительного фармакогенетического тестирования.

Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению³². «Исследования *in vivo* свидетельствуют о том, что *CYP2C19* играет важную роль в метаболизме вориконазола. *CYP2C19* проявляет генетический полиморфизм. Пониженного

³² Цитируется инструкция по медицинскому применению препарата «Вифенд»

метаболизма вориконазола можно ожидать у 15-20% монголоидов и у 3-5% представителей европейской и негроидной рас. Исследования у представителей европеоидной расы и японцев показали, что у пациентов с пониженным метаболизмом АУС вориконазола в среднем в 4 раза выше, чем у гомозиготных пациентов (авт.- по «дикому» аллелю, т.е. с генотипом СУР2С19*1/*1) с активным метаболизмом, а у гетерозиготных пациентов - в 2 раза...».

Регуляторный статус теста за рубежом [8, 9]

- FDA — включен в перечень ЛС, для которых сведения о фармакогенетике могут быть представлены в различных разделах инструкции. Для вориконазола генетическая информация присутствует в инструкции в разделах «Клиническая фармакология», «Лекарственное взаимодействие».
- ЕМА — не регламентировано

Тест не включен в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармакогенетического тестирования (2011) [9].

Тест включен в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) [11].

Противовирусная терапия у пациентов с ВИЧ-инфекцией **Абакавир**

Торговое название оригинального ЛС: Зиаген.

Торговые названия воспроизведенных (генерических) ЛС: воспроизведенных ЛС нет.

Показания для применения фармакогенетического теста

- Прогнозирование развития синдрома гиперчувствительности при применении абакавира у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять.

- *HLA-B*5701* — аллельный вариант (полиморфный маркер) одного из генов главного комплекса гистосовместимости (HLA).

Биологический материал для фармакогенетического тестирования: кровь, соскоб буккального эпителия.

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота носительства аллельного варианта *HLA-B*5701* в российской популяции не известна, в других европейских этнических группах — до 5% [63].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа. Носительство аллельного варианта *HLA-B*5701* ассоциируется с развитием синдрома гиперчувствительности при применении абакавира: у 50% пациентов, несущих аллельный вариант *HLA-B*5701*, (в гомозиготном или гетерозиготном состоянии), при применении абакавира развивается синдром гиперчувствительности [63].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования. При выявлении носительства аллельного варианта *HLA-B*5701* (гомозиготного или гетерозиготного) следует отказаться от применения абакавира [9, 10].

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами. По результатам крупного мультицентрового проспективного исследования PREDICT-1 было показано, что скрининг пациентов на носительство аллельного варианта *HLA-B*5701* позволяет снизить частоту развития синдрома гиперчувствительности при применении абакавира с 7-12% до 0-2%, при этом данный подход оказался экономически оправданным [63].

Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению³³. В разделе «Факторы риска»: «В клинических исследованиях было показано, что носительство аллеля *HLA-B*5701* значительно увеличивает риск развития гиперчувствительности к абакавиру. Врачам рекомендуется проводить скрининг на носительство аллеля *HLA-B*5701* у ВИЧ-инфицированных пациентов, которым ранее не назначались препараты, содержащие абакавир. Использование абакавир содержащих

³³ Цитируется инструкция по медицинскому применению препарата «Зиаген»

препаратов не рекомендуется у пациентов, имеющих аллель *HLA-B*5701*».

Регуляторный статус теста за рубежом [8, 9]

- FDA — включен в перечень ЛС, для которых сведения о фармакогенетике могут быть представлены в различных разделах инструкции. Рекомендация по обязательному применению фармакогенетического тестирования для выбора абакавира регламентирована в инструкции.
- ЕМА — рекомендация по обязательному применению фармакогенетического тестирования для выбора абакавира регламентирована в инструкции.

Тест включен в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармакогенетического тестирования (2011) [9].

Тест включен в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) [10].

Тест рекомендован для внедрения в клиническую практику Консультативным комитетом по медицинским технологиям Онтарио, Канада (ОНТАС) [11].

Иммunosuppressивная терапия в трансплантологии **Такролимус**

Торговое название оригинального ЛС: Програф

Торговые названия воспроизведенных (генерических) ЛС: Авдаграф, Протопик

Показания для применения фармакогенетического теста:

- Персонализация дозирования такролимуса для профилактики развития нейротоксичности у пациентов, на диализе, которым предстоит трансплантация почки или в первый день после трансплантации.

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять.

- CYP3A5*3 (rs776746)- аллельный вариант (полиморфный маркер) гена CYP3A5 (кодирует главный фермент биотрансформации такролимуса).

Биологический материал для фармакогенетического тестирования: кровь, соскоб буккального эпителия.

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота носительства аллельного варианта CYP3A5*3 в российской популяции не известна, в других европейских этнических группах - от 7 до 30% [64].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа. Носительство аллельного варианта CYP3A5*3 ассоциируется с развитием нефротоксичности при применении такролимуса с помощью стандартного режима дозирования (в дозе 0,25 мг/кг/сутки) [65].

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) [9, 10].

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами. Фармакогенетический подход к выбору режима дозирования варфарина может увеличить количество пациентов, у которых концентрация такролимуса будет находиться в пределах терапевтического диапазона [66].

Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению. В инструкции по медицинскому применению такролимуса «генетической» информации нет.

Регуляторный статус теста за рубежом [8, 9]:

- FDA- не регламентировано
- ЕМА- не регламентировано

Тест включен в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармакогенетического тестирования (2011) [9].

Тест включен в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) [10].

Гормональная контрацепция

Показания для применения фармакогенетического теста:

- Прогнозирование развития тромботических осложнений (и прежде всего ТЭЛА) при применении комбинированных гормональных контрацептивов.

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять.

- G506A (мутация Лейден)- полиморфный маркер гена F5 (кодирует фактор свертывания V)
- G20210A- полиморфный маркер гена F2 (кодирует фактор свертывания II)

Биологический материал для фармакогенетического тестирования: кровь, соскоб буккального эпителия.

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота носительства аллельного в российской популяции гетерозигот и гомозигот по полиморфному маркеру G506A гена F5 (мутация Лейден) составляет 2,6-3,6% [67, 68], по полиморфному маркеру G20210A гена F2 -1,74% [67], что сопоставимо с другими европейскими этническими группами 3-12% и 1-3%, соответственно [69, 70].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа.

- Гетерозиготное носительство мутации Лейден увеличивает риск тромботических осложнений при применении комбинированных гормональных контрацептивов (главным образом за счет этинилэстрадиола) в 16 раз, гомозиготное носительство - в 100 раз [71].
- Гетерозиготное носительство полиморфного маркера G20210A гена F2 увеличивает риск тромботических осложнений при применении комбинированных гормональных контрацептивов (главным образом за счет этинилэстрадиола) в 10-20 раз, гомозиготное носительство - в 150 раз [71].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования. Результаты фармакогенетического тестирования позволяют выявить женщин с очень высоким риском развития

тромботических осложнений (при гетерозиготном и гомозиготном носительстве по полиморфным маркерам G506A гена F5 (мутация Лейден) и G20210A гена F2) при применении комбинированных гормональных контрацептивов, что является основанием для отказа от применения данных ЛС и выбором альтернативных методов контрацепции.

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами. Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подхода к выбору в качестве метода контрацепции применения комбинированных гормональных контрацептивов с традиционным методом применения препарата без предварительного фармакогенетического тестирования.

Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению. В инструкции по медицинскому применению комбинированных гормональных контрацептивов «генетической» информации нет.

Регуляторный статус теста за рубежом [8, 9]:

- FDA- не регламентировано
- ЕМА- не регламентировано

Тест не включен в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармакогенетического тестирования (2011) [9].

Тест включен в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) (только полиморфный маркер G506A гена F5 (мутация Лейден) [10].

ЧАСТЬ III. ЭТИЧЕСКИЕ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Этические аспекты информирования пациентов о проведении фармакогенетического тестирования

При наличии у пациента показаний для проведения фармакогенетического тестирования, лечащий врач должен получить у него (или его законного представителя)

информированное согласие на его проведение. Информированное согласие на проведение фармакогенетического тестирования может быть подписано пациентом в виде специально разработанной формы или в виде общего плана обследования и лечения, в который включено фармакогенетическое тестирование. При этом, врач должен разъяснить пациенту следующие моменты относительно фармакогенетического тестирования [72]:

- Цели фармакогенетического тестирования
- Точность фармакогенетического тестирования для выбора оптимальной схемы фармакотерапии
- Информация, которую дает фармакогенетическое тестирование
- Альтернативные схемы фармакотерапии при отказе от фармакогенетического тестирования
- Потенциальная польза и риски проведения фармакогенетического тестирования
- Сроки хранения генетического материала.
- Гарантия сохранения конфиденциальности результатов фармакогенетического тестирования.

Конфиденциальность результатов фармакогенетического тестирования обеспечивается за счет положения, предусмотренного Основами законодательства об охране здоровья института врачебной тайны [73].

В случаях, если возникает необходимость использования результатов фармакогенетического тестирования или генетического материала в научных целях, необходимо получить дополнительное информированное согласие.

Правила сбора биологического материала для фармакогенетического тестирования

- *Кровь*. 2000 мкл венозной крови собирается в одноразовую пластиковую пробирку с 200 мкл раствора антикоагулянта (0,05М раствор ЭДТА или 4% раствор цитрата натрия. Гепарин не использовать!) и тщательно перемешивается (10 переворотов пробирки). При использовании для забора крови вакуумных пробирок с ЭДТА или цитратом натрия

дополнительное внесение антикоагулянта не требуется, при этом объем крови, необходимый для исследования, заранее маркируется на пробирке в соответствии с количеством антикоагулянта, помещенного в пробирку. На пробирку наклеивается этикетка, на которой указывается фамилия и инициалы пациента, дата взятия образца. Пробирка с кровью доставляется в лабораторию или хранится при +4°C до момента передачи в лабораторию. Максимальный срок хранения – две недели. Не замораживать! Транспортировка пробирки с кровью не требует каких-либо охлаждающих средств.

- *Буккальный эпителий.* Сполоснуть рот кипячёной водой. Для взятия соскоба можно использовать ватную палочку из новой неповрежденной упаковки. Аккуратно вскрыть упаковку, палочку держать за один конец, а другим концом круговыми движениями протереть внутреннюю поверхность щеки в течение 30 секунд с небольшим нажимом, при этом одновременно прокручивая, чтобы собрать как можно больше эпителиальных клеток. Палочку поместить в новый неиспользованный бумажный конверт и отрезать таким образом, чтобы конец с биологическим материалом остался в конверте. Конверт закрыть и подписать. Хранение и транспортировку осуществлять при комнатной температуре. Не нагревать!
- *Слюна.* Чтобы избежать наличия примесей, образец слюны необходимо брать не ранее, чем через 1-2 часа после еды. Отобрать 1,0-0,5 мл слюны в сухую стерильную пробирку типа Эппендорф вместимостью 1,5 мл. Хранить и транспортировать при +4°C. Не замораживать! Использовать для выделения ДНК не позднее, чем через 24 часа.

Требования к разработке бланков направления и заключения
Биологический материал для проведения фармакогенетического тестирования должен поступать в лабораторию вместе с бланком-направлением в котором лечащий врач указывает следующую информацию о пациенте:

- Паспортная часть: фамилия, имя, отчество, пол, возраст, номер истории болезни / амбулаторной карты, направившее отделение, фамилия направившего врача, тип биологического материала, дата взятия биологического материала.
- Данные о пациенте, необходимые для клинической интерпретации (рекомендации по выбору ЛС и их режимов дозирования) результатов фармакогенетического тестирования - характер этих данных зависит от фармакогенетического теста (см. клинико-фармакогенетические статьи).
- Подпись врача, направившего биологический материал для выполнения фармакогенетического тестирования.

Бланки направлений хранятся в лаборатории и используются врачом (например, врачом-клиническим фармакологом или медицинским генетиком) для клинической интерпретации результатов фармакогенетического тестирования, которая оформляется в виде заключения.

Заключение по результатам фармакогенетического тестирования должно содержать следующие разделы:

- Паспортная часть: фамилия, имя, отчество, пол, возраст, номер истории болезни / амбулаторной карты, направившее отделение, фамилия направившего врача, тип биологического материала, дата взятия биологического материала и дата дачи заключения.
- Определяемые в ходе фармакогенетического тестирования аллельные варианты (полиморфные маркеры), выявленный у пациента генотип пациента.
- Данные о пациенте, которые были использованы для клинической интерпретации (рекомендации по выбору ЛС и их режимов дозирования) результатов фармакогенетического тестирования - характер этих данных зависят от фармакогенетического теста (см. Клинико-фармакогенетические статьи).
- Рекомендации по персонализации применения ЛС: выбор ЛС, выбор режима дозирования, индивидуальные особенности контроля за эффективностью и безопасностью фармакотерапии.

- Подпись лица, выполнявшего фармакогенетическое тестирование.
- Подпись врача, осуществлявшего интерпретацию результатов фармакогенетического тестирования.

Заполненный и подписанный бланк заключения фармакогенетического тестирования направляется в отделение и подклеивается в историю болезни / амбулаторную карту пациента ЛПУ.

Оптимальные сроки выполнения фармакогенетических тестов
Фармакогенетическое тестирование рекомендуется проводить в сроки не более 3 рабочих дней, включая время на клиническую интерпретацию результатов.

Роль врача-клинического фармаколога в определении показаний для проведения фармакогенетического тестирования в клинической практике

Применение фармакогенетического тестирования в клинической практике целесообразно курировать в ЛПУ врачам-клиническим фармакологам, что регламентировано двумя документами:

- Приказ Минздрава РФ № 494 от 22.10.03 «О совершенствовании деятельности врачей - клинических фармакологов». В соответствии с пунктом 6, врач-клинический фармаколог осуществляет «консультацию больных с целью рационализации проводимой фармакотерапии с учетом генетических особенностей». В данном приказе указывается, что генетические особенности пациента должны определяться в специально организованных лабораториях фармакокинетики и фармакогенетики. В приложении данного приказа имеется «Положение о деятельности лаборатории фармакокинетики и фармакогенетики», в котором указывается, что данная лаборатория среди прочих функций осуществляет выявление «индивидуальных фармакогенетических особенностей действия и метаболизма ЛС пациентов ЛПУ».

- Приказ Минздравсоцразвития РФ №1022 от 22.11.10 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Клиническая фармакология», в котором указывается, что «решение о направлении пациента на консультацию к врачу-клиническому фармакологу принимается лечащим врачом, в том числе и в случаях подозрения на наличие и / или выявление фармакогенетических особенностей пациента».

В большинстве случаев врач-клинический фармаколог также проводит и клиническую интерпретацию результатов фармакогенетического тестирования.

Литература

1. Weber W.W. Pharmacogenetics // Oxford: Oxford University Press, 1997.
2. Innocenti F. Pharmacogenomics: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology) // Humana Press, 2005, 224 p
3. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике // М.: МИА, 2004. — 303 с.
4. Сычев Д.А., Игнатьев И.В., Раменская Г.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика / Под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. — М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. — 248 с.
5. Cohen N. Pharmacogenomics and Personalized Medicine Nadine // Humana Press, 2010, 528 p.
6. Yan Q. Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development // Humana Press, 2010, 504 p.
7. Pharmacogenomics / Edited by Rothstein M.A. — New Jersey: Willyliss, 2003. — P. 368.
8. Table of Valid Genomic Biomarkers in the Context of Approved Drug Labels.
URL:<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>
9. Becquemont L, Alfirevic A, Amstutz U, Brauch H, Jacqz-

- Aigrain E, Laurent-Puig P, Molina MA, Niemi M, Schwab M, Somogyi AA, Thervet E, Maitland-van der Zee AH, van Kuilenburg AB, van Schaik RH, Verstuyft C, Wadelius M, Daly AK. Pharmacogenomics. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. 2010 Jan;12(1):113-24.
10. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H, Rongen GA, van Schaik RH, Schalekamp T, Touw DJ, van der Weide J, Wilffert B, Deneer VH, Guchelaar HJ. Pharmacogenetics: from bench to byte- an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther.* 2011 May; 89(5):662-73.
 11. ОНТАС Recommendation. Emerging Pharmacogenomic Tests. September, 2010.
URL:http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/oh_tac/tech/draft_comment/rec_pharma_test_20101130.pdf
 12. Сычев Д.А., Михеева Ю.А., Кропачева Е.С., Игнатъев И.В., Булытова Ю.М., Раменская Г.В., Добровольский А.Б., Панченко Е.П., Кукес В.Г. Влияние полиморфизма гена CYP2C9 на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. // Клиническая медицина.- 2007.- №1.- с. 57-60.
 13. Gaikovitch EA, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, Brockmüller J, Frötschl R, Köpke K, Gerloff T, Chernov JN, Roots I. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003 Aug;59(4):303-12.
 14. Загорская В.Л., Игнатъев И.В., Кропачева Е.С., Михеева Ю.М., Емельянов Н.В., Сычев Д.А., Панченко Е.П., Кукес В.Г. Полиморфный маркер G3673A гена VKORC1- новый генетический фактор, ассоциированный с развитием геморрагических осложнений при применении непрямых антикоагулянтов.// Клиническая фармакология и фармакоэкономика.- 2008.- №1.- 29-33.
 15. Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. Аллельные варианты CYP2C9 2 и CYP2C9 3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение

- при антикоагулянтной терапии варфарином. // Российский кардиологический журнал . — 2004. — N 6 . — 47-50.
16. Михеева Ю.А., Кропачева Е.С., Игнатъев И.В., Сычев Д.А., Добровольский О.Б., Панченко Е.П. Полиморфизм гена цитохрома P450C9 (CYP2C9) и безопасность терапии варфарином.// Кардиология. — 2008. — Том 48, N 3 . — 52-57.
 17. Гиляров М. Ю., Генерозов Э. В., Магомадова М. У., Морощкина С. Ю., Погода Т. В., Саркисова Н. Д., Сулимов В. А., Сыркин А. Л. Факторы, влияющие на дозировку варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий.// Кардиология. — 2008.- Том 48, №5.- 65-68.
 18. Решетняк Т.М., Кондратьева Л.В., Патрушев Н.Л. Варфарин при лечении антифосфолипидного синдрома.// Терапевтический архив. — 2007. — Том 79, N 5 . — 47-54.
 19. Лифшиц Г.И., Новикова Я.В. Полиморфные варианты CYP2C9 и VKORC1 у пациентов с патологией венозной системы нижних конечностей.// Амбулаторная хирургия.- — 2007. — N 4. — 153-154.
 20. Сычев Д.А., Антонов И.М., Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Какой из алгоритмов дозирования варфарина, основанных на результатах фармакогенетического тестирования, подходят российским пациентам?// Кардиология.- 2010.- №4.- с. 35-37.
 21. Gage BF, Eby C, Johnson JA, Deych E, Rieder MJ, Ridker PM, Milligan PE, Grice G, Lenzini P, Rettie AE, Aquilante CL, Grosso L, Marsh S, Langae T, Farnett LE, Voora D, Veenstra DL, Glynn RJ, Barrett A, McLeod HL.// Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. // Clin Pharmacol Ther. 2008 Sep;84(3):326-31.
 22. Сычев Д.А., Антонов И.М., Игнатъев И.В., Наумова Ю.В., Дмитриев В.А., Кропачева Е.С., Добровольский О.Б., Панченко Е.П., Ташенова А.И., Кукес В.Г. Антикоагулянтное действие и безопасность применения варфарина при его дозировании, основанном на результатах фармакогенетического тестирования: результаты первого

- российского проспективного исследования. // Кардиология.- 2010.- №5.- с. 42-46.
23. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, O Kane DJ, Xia F, Verbrugge RR, Gage BF, Teagarden JR. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jun 22;55(25):2804-12.
 24. Герасимова К.В., Авксентьева М.В., Сычев Д.А. Оценка экономического преимущества фармакогенетического подхода к дозированию варфарина по сравнению с традиционным. // Биомедицина.- 2010.- №3.- с. 39-41.
 25. Рачина С., Корнева Е., Милягин В., Козлов Р., Романов А., Эйдельштейн М. Целесообразность фармакогенетического скрининга при фибрилляции предсердий. // Врач.- 2011.- №6.- с.26-31.
 26. van Schie RM, Wadelius MI, Kamali F, Daly AK, Manolopoulos VG, de Boer A, Barallon R, Verhoef TI, Kirchheiner J, Haschke-Becher E, Briz M, Rosendaal FR, Redekop WK, Pirmohamed M, Maitland van der Zee AH. Genotype-guided dosing of coumarin derivatives: the European pharmacogenetics of anticoagulant therapy (EU-PACT) trial design. *Pharmacogenomics.* 2009 Oct;10(10):1687-95.
 27. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 Jun;133(6 Suppl):844S-886S.
 28. Gladding P, Webster M, Zeng I, Farrell H, Stewart J, Ruygrok P, Ormiston J, El-Jack S, Armstrong G, Kay P, Scott D, Gunes A, Dahl ML. The pharmacogenetics and pharmacodynamics of clopidogrel response: an analysis from the PRINC (Plavix Response in Coronary Intervention) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008 Dec;1(6):620-7.
 29. Комаров А.Л., Панченко Е.П., Донников А.Е., Шахматова О.О., Джалилова Г.В., Илющенко Т.А. Факторы, определяющие клиническую эффективность клопидогрела

- и прогноз у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца.// Кардиология.- 2011.- №2.- с. 8-18.
30. Search Collaborative Group, Link E, Parish S et al.: SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study. N. Engl. J. Med. 2008, 359(8), 789–799.
 31. Wuttke H, Rau T, Heide R, Bergmann K, Bohm M, Weil J, Werner D, Eschenhagen T. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. Clin Pharmacol Ther. 2002 Oct;72(4):429-37.
 32. Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Раменская Г.В., Андреев Д.А., Казаков Р.Е., Гасанов Н.А., Исакова Ж.О., Власкина М.В., Богословская С.И., Кукес В.Г. Фармакогенетические исследования системы биотрансформации и транспортеров для персонализации фармакотерапии в кардиологии (российский опыт). Сообщение второе: фармакогенетические исследования CYP2D6.//Клиническая фармакология и терапия.- 2007.- №4.- с. 62-66.
 33. Martínez-Sellés M, Castillo I, Montenegro P, Martín ML, Almendral J, Sanjurjo M. Pharmacogenetic study of the response to flecainide and propafenone in patients with atrial fibrillation. Rev Esp Cardiol. 2005 Jun;58(6):745-8.
 34. Rau T, Wohleben G, Wuttke H, Thuerauf N, Lunkenheimer J, Lanczik M, et al. CYP2D6 genotype: impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants—a pilot study. Clin Pharmacol Ther 2004;75:386–93.
 35. Савельева М.И., Игнатъев И.В., Аведисова А.С., Канаева Л.С., Алдушин А.А., Сычев Д.А., Казаков Р.Е., Вазагаева Т.И., Захарова К.В., Дрожжин А.П., Дмитриева Т.Б., Кукес В.Г. Полиморфный маркер G1846A гена CYP2D6 и нежелательные лекарственные реакции антидепрессантов. Клиническая фармакология и фармакоэкономика.- 2009. т. 2.- №1.- с. 74.
 36. Mrazek DA, Biernacka JM, O’Kane DJ, Black JL, Cunningham JM, Drews MS, Snyder KA, Stevens SR, Rush AJ, Weinshilboum RM. CYP2C19 variation and citalopram response. Pharmacogenet Genomics. 2011 Jan;21(1):1-9.

37. de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics*. 2006 Jan-Feb;47(1):75-85.
38. Ohmori O, Suzuki T, Kojima H, Shinkai T, Terao T, Mita T, Abe K. Tardive dyskinesia and debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D6) genotype in Japanese schizophrenics. *Schizophr Res*. 1998 Jul 27;32(2):107-13.
39. Chen P, Lin JJ, Lu CS, Ong CT, Hsieh PF, Yang CC, Tai CT, Wu SL, Lu CH, Hsu YC, Yu HY, Ro LS, Lu CT, Chu CC, Tsai JJ, Su YH, Lan SH, Sung SF, Lin SY, Chuang HP, Huang LC, Chen YJ, Tsai PJ, Liao HT, Lin YH, Chen CH, Chung WH, Hung SI, Wu JY, Chang CF, Chen L, Chen YT, Shen CY; Taiwan SJS Consortium. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med*. 2011 Mar 24;364(12):1126-33.
40. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, Furuya H, Takahashi Y, Muramatsu M, Kinoshita S, Abe M, Ikeda H, Kashiwagi M, Song Y, Ueta M, Sotozono C, Ikezawa Z, Hasegawa R; JSAR research group. HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Epilepsia*. 2010 Dec;51(12):2461-5.
41. López M, Dorado P, Monroy N, Alonso ME, Jung-Cook H, Machín E, Peñas-Lledó E, Llerena A. Pharmacogenetics of the antiepileptic drugs phenytoin and lamotrigine. *Drug Metabol Drug Interact*. 2011;26(1):5-12.
42. Stamer UM, Lehnen K, Höthker F, Bayerer B, Wolf S, Hoefl A, Stuber F. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain*. 2003 Sep;105(1-2):231-8.
43. Kirchheiner J, Keulen JT, Bauer S, Roots I, Brockmöller J. Effects of the CYP2D6 gene duplication on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tramadol. *J Clin Psychopharmacol*. 2008 Feb;28(1):78-83.
44. Stamer UM, Stüber F, Muders T, Musshoff F. Respiratory depression with tramadol in a patient with renal impairment and

- CYP2D6 gene duplication. *Anesth Analg.* 2008 Sep;107(3):926-9.
45. Yang JC, Lin CJ. CYP2C19 genotypes in the pharmacokinetics/pharmacodynamics of proton pump inhibitor-based therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010 Jan;6(1):29-41.
 46. Исаков В.А. Фармакогеномика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. // Вестник РАМН.- 2005.- №6.- с. 33-36.
 47. Gawrońska-Szklarz B, Siuda A, Kurzawski M, Bielicki D, Marlicz W, Drożdżik M. Effects of CYP2C19, MDR1, and interleukin 1-B gene variants on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with pantoprazole, amoxicillin, and metronidazole. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010 Jul;66(7):681-7.
 48. Furuta T, Sugimoto M, Shirai N, Ishizaki T. CYP2C19 pharmacogenomics associated with therapy of *Helicobacter pylori* infection and gastro-esophageal reflux diseases with a proton pump inhibitor. *Pharmacogenomics.* 2007 Sep;8(9):1199-210.
 49. Schroth W, Goetz MP, Hamann U.: Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA,* 2009, 302(13), 1429–1436.
 50. Shatalova EG, Loginov VI, Braga EA, Kazubskaja TP, Sudomoina MA, Blanchard RL, Favorova OO. Association of polymorphisms in SULT1A1 and UGT1A1 Genes with breast cancer risk and phenotypes in Russian women. *Mol Biol (Mosk).* 2006 Mar-Apr;40(2):263-70.
 51. Iyer L, Das S, Janisch L, Wen M, Ramirez J, Karrison T, et al. UGT1A1*28 polymorphism as a determinant of irinotecan disposition and toxicity. *Pharmacogenomics J* 2002;2:43-47.
 52. Samochatova EV, Chupova NV, Rudneva A, Makarova O, Nasedkina TV, Fedorova OE, Glotov AS, Kozhekbaeva Zh, Maiorova OA, Roumyantsev AG, Krynetski EY, Krynetskaia NF, Evans WE, Ribeiro RC. TPMT genetic variations in

- populations of the Russian Federation. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Feb;52(2):203-8.
53. Schwab M, Schaffeler E, Marx C. Azathioprine therapy and adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease: impact of thiopurine S-methyltransferase polymorphism. *Pharmacogenetics*, 2002, 12(6), 429–436.
 54. Mitrofanov DV, Chasovnikova OB, Koroleva LS, Sil'nikov VN, Zhdanov LG, Kovalenko SP. Frequency of the 735G --> A mutation of the 5'-splice donor site of intron 14 of the dihydropyrimidine dehydrogenase gene (DPYD) in residents of Novosibirsk region (Russia) as revealed with fluorescent oligonucleotides. *Genetika*. 2008 Dec;44(12):1684-92.
 55. Seck K, Riemer S, Kates R, Ullrich T, Lutz V, Harbeck N, Schmitt M, Kiechle M, Diasio R, Gross E. Analysis of the DPYD gene implicated in 5-fluorouracil catabolism in a cohort of Caucasian individuals. *Clin Cancer Res*. 2005 Aug 15;11(16):5886-92.
 56. Deenen MJ, Tol J, Burylo AM, Doodeman VD, de Boer A, Vincent A, Guchelaar HJ, Smits PH, Beijnen JH, Punt CJ, Schellens JH, Cats A. Relationship between Single Nucleotide Polymorphisms and Haplotypes in DPYD and Toxicity and Efficacy of Capecitabine in Advanced Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res*. 2011 May 15;17(10):3455-3468.
 57. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004 May 20; 350(21):2129-39.
 58. Eberhard DA, Giaccone G, Johnson BE; Non-Small-Cell Lung Cancer Working Group. Biomarkers of response to epidermal growth factor receptor inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer Working Group: standardization for use in the clinical trial setting. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 20;26(6):983-94.
 59. Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, Hamilton SR, Hammond EH, Hayes DF, McAllister PK, Morton RF, Schilsky RL. American Society of Clinical Oncology provisional clinical

- opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol.* 2009 Apr 20;27(12):2091-6.
60. Bessonova L, Taylor TH, Mehta RS, Zell JA, Anton-Culver H. Risk of a second breast cancer associated with hormone-receptor and HER2/neu status of the first breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 Feb; 20(2):389-96.
 61. Mandrekar SJ, Sargent DJ. Clinical trial designs for predictive biomarker validation: one size does not fit all. *J Biopharm Stat.* 2009;19(3):530-42.
 62. Matsumoto K, Ikawa K, Abematsu K, Fukunaga N, Nishida K, Fukamizu T, Shimodozono Y, Morikawa N, Takeda Y, Yamada K. Correlation between voriconazole trough plasma concentration and hepatotoxicity in patients with different CYP2C19 genotypes. *Int J Antimicrob Agents.* 2009 Jul;34(1):91-4.
 63. Mallal S, Phillips E, Carosi G. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N. Engl. J. Med.* 2008, 358, 568–579.
 64. Makeeva O, Stepanov V, Puzyrev V, Goldstein DB, Grossman I. Global pharmacogenetics: genetic substructure of Eurasian populations and its effect on variants of drug-metabolizing enzymes. *Pharmacogenomics.* 2008 Jul; 9(7):847-68.
 65. Zhao W, Elie V, Roussey G et al.: Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of tacrolimus in de novo pediatric kidney transplant recipients. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009, 86(6), 609–618.
 66. Passey C, Birnbaum AK, Brundage RC, Oetting WS, Israni AK, Jacobson PA. Dosing Equation for Tacrolimus Using Genetic Variants and Clinical Factors. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 Jun 14. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04039.x.
 67. Калашникова Е.А., Кокаровцева С.Н., Коваленко Т.Ф., Сироткина О.В., Шейдина А.М., Зорилова И.В., Иллариошкин С.Н., Патрушев Л.И. Частоты мутаций в генах фактора V (FV Leiden), протромбина (G20210A) и 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) у русских. // Медицинская генетика.- 2006.- №7. с. 27-29.

68. Avdonin PV, Kirienko AI, Kozhevnikova LM, Shostak NA, Babadaeva NM, Leont'ev SG, Petukhov EB, Kubatiev AA, Savel'ev VS. C677T mutation in methylenetetrahydrofolatereductase gene in patients with venous thromboses from the central region of Russia correlates with a high risk of pulmonary artery thromboembolism. *Ter Arkh.* 2006; 78(6):70-6.
69. Rees DC. The population genetics of Factor V Leiden (Arg506Gln). *Br J Haematol.* 1996;95:579–86. 2006; 77: 1150–1156.
70. Martinelli I, Taioli E, Bucciarelli P, Akhavan S, Mannucci PM. Interaction between the G20210A mutation of the prothrombin gene and oral contraceptive use in deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999b; 19: 700–3
71. Legnani C, Palareti G, Guazzaloca G, Cosmi B, Lunghi B, Bernardi F, Coccheri S. Venous thromboembolism in young women; role of thrombophilic mutations and oral contraceptive use. *Eur Heart J.* 2002; 23: 984–90.
72. Ижевская В.Л., Козлова С.И. Медико-генетическое консультирование в России: некоторые этические аспекты.// *Медицинская генетика.*- 2004.- №8.- с. 370-375.
73. Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487–1.

ПРИЛОЖЕНИЕ
ПРИМЕРЫ БЛАНКОВ НАПРАВЛЕНИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЯ ПО
РЕЗУЛЬТАТАМ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО
ТЕСТИРОВАНИЯ

А. НАПРАВЛЕНИЕ НА ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ДЛЯ ВЫБОРА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ДОЗЫ ВАРФАРИНА

ФИО пациента _____ № истории болезни _____
 Отделение _____ Палата _____ Койка _____
 ФИО направившего врача, _____ подпись _____
 Дата взятия образца крови _____

ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ

Возраст _____ лет Пол (нужное подчеркнуть) *М / Ж*

Раса (нужное подчеркнуть) *европеоидная / монголоидная / негроидная*

Вес _____ кг

Рост _____ см

Отношение к курению в настоящее время (нужное подчеркнуть) *курит / не курит*

Показание к применению варфарина (нужное подчеркнуть)

Фибрилляция предсердий

Тромбоз глубоких вен голени

Протезированный клапан (или клапаны) сердца

Другое показание (указать какое) _____

Исходное МНО (до применения непрямых антикоагулянтов) _____

«Целевое» (желаемое) МНО _____

Заболевание печени (нужное подчеркнуть) *Нет / Есть*

Прием амиодарона (кордарона) в настоящее время (нужное подчеркнуть)

Нет / Да в дозе _____ мг/сутки

Прием статина в настоящее время (нужное подчеркнуть)

Нет / Да, укажите какого _____

Прием противогрибкового препарата в настоящее время (нужное подчеркнуть)

Нет / Да, укажите какого _____

Прием сульфаниламида в настоящее время

Нет / Да, укажите какого _____

Б. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ВЫБОРА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ДОЗЫ ВАРФАРИНА

ФИО пациента _____ № истории болезни _____

Отделение _____ Палата _____ Койка _____

ФИО направившего врача _____

Дата взятия образца крови _____

При генотипировании у больного выявлены следующие комбинации аллелей:

Изучаемый ген	Комбинации аллелей (нужное обвести)					
<i>CYP2C9</i>	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*3/*3	*2/*3
<i>VKORC1</i>	3673GG		3673GA		3673AA	

Для расчета рекомендуемой дозы варфарина на основании результатов фармакогенетического исследования также были использованы следующие индивидуальные характеристики пациента:

Возраст 59 лет Пол (нужное подчеркнуть) *М / Ж*

Раса (нужное подчеркнуть) *европеоидная / монголоидная / негроидная*

Вес 106 кг Рост 187 см

Отношение к курению в настоящее время (нужное подчеркнуть) *курит / не курит*

Показание к применению варфарина (нужное подчеркнуть)

Фибрилляция предсердий

Тромбоз глубоких вен голени

Протезированный клапан (или клапаны) сердца

Другое показание (указать какое) _____

Исходное МНО (до применения непрямых антикоагулянтов) 1,05

Заболевание печени (нужное подчеркнуть) *Нет / Есть*

Прием амиодарона (кордарона) в настоящее время (нужное подчеркнуть)

Нет / Да в дозе _____ мг/сутки

Прием статина в настоящее время (нужное подчеркнуть)

Нет / Да, укажите какого _____

Прием противогрибкового препарата в настоящее время (нужное подчеркнуть)

Нет / Да, укажите какого _____

Прием сульфаниламида в настоящее время *Нет / Да, укажите какого _____*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом результатов фармакогенетического исследования (выявление комбинации аллелей _____ по *CYP2C9* и комбинации аллелей _____ гена *VKORC1*), а также других индивидуальных характеристик пациента, при целевом МНО _____ рекомендуемая начальная доза варфарина составляет _____ мг/сутки, далее доза подбирается по МНО в соответствии с инструкцией по медицинскому применению варфарина.

ВНИМАНИЕ!

Применение варфарина в рекомендованной начальной дозе не заменяет
контроль МНО!

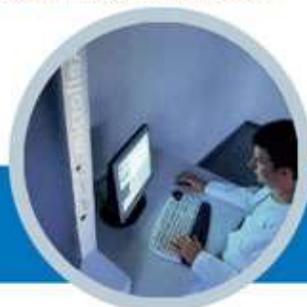
Масс-спектрометрия в Вашей лаборатории !



Генотипирование с помощью MALDI-ToF масс-спектрометрии – эффективная и высокопроизводительная технология, позволяющая быстро и относительно недорого идентифицировать единичные нуклеотидные полиморфизмы (SNP)

При наличии ПЦР-лаборатории используйте масс-спектрометр для анализа генетических полиморфизмов, идентификации личности, определения отцовства и других генетических исследований!

- Материал для исследования: кровь, буккальный соскоб, сперма, материалы биопсии
- Стоимость одного SNP-определения около 30 рублей
- Высокая производительность – скорость измерения: 96 образцов/5,5 часа (включая проведение ПЦР)
- Возможность автоматизации и роботизации платформы



Внедрение метода даёт сокращение расходов на лабораторную службу при повышении её эффективности



Возможность применения прибора для самых различных задач в генетической лаборатории:

- Определение полиморфизмов геномной ДНК человека
- Определение полиморфизмов геномной ДНК микроорганизмов, в т.ч. выявление их антибиотико-резистентности
- Определение соматических мутаций в тканях
- Определение эпигенетического статуса
- Генетическая идентификация личности
- Определение биологического родства
- Генетическая паспортизация населения

Определение предрасположенности к наиболее распространенным заболеваниям:

- Онкологические заболевания
- Патологии свертываемости крови
- Болезни обмена
- Нарушение липидного обмена
- Диабет и ожирение
- Алкоголизм
- Индивидуальная реакция к некоторым лекарственным препаратам
- Невынашивание беременности и патология плода

Подробнее о методе и внедрении его в Вашей лаборатории на сайте www.lytech.ru или по телефону +7 (495) 258-39-47