

Фармакогенетическое тестирование в нефрологической клинике

Д.Д. Иванов¹, А.А. Мельник²

¹Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

²Специализированный медицинский центр «Оптима-фарм», г. Киев

В практической нефрологии при подборе антигипертензивных препаратов целесообразно опираться на фармакогенетические тесты и индивидуальную переносимость. Антигипертензивные препараты первой линии подвергаются метаболизму при участии различных изоформ CYP (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4/5). Эти изоформы являются наиболее значимыми для пациента в реакции ответа на лекарственный препарат. С клинической точки зрения важным является установление медленных метаболизаторов (poor metabolism, PM), так как именно для них необходимо использовать другие дозы антигипертензивных препаратов, которые отличаются от стандартных.

Ключевые слова: антигипертензивные препараты в нефрологии, фармакогенетические тесты, изоформы CYP (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5), подбор дозы лекарственного препарата.

Кардиоваскулярные события являются основной причиной смертности пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Основу фармакотерапии, позволяющей увеличить выживаемость пациентов, составляют блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, среди которых ведущее место принадлежит ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторам рецепторов ангиотензина (БРА) (KDIGO, 2012) [1]. Препараты этих групп принято называть ренопротекторными, так как с доказательной точки зрения они способствуют увеличению срока до начала почечно-заместительной терапии при ХБП. Основное фармакологическое действие этих групп препаратов состоит в уменьшении негативной роли ангиотензина II и периферической вазодилатации.

По мере прогрессирования ХБП возрастает значение гиперактивности симпатической системы. Ее роль состоит в компенсации снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), возникающей из-за уменьшения количества функционирующих нефронов. Повышение активности симпатической системы сопровождается увеличением артериального давления и возрастанием кардиоваскулярных рисков, что в большинстве случаев требует назначения комбинированной антигипертензивной терапии [2]. Дополнение терапии ИАПФ/БРА/прямыми ингибиторами ренина (ПИР) проводится симпатолитиками, блокаторами кальциевых каналов, β-блокаторами, блокаторами альдостерона и диуретиками.

Выбор ИАПФ/БРА определяется путем выведения почки/печень в зависимости от уровня СКФ и базируется на доказательной базе по снижению кардиоваскулярных рисков.

Стандартная тактика медикаментозной коррекции при ХБП выглядит так, как представлено в табл. 1.

В клинической нефрологии на смену клонидину пришли моксонидин и урапидил. Среди блокаторов кальциевых каналов более оправдано использование лерканидипина, действующего через низковольтные рецепторы. Пальма первенства среди β-блокаторов принадлежит небивололу, который улучшает гломерулярный кровоток и снижает центральное артериальное давление. Таким образом, в практической нефрологии стали использовать формулу:

БРИМОНЕЛ –
БР(А)И(АПФ)МО(ксонидин)НЕ(биволол)
Л(ерканидипин) [3].

Подбор доз и комбинации этих препаратов, то есть персонализированная индивидуализация лечения, современная фармакология предлагает проводить на основе фармакогенетических тестов и индивидуальной переносимости.

Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют, что гетерогенность ответа пациентов с артериальной гипертензией (АГ) на применение различных антигипертензивных препаратов на 50% обусловлена генетическими особенностями [4]. Персонализированная терапия основана на индивидуальных геномных профилях, которые предполагают характеристику пяти типов кластеров генов и их соответствующих метаболических профилей. К ним относятся гены, связанные с патогенезом заболевания, механизмом действия ЛС, метаболизмом (фаза I и II) и транспортом ЛС, а также плейотропные гены, включенные в многогранные каскады и реакции метаболизма [5].

Большинство известных генетических маркеров артериальной гипертензии (АГ) представляют собой однонуклеотидные замены (полиморфизмы). Эти полиморфизмы довольно широко распространены в популяции. На данный момент идентифицировано более 1500 генетических полиморфизмов, ассоциированных с уровнем артериального давления (АД), которые осуществляют свой вклад через различные патогенетические механизмы [6]. Однако при этом степень и достоверность ассоциаций варьируют, а для некоторых локусов данные являются противоречивыми. Пер-

Таблица 1

Рациональные комбинации при ХБП

Ожидаемый эффект	Используемая комбинация
Усиление снижения АД	ИАПФ/БРА + блокатор кальциевых каналов
Более выраженное снижение АД (при гиперактивности симпатической системы)	ИАПФ/БРА+ моксонидин
Усиление снижения АД при отеках (пастозности)	ИАПФ/БРА + диуретик
Артериальная гипертензия и молодой возраст, тахикардия	ИАПФ/БРА + небиволол

Антигипертензивные лекарственные средства и изоферменты CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5

Препарат	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4/5	Другие CYP
Алискирен				+	
Амлодипин				+	
Бетаксол			+		
Бисопролол			+	+	
Кандесартан	+				+
Каптоприл			+		
Карведилол	+	+	+	+	+
Хлортиазид					+
Дитиазем	+		+	+	+
Доксазоцин		+	+	+	
Эналаприл				+	
Эплеренон				+	
Фелодипин				+	
Гуанабенз					+
Гидрохлортиазид					+
Индапамид				+	
Ирбесартан	+			+	+
Исрадипин				+	
Лозартан	+	+		+	+
Небиволол			+		
Никардипин	+		+	+	+
Нифедипин			+	+	
Нимодипин				+	
Нисолдипин				+	
Олмесартан	+				
Пропранолол	+	+	+	+	+
Квинаприл					+
Рамиприл					+
Тимолол		+	+		
Торсемид	+				+
Триамтерен			+	+	+
Валсартан	+				+
Верапамил	+	+		+	+
Леркандипин				+	

спективным направлением становится применение генетического тестирования для индивидуального подбора антигипертензивной терапии, так как существуют генетические маркеры, ассоциированные с эффективностью и безопасностью лечения АГ.

Применение генетических тестов целесообразно при нестандартном течении болезни и подозрении на моногенные формы АГ. Из всех генетических вариаций, влияющих на реакции лекарственных средств (ЛС), проводимые фармакогенетические тестирования были сфокусированы на анализе генов, кодирующих ферменты, ответственные за реакции фазы I и фазы II в метаболизме ЛС, особенно генов семейства цитохрома P450 (CYP450) [7, 8]. Изучение этих генов проводили чрезвычайно высокими и прогрессивными темпами на протяжении последних 25 лет [9, 10].

Некоторые антигипертензивные препараты первой линии, включая блокаторы кальциевых каналов, β-адреноблокаторы, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы

ангиотензинпревращающего фермента и диуретики, подвергаются метаболизму через различные изоформы CYP [11–14]. К ним относят изоферменты CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4/5, которые являются наиболее значимыми для пациента в реакции ответа на ЛС [15] (табл. 2).

В недавно опубликованном наиболее крупном популяционном фармакогенетическом исследовании, которое проводили в Испании, у 1115 пациентов с АГ (средний возраст которых составил 48 лет) изучали роль генетического полиморфизма основных метаболизирующих ферментов системы P450 – изоформ CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 [16].

Фармакогенетические характеристики анализируемых образцов представлены на рис. 1. Так, у цитохромов CYP2D6 и CYP2C9 были отмечены довольно низкие значения присутствия нормальных метаболитов (ЕМ) (ЕМ 55,4% и 60,4% соответственно) по сравнению с цитохромами CYP2C19 (ЕМ 74,9%) и CYP3A4/5 (ЕМ 79,56%).

Ферментативный метаболизм антигипертензивных ЛС осуществляется через основные гены CYP семейства – CYP2C9, CYP3A4/5 и CYP2D6 (рис. 2).

По результатам генотипирования была показана частота встречаемости разных генотипов в популяции пациентов с АГ. Выявлено, что наибольшую вариабельность отмечают для изоферментов CYP2D6 (44,6%) и CYP2C9 (39,6%). При анализе частоты применения различных антигипертензивных препаратов, было выявлено, что доли ЛС, метаболизирующихся этими изоферментами, составили 16% и 25% соответственно, а ошибки при назначении этих классов препаратов наблюдались в 31% и 35% соответственно (рис. 3).

Каким образом это применимо в практике? Лабораторией «Синэво» в Украине начато тестирование путем полимеразной цепной реакции (ПЦР) цитохрома 450, ген CYP2D6. Мутации гена CYP2D6, приводящие к недостатку данного фермента, вызывают замедление метаболизма β-адреноблокаторов (см. табл. 2). Напротив, мутации CYP2D, представляющие собой тандемные копии гена, ведут к избыточной экспрессии цитохром P450 оксидазы. Лицам с такими аллелями для достижения терапевтического эффекта необходимы существенно большие дозы препаратов.

Медленные метаболизаторы (poor metabolism, PM) по CYP2D6 – это гомо- или гетерозиготные носители функционально дефектных аллельных вариантов данного гена CYP2D6. В зависимости от первичного повреждающего эффекта возможны следующие результаты:

- отсутствие синтеза CYP2D6 (аллельный вариант CYP2D6*5);
- синтез неактивного белка (аллельные варианты CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*6, CYP2D6*7, CYP2D6*8, CYP2D6*11, CYP2D6*12, CYP2D6*14, CYP2D6*15, CYP2D6*19, CYP2D6*20);
- синтез дефектного белка со сниженной активностью (варианты CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*17, CYP2D6*18, CYP2D6*36).

Наличие в генотипе аллелей, снижающих активность фермента CYP2D6, увеличивает риск развития АГ при употреблении стандартных доз перечисленных выше групп препаратов. Подобного рода ситуации требуют подбора индивидуальной дозы препарата.

Среди описанных на сегодня аллелей гена CYP2D6, 95% всех медленных метаболизаторов являются носителями вариантов CYP2D6*3, CYP2D6*4 и CYP2D6*5, остальные варианты обнаруживаются гораздо реже.

Наиболее распространенным аллельным вариантом гена CYP2D6 является CYP2D6*4.

С клинической точки зрения важна диагностика для установления медленных метаболизаторов среди пациентов, так как именно для них целесообразно использовать меньшие дозы антигипертензивных препаратов. В течение 2016 года мы проводим такой подбор для пациентов. Персонализированная индивидуализация позволяет:

- избежать побочных эффектов, например снижения вкуса пищи, распознавания запахов, эректильной дисфункции, частоты кашля;
- получить экономию затрат на приобретение медикаментов;
- избежать токсичных эффектов, например, ангионевротического отека, назального васкулита или резкого снижения СКФ.

Последнее осложнение отчетливо прослеживается по мере снижения функции почек и/или истощения функционального резерва почек, когда необходимость ИАПФ/БРА/ПИР как базовых средств теряет актуальность. В своих исследованиях в последние годы мы все чаще используем практику от-

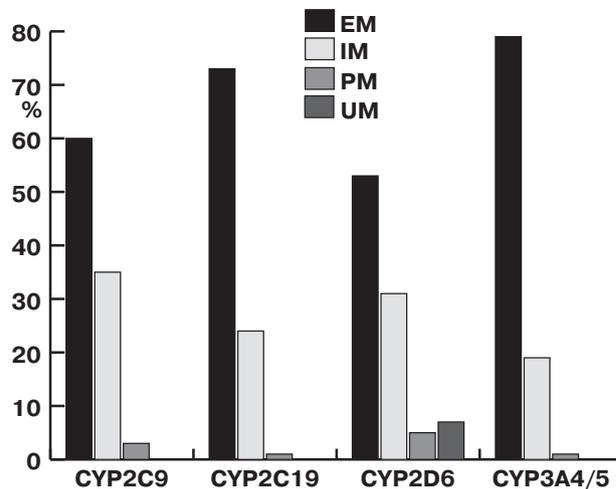


Рис. 1. Распределение фенотипов, связанных с полиморфизмом CYP в изучаемой популяции

Примечание: EM – экстенсивные или нормальные метаболизаторы, IM – промежуточные метаболизаторы, PM – медленные метаболизаторы, UM – сверхактивные метаболизаторы.

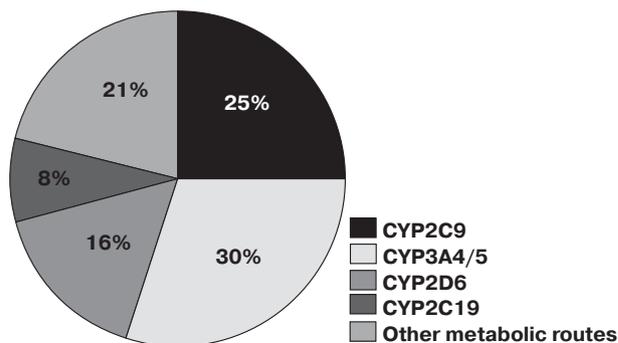


Рис. 2. Метаболизм антигипертензивных ЛС через ферменты CYP-семейства

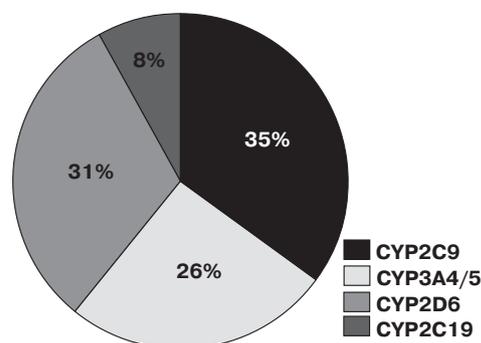


Рис. 3. Ошибки при назначении антигипертензивных ЛС у пациентов с различным CYP-профилем

каза от ИАПФ/БРА/ПИР при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин (ХБП 4–5). Это связано с тем, что исчезает почечный субстрат для ренопротекции. В результате приведенная выше формула меняется на:

МНЕЛД – М(оксонидин)НЕ(биволол)
Л(еркандипин)Д(иуретик),

где диуретик обычно петлевой, а именно: торасемид, фуросемид или ксипамид.

Подбор их дозы также возможен на основе фармакогенетических исследований. Особенно важно это при использовании альдактона и эплеренона (табл. 2), которые могут повышать калий в крови, но остаются важным дополнением в блокаде ренин-ангиотензиновой системы.

Тактика индивидуализации дозы ИАПФ/БРА/ПИР при низком функциональном резерве почек прописана в Рекомендациях Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов России еще в 2009 году [17]. Мы в своей практике на протяжении последних 3 лет постепенно отказываемся от использования ИАПФ/БРА/ПИР при СКФ менее 30 мл/мин (ХБП 4–5). Наши данные свидетельствуют об отсутствии роста смертности от сердечно-сосудистых причин у таких больных и некотором увеличении диализного времени.

Фармакогенетичне тестування у нефрологічній клініці

Д.Д. Іванов, О.О. Мельник

У практичній нефрології під час підбору антигіпертензивних препаратів доцільно спиратися на фармакогенетичні тести та індивідуальну переносимість. Антигіпертензивні препарати першої лінії піддаються метаболізму через різні ізоформи CYP (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 і CYP3A4/5). Ці ізоформи є найбільш значущими для пацієнта в реакції відповіді на лікарський препарат. З клінічної точки зору важливим є встановлення повільних метаболізаторів (poor metabolism, PM), тому що саме для них необхідно використовувати інші дози антигіпертензивних препаратів, що відрізняються від стандартних.

Ключові слова: антигіпертензивні препарати в нефрології, фармакогенетичні тести, ізоформи CYP (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5), підбір дози лікарського препарату.

Однако чрезвычайно важным является индивидуальный подход в назначении оптимальных доз моксонидина, небиволола, леркандипина и диуретика.

Получение доказательных данных, очевидно, позволит пересмотреть повсеместную тактику использования ИАПФ/БРА/ПИР как базовой начальной терапии при ХБП и использовать индивидуализированное лечение в зависимости от ее стадии. При этом основная задача снижения кардиоваскулярной смертности, возможно, найдет свое новое решение. Дальнейшее изучение фармакогенетических аспектов эффективности антигипертензивных препаратов может способствовать оптимизации лечения пациентов с АГ, разработке фармакогенетических предикторов для индивидуального выбора антигипертензивных препаратов и повышения эффективности лечения и улучшения прогноза [18].

Pharmacogenetic testing in nephrological clinic

D.D. Ivanov, A.A. Melnik

Selection of antihypertensive agents using pharmacogenetic tests and individual tolerance is essential in nephrology. Antihypertensive drugs are metabolized first line through various isoforms CYP (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4/5). These isoforms are the most significant for the patient in response to drug response. From a clinical point of view, it is important to establish the slow metabolizers (poor metabolism, PM), because it is they need to use other doses of antihypertensive drugs that different from the standard.

Key words: antihypertensive drugs in nephrology, pharmacogenetic tests isoform of CYP (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 / 5), titration of the drug.

Сведения об авторах

Іванов Д.Д. – Кафедра нефрології та ПЗТ Національної медичинської академії послесереднього освіти імені П.Л. Шупика, 04112, г. Київ, ул. Дорогожицька, 9. E-mail: ivanovdd@i.kiev.ua

Мельник А.А. – Спеціалізований медичинський центр «Оптіма-фарм», 04050, г. Київ, ул. Пимоненко, 10а. E-mail: amelnik_@i.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150.
2. Grassi G. Sympathetic overdrive in hypertension: clinical and therapeutic relevance. *The e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice.* – Vol. 13, № 36–24 Nov 2015.
3. Ivanov D. Почки. *Нирки.Kidneys.* – 2016, 1(16). – P. 16.
4. Turner S.T., Schwartz G.L., Chapman A.B. et al. Antihypertensive pharmacogenetics: getting the right drug into the right patient. *J Hypertension* 2001;19: 1–11.
5. Cacabelos R (2012) The Metabolomic Paradigm of Pharmacogenomics in Complex Disorders. *Metabolomics* 2: e119.
6. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies et al, Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. // *Nature.* – 2011. – V. 478. – P. 103–9.
7. Schwartz GL, Turner ST (2004) Pharmacogenetics of antihypertensive drug responses. *Am J Pharmacogenomics* 4: 151–160.
8. Kirchheiner J, Seeringer A (2007) Clinical implications of pharmacogenetics of cytochrome P450 drug-metabolizing enzymes. *Biochim Biophys Acta* 1770: 489–494.
9. Flockhart DA, Tanus-Santos JE (2002) Implications of cytochrome P450 interactions when prescribing medication for hypertension. *Arch Intern Med* 162: 405–412.
10. Ingelman-Sundberg M (2004) Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Trends Pharmacol Sci* 25: 193–200.
11. Kreutz R (2004) Pharmacogenetics of antihypertensive drug response. *Curr Hypertens Rep* 6: 15–20.
12. Cacabelos R (Ed) (2012) World guide for drug use and pharmacogenomics. EuroEspes Publishing, Corunna.
13. Höcht C, Bertera FM, Mayer MA, Taira CA (2010) Issues in drug metabolism of major antihypertensive drugs: beta-blockers, calcium channel antagonists and angiotensin receptor blockers. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 6(2):199–211.
14. Siest G, Jeannesson E, Visvikis-Siest S (2007) Enzymes and pharmacogenetics of cardiovascular drugs. *Clin Chim Acta* 381: 26–31.
15. Rodríguez Arcas MJ, Garcha-Jiménez E, Martínez-Martínez F, Conesa-Zamora P (2011) Role of CYP450 in pharmacokinetics and pharmacogenetics of antihypertensive drugs. *Farm Hosp* 35: 84–92.
16. Torrellas C., Carril J.C., Cacabelos R. Benefits of Pharmacogenetics in the Management of Hypertension. *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics* 2014, 5:1–7.
17. <http://www.health-medic.com/articles/mistetzvo/2009-03-24/7-14.pdf>
18. Polimanti R, Iorio A., Piacentini S. et al. Human pharmacogenomic variation of antihypertensive drugs: from population genetics to personalized medicine. *Pharmacogenomics*. 2014; 15(2): 157–67.

Статья поступила в редакцию 13.12.2016

Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво