

Т.А.Богуш, А.А.Башарина, Е.А.Богуш,
Е.А.Рукавишникова, В.С.Косоруков

Фармакогенетика противоопухолевых препаратов: фундаментальные и клинические аспекты

Под редакцией академика РАН
И.С.Стилиди



Издательство Московского университета

Т.А.Богуш, А.А.Башарина, Е.А.Богуш,
Е.А.Рукавишникова, В.С.Косоруков

Фармакогенетика
противоопухолевых препаратов:
фундаментальные
и клинические аспекты

Монография

Под редакцией академика РАН
И.С.Стилиди



Издательство Московского университета
2022

УДК 615.277.3
ББК 52.815:52.817.26
Б73

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, соглашение о субсидии № 075-15-2021-1060 от 28.09.2021

Авторы:

Богуш Татьяна Анатольевна — д-р биол. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель группы молекулярных маркеров опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России;

Башарина Анна Александровна — канд. биол. наук, ст. науч. сотр. группы молекулярных маркеров опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России;

Богуш Елена Александровна — канд. мед. наук, ассистент кафедры онкологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);

Рукавишников Екатерина Александровна — студентка 6 курса факультета фундаментальной медицины МГУ имени М. В. Ломоносова, лаборант-исследователь группы молекулярных маркеров опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России;

Косоруков Вячеслав Станиславович — канд. биол. наук, зам. директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, директор НИИ ЭДиТО

Под редакцией академика РАН **И. С. Стилиди**

Рецензенты:

Кадагидзе Заира Григорьевна — д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. лаборатории клинической иммунологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России;

Карпухин Александр Васильевич — д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярной генетики сложно наследуемых заболеваний ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова»

Богуш, Т. А.

Б73 Фармакогенетика противоопухолевых препаратов: фундаментальные и клинические аспекты : монография / Т. А. Богуш, А. А. Башарина, Е. А. Богуш [и др.] ; под ред. И. С. Стилиди. — Москва : Издательство Московского университета, 2022. — 130, [2] с. — (Электронное издание сетевого распространения).

978-5-19-011693-9 (e-book)

978-5-19-011692-2 (print)

В монографии приведен обзор фундаментальных и клинических исследований о влиянии генетических полиморфизмов на эффективность противоопухолевых препаратов, а также описаны результаты сравнительного анализа уровня представленности фармакогенетической информации в клинических рекомендациях и инструкциях по медицинскому применению противоопухолевых лекарственных средств в России и других странах мира. Выявлен ряд проблем и предложены варианты развития фармакогенетики и персонализированной медицины в Российской Федерации.

Книга рассчитана на научных сотрудников и практикующих врачей разных специальностей, на студентов медицинских и биологических вузов.

УДК 615.277.3

ББК 52.815:52.817.26

978-5-19-011693-9 (e-book)

978-5-19-011692-2 (print)

© Коллектив авторов, 2022

© Издательство Московского университета, 2022

Оглавление

Перечень принятых сокращений	4
Глава 1. Литературный и документальный анализ генетических полиморфизмов, ответственных за эффективность и токсичность лекарственных препаратов	7
Заключение	32
Список литературы к главе 1	36
Глава 2. Анализ фармакогенетических параметров и инструкций по применению противоопухолевых препаратов	42
2.1. Фармакогенетические параметры, включенные в клинические рекомендации по применению противоопухолевых препаратов ..	42
Фторпиримидины	43
Тиопурины	45
Тамоксифен	49
Иринотекан	56
Цисплатин	58
Ингибиторы тирозинкиназ	61
Гефитиниб	62
Лопатиниб	63
Пазопаниб	65
Нилотиниб	66
2.2. Сравнительный анализ инструкций по применению противоопухолевых препаратов с изученными фармакогенетическими параметрами	67
Капецитабин	70
5-фторурацил	73
Тегафур	74
Меркаптопурин и тиогуанин	75
Тамоксифен	78
Иринотекан	80
Цисплатин	86
Нилотиниб	87
Лопатиниб	87
Пазопаниб	88
Гефитиниб	90
Заключение. «Болевые точки» некорректного составления инструкций по применению противоопухолевых препаратов	94
Список литературы к главе 2	105

Перечень принятых сокращений

- АЛТ** — аланинаминотрансфераза
- ГРЛС** — Государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения
- ДНК** — дезоксирибонуклеиновая кислота
- РНК** — рибонуклеиновая кислота
- мРНК** — матричная рибонуклеиновая кислота
- 5-ФУ/ЛВ** — 5-фторурацил и лейковорин
- ACOS** — Asian Clinical Oncology Society (Азиатское общество клинической онкологии)
- ASCO** — American Society of Clinical Oncology (Американское общество клинической онкологии)
- CPIC** — The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (Консорциум по внедрению клинической фармакогеноетики)
- CPNDS** — Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety (Канадское общество фармакогеномики по безопасности лекарственных средств)
- CSCO** — Chinese Society of Clinical Oncology (Китайское общество клинической онкологии)
- CYP2C19** — цитохром P450, семейство 2, подсемейство C, полипептид 19
- CYP2C9** — цитохром P450, семейство 2, подсемейство C, полипептид 9
- CYP2D6** — цитохром P450, семейство 2, подсемейство D, полипептид 6
- CYP3A4** — цитохром P450, семейство 3, подсемейство A, полипептид 4
- DPWG** — Dutch Pharmacogenetics Working Group (Голландская рабочая группа по фармакогенетике)
- DPD** — фермент дегидропиримидиндегидрогеназа
- DPYD** — ген, кодирующий активность фермента DPD
- EGFR** — epidermal growth factor receptor (рецептор эпидермального фактора роста)

- EMA** – European Medicines Agency (Европейское агентство лекарственных средств, Европейский Союз)
- ESMO** – European Society for Medical Oncology (Европейское общество медицинской онкологии)
- ESGO** – European Society of Gynaecological Oncology (Европейское общество гинекологической онкологии)
- FDA** – Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США)
- HCSC** – Health Canada / Santé Canada (Департамент правительства Канады, отвечающий за федеральную политику страны в области здравоохранения)
- HER1** – human epidermal growth factor receptor 1 (рецептор эпидермального фактора роста 1-го типа)
- HER2** – human epidermal growth factor receptor 2 (рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа)
- HLA** – human Leukocyte Antigen (человеческий лейкоцитарный антиген)
- JSMO** – Japanese Society of Medical Oncology (Японское общество медицинской онкологии)
- KACO** – Korean Association for Clinical Oncology (Корейская ассоциация клинической онкологии)
- MeTIMP** – methylthioinosine monophosphate (метилтиоинозинмонофосфат)
- MOS** – Malaysian Oncological Society (Малайзийское онкологическое общество)
- NUDT15** – фермент нудикс гидролаза 15
- PharmGKB** – The Pharmacogenomics Knowledgebase (База знаний по фармакогеномике)
- PMDA** – Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Агентство по контролю за лекарственными препаратами и медицинским оборудованием, Япония)
- PhVWP** – The Pharmacovigilance Working Party (Рабочая группа по фармаконадзору)
- RNPGx** – The French National Network of Pharmacogenetics (Французское национальное общество фармакогенетики)

SIOP – The International Society of Pediatric Oncology (Международное общество детских онкологов)

SSO – Singapore Society of Oncology (Сингапурское онкологическое общество)

Swissmedic – Швейцарское агентство терапевтических продуктов

TGN – тиогуаниновые нуклеотиды

TPMT – фермент тиопуринметилтрансфераза

TOS – Taiwan Oncology Society (Тайваньское онкологическое общество)

UGT – уридиндифосфатглюкуронозилтрансфераза

UGT1A – фермент УДФ-глюкуронозилтрансфераза 1A1

UGT1A1 – ген, отвечающий за активность фермента UGT1A

Глава 1

Литературный и документальный анализ генетических полиморфизмов, ответственных за эффективность и токсичность лекарственных препаратов

В настоящее время при выборе оптимального вида и интенсивности лечения различных заболеваний, в том числе и онкологических, ориентируются не только на параметры основной болезни, но и на ряд клинически значимых характеристик больного, таких как возраст, пол, образ жизни пациента, включая вредные привычки, на сопутствующие заболевания и т. д.

В последние годы важное место в планировании предстоящего лечения занимает так называемое фармакогенетическое тестирование, то есть оценка полиморфизмов генов, ассоциированных с реализацией эффектов лекарств. Учитывая этот факт, проведен глобальный литературный поиск и документальный анализ для выявления генетических полиморфизмов, ответственных за эффективность и токсичность классических цитостатиков и низкомолекулярных таргетных препаратов. Последовательно проанализированы следующие данные.

Прежде всего, проведен анализ рекомендаций обществ клинических онкологов Европы, США, Канады и ряда азиатских стран, таких как ESMO (Европейское общество медицинской онкологии), ASCO (Американское общество клинической онкологии), ESGO (Европейское общество гинекологической онкологии), ACOS (Азиатское общество клинической онкологии), SIOP (Международное общество детской онкологии) и многих других — JSMO (Японское общество медицинской онкологии), CSCO (Китайское общество клинической онкологии), KACO (Корейская ассоциация клинической онкологии), MOS (Малайзийское онкологическое общество), SSO (Сингапурское онкологическое общество), TOS (Тайваньское онкологическое общество) [4–14].

Выявлено, что клинические рекомендации включают только информацию о стандартных схемах, режимах назначения противоопухолевых препаратов и последовательности их применения (первая, вторая и т.д. линии терапии) при лечении опухолей разных локализаций. Кроме того, для таргетных препаратов, действие которых направлено на определенную мишень, отмечается необходимость оценки экспрессии этой мишени или соматических мутаций в опухоли. Анализ показал, что данные, касающиеся персонализации лечения, основанной на фармакогенетическом анализе с целью контроля токсичности и эффективности классических химиотерапевтических лекарств, а также низкомолекулярных таргетных препаратов, не являются предметом практических рекомендаций обществ клинических онкологов.

Исключение составил один случай, а именно указание на то, что исследование активности фермента DPD является важной опцией при назначении фторпиримидинов больным метастатическим колоректальным раком [15]. Впервые эта рекомендация появилась в документах ESMO. При этом была подчеркнута необходимость проведения фармакогенетического анализа при повторном назначении фторпиримидинов у пациентов с проявлением высокой степени токсичности препаратов на начальных этапах лечения. В настоящее время необходимость проведения фармакогенетического анализа для установления активности фермента DPD с целью персонализации лечения больных метастатическим колоректальным раком транслирована в рекомендациях других обществ клинических онкологов, таких как Японское общество медицинской онкологии (JSMO), Китайское общество клинической онкологии (CSCO), Корейская ассоциация клинической онкологии (KACO), Малайзийское онкологическое общество (ACOS), Сингапурское онкологическое общество (SSO), Тайваньское онкологическое общество (TOS) [16].

Тем не менее анализ большого массива данных показал, что к настоящему времени зависимость биологических эффектов препаратов от полиморфизмов одного или нескольких генов выявлена для многих противоопухолевых препаратов.

В таблице 1 приведены 23 наименования групп препаратов и отдельных противоопухолевых средств, для которых идентифицированы более 30 генов, полиморфизм которых влияет на биологическую активность перечисленных соединений. Представлены суммарные результаты анализа данных, полученные при работе с документами международных консорциумов по внедрению фармакогенетики в клиническую практику [17–19].

Данные, суммированные в табл. 1, свидетельствуют, что в большинстве случаев реализуется ситуация «один препарат — один ген». Это показано для тамоксифена, карбоплатина, лапатиниба, нилотиниба, тегафура, эпирубицина, сунитиниба, алкилирующих препаратов, бисфосфонатов, этопозида, гемцитабина. В то же время для других лекарств показано, что их активность и проявления токсичности контролируются двумя генами — меркаптопурин и тиогуанин; тремя генами — капецитабин, иринотекан и оксалиплатин; четырьмя генами — циклофосфамид и антрациклины, пятью — метотрексат и препараты платины; и даже шестью генами — фторурацил.

Интересно, что полиморфизмы одних и тех же генов влияют на эффективность и токсичность препаратов не только из одной группы лекарств. Например, выраженность биологических эффектов препаратов из группы антиметаболитов (меркаптопурин и тиогуанин) зависит от наличия или отсутствия мутаций одних и тех же генов — *TPMT* и *NUDT15*.

В то же время эффективность и токсичность цисплатина из группы платиносодержащих препаратов также находится под влиянием полиморфизма гена *TPMT*, но при этом найдены и другие гены, продукты которых влияют на метаболизм данного препарата, — *COMT*, *TP53*, *TMEM43* и *GSTM1*.

Для того чтобы четко определить перечень противоопухолевых препаратов, для которых существуют клинические рекомендации по проведению фармакогенетического тестирования перед началом их применения, и оценить широту проведения таких генетических исследований в мировой клинической практике, мы провели углубленную оценку данных не только консорциумов по изучению и введению фармакогенетики в клиническую практику, но и данные о клиническом

Таблица 1

Список противоопухолевых препаратов, для которых, по данным международных консорциумов по внедрению фармакогенетики в клиническую практику (CPIC, DPWG, CPNDS), выявлена зависимость биологических эффектов препаратов от полиморфизмов одного или нескольких генов¹

№ п/п	Противоопухолевые препараты	Гены					
		DPYD	MTHFR	GSTP1	UMPS	NQO1	TYMS
1	Капецитабин	DPYD	MTHFR	GSTP1	UMPS	NQO1	TYMS
2	Фторурацил	DPYD	MTHFR	GSTP1	UMPS	NQO1	TYMS
3	Иринотекан	UGT1A1			C8orf34		SEMA3C
4	Меркаптопурин	TPMT				NUDT15	
5	Тамоксифен		CYP2D6				
6	Тиогуанин	TPMT				NUDT15	
7	Карболатин			MTHFR			
8	Циклофосфамид	MTHFR	GSTP1	TP53		SOD2	
9	Лапатиниб			HLA-DQA1			
10	Метотрексат	MTHFR	SLCO1B1	ABCBI	MTRR	ATIC	
11	Нилотиниб			UGT1A1			
12	Оксалиплатин	MTHFR		GSTP1		GSTM1	
13	Тетарфур			DPYD			

¹ Таблица составлена на основании данных, полученных с сайтов консорциумов по внедрению фармакогенетики в клиническую практику (CPIC, DPWG, CPNDS) [17–19].

Окончание табл. 1

№ п/п	Противоопухолевые препараты	Гены					
		<i>GSTP1</i>	<i>ERCC1</i>	<i>NQO1</i>	<i>DYNC2H1</i>	<i>XRCC1</i>	
14	Платиносодержащие препараты	<i>COMT</i>	<i>TP53</i>	<i>TMEM43</i>	<i>GSTM1</i>		<i>TPMT</i>
15	Цисплатин						
16	Эпирубин						
17	Сунитиниб						
18	Алкилирующие агенты						
19	Бисфосфонаты						
20	Антрациклины	<i>HAS3</i>	<i>NQO1</i>	<i>SLC28A3</i>		<i>CBR3</i>	
21	Этопозид						
22	Гемцитабин						
23	Гефитиниб						

фармакогенетическом тестировании, проведение которого рекомендовано государственными органами контроля и надзора за лекарственными препаратами. Результаты этого анализа суммированы в табл. 2.

Первое, о чем свидетельствуют полученные результаты, — фармакогенетические исследования проводятся во многих странах мира с участием большого количества консорциумов и государственных органов контроля и надзора за лекарственными препаратами. В Европейском Союзе — это Европейское агентство лекарственных средств (ЕМА), Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (СРІС), Голландская рабочая группа по фармакогенетике (DPWG), Французское национальное общество фармакогенетики (RNPGr). В Швейцарии — Швейцарское агентство терапевтических продуктов (Swissmedic), в Соединенных Штатах Америки — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), в Канаде — Департамент правительства Канады, отвечающий за федеральную политику страны в области здравоохранения (Health Canada), а также Канадское общество фармакогеномики по безопасности лекарственных средств (CPNDS). Наиболее известное среди азиатских стран — Агентство по контролю за лекарственными препаратами и медицинским оборудованием, расположенное в Японии (PMDA) [17–23].

Более того, проведенный анализ показал, что на сегодняшний день одобрены рекомендации по фармакогенетическому тестированию для восьми классических цитостатиков и для четырех низкомолекулярных таргетных препаратов из группы ингибиторов тирозинкиназ. Последний факт очень интересен, учитывая более короткую историю использования в онкологической практике таргетных препаратов по сравнению с классическими цитостатиками. К настоящему времени для некоторых препаратов уже утверждены рекомендации по фармакогенетическому тестированию в разных странах — Америка, Европейский Союз, Швейцария, Канада.

Еще один важный вывод, который следует из анализа большого массива данных, выполненного в рамках настоящей работы: очевидно, что главным ориентиром при решении

вопроса о клиническом использовании результатов фармакогенетического тестирования должны быть не клинические рекомендации обществ медицинских онкологов, а результаты фармакогенетических исследований и клинические заключения, сформулированные международными консорциумами, а также государственными органами контроля и надзора за лекарственными препаратами.

Наиболее ярким примером, подтверждающим этот вывод, является сравнение рекомендаций ASCO (Американское общество клинической онкологии) и безусловно авторитетного в Соединенных Штатах Америки органа FDA — Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов. FDA отмечает необходимость фармакогенетического тестирования перед использованием многих противоопухолевых препаратов [24]. В то же время в рекомендациях ASCO, одного из самых значимых сообществ клинических онкологов не только в США, но и в мире, не содержится ни одного указания на необходимость фармакогенетического тестирования с целью персонализации лекарственной терапии онкологических больных [4].

Как уже указывалось выше, по нашему мнению, это объясняется тем, что задачи рекомендаций клинических онкологов строго регламентированы. Рекомендации включают перечень стандартных схем и режимов применения препаратов на разных линиях химиотерапии при лечении опухолей разных локализаций. И только при использовании таргетных препаратов, действие которых направлено на определенную клеточную мишень, упоминается необходимость оценки экспрессии этой мишени при решении вопроса о целесообразности назначения или замены того или иного таргетного препарата.

В случае же проведения фармакогенетического тестирования речь о замене препарата идет только в исключительных случаях. Целью фармакогенетического исследования является персонализация по дозам и интенсивности терапии стандартных схем лечения, рекомендованных обществами клинических онкологов, но не об изменении самих стандартов лечения.

И, наконец, проведенный анализ позволяет сделать заключение, что в большинстве случаев основанием для введения

государственными органами надзора за лекарственными препаратами рекомендаций по проведению фармакогенетических исследований являются данные консорциумов по внедрению фармакогенетики в клиническую практику, например таких наиболее масштабных, как CPIC и DPWG [17, 18].

Рекомендации также помогают клиницистам интерпретировать выявленные полиморфизмы генов и соответствующим образом скорректировать начальную дозу препарата. В частности, ярким примером является введение Европейским агентством лекарственных средств (ЕМА) в июне 2020 года обязательного тестирования мутаций гена *DPYD*, которое основывалось на данных, опубликованных CPIC и DPWG [25–27].

Интересно, что при анализе международных данных стало понятно, что Российская Федерация уже стала на путь персонализации терапии на основании данных о полиморфизмах генов, ассоциированных с эффективностью противоопухолевых лекарств. В качестве примера можно привести инструкции, зарегистрированные Минздравом РФ, по применению препаратов из группы фторпиримидинов. Перед их назначением рекомендуется проводить фармакогенетический анализ гена *DPYD* для оценки активности метаболизма фторпиримидинов с участием фермента DPD с целью прогнозирования выраженности их побочных проявлений и, как результат, проведения в случае необходимости соответствующей коррекции доз препарата [28]. Однако эта важная клиническая рекомендация до сих пор не выполняется рутинно. Одной из причин, помимо плохой информированности, по-видимому, является тот факт, что фармакогенетическое тестирование до сих пор в Российской Федерации не входит в перечень процедур обязательного медицинского страхования.

Переходя к результатам анализа конкретных алгоритмов проведения фармакогенетического тестирования разных противоопухолевых препаратов, необходимо отметить следующее.

Для классических цитостатиков фармакогенетическое тестирование проводят для генов, продукты которых (ферменты) участвуют в метаболизме препаратов и, соответственно, могут влиять на эффективность и токсичность лекарственных средств. При этом на сегодняшний день для большинства

Таблица 2

Консорциумы, общества клинических онкологов и государственные органы надзора за лекарственными препаратами, рекомендуемые фармакогенетическое тестирование для выбора оптимальных доз противоопухолевых препаратов

№ п/п	Противоопухолевые препараты	Гены, контролирующие биологические эффекты препаратов	Консорциумы, общества клинических онкологов и государственные органы надзора за лекарственными препаратами, рекомендуемые фармакогенетическое тестирование противоопухолевых препаратов
			Классические противоопухолевые препараты*
1	Капецитабин	<i>DPYD</i>	CPIC ¹ , DPWG ² , PMDA ³ , FDA ⁴ , EMA ⁵ , Health Canada ⁶ , Swissmedic ⁷ , JSMO ⁸ , CSCO ⁹ , KACO ¹⁰ , ACOS ¹¹ , MOS ¹² , SSO ¹³ , TOS ¹⁴ , ESMO ¹⁵
2	Фторурацил	<i>DPYD</i>	FDA ⁴ , EMA ⁵ , Health Canada ⁶ , Swissmedic ⁷ , RNP GX ¹⁶
3	Цисплатин	<i>TPMT</i>	CPNDS ¹⁷
4	Меркаптопурин	<i>NUDT15 TPMT</i>	CPIC ¹ , DPWG ² , FDA ⁴ , EMA ⁵ , Swissmedic ⁷ , Health Canada ⁶ , RNP GX ¹⁶
5	Тиогуанин	<i>NUDT15 TPMT</i>	FDA ⁴ , Health Canada ⁶ , Swissmedic ⁷
6	Тамоксифен	<i>CYP2D6</i>	CPIC ¹ , DPWG ² , PMDA ³ , CPNDS ¹⁷ , FDA ⁴ , Health Canada ⁶ , Swissmedic ⁷

Продолжение табл. 2

№ п/п	Противоопухолевые препараты	Гены, контролирующие биологические эффекты препаратов	Консорциумы, общества клинических онкологов и государственные органы надзора за лекарственными препаратами, рекомендуемые фармакогенетическое тестирование противоопухолевых препаратов
7	Иринотекан	<i>UGT1A1</i>	DPWG ² , PMDA ³ , FDA ⁴ , EMA ⁵ , Health Canada ⁶ , Swissmedic ⁷ , RNPgX ¹⁶
8	Терафур	<i>DPYD</i>	DPWG ² , PMDA ³ , EMA ⁵
Низкомолекулярные таргетные препараты**			
9	Нилотиниб	<i>UGT1A1</i>	FDA ⁴ , EMA ⁵ , Health Canada ⁶
	Лапатиниб	<i>HLA-DQA1 HLA-DRB1</i>	FDA ⁴ , EMA ⁵ , Swissmedic ⁷
	Пазопаниб	<i>HLA-B UGT1A1</i>	FDA ⁴ , EMA ⁵ , Swissmedic ⁷
	Гефитиниб	<i>CYP2D6</i>	FDA ⁴ , EMA ⁵ , Swissmedic ⁷

В таблице представлены результаты собственного анализа литературных данных и документов, доступных в базе данных The Pharmacogenomics Knowledge Base [23].

* Клиническая доказательность необходимости фармакогенетического тестирования достигает уровней А и В [17].

** Клиническая доказательность необходимости фармакогенетического тестирования не превышает уровня С [17].
1 The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики).

2 Dutch Pharmacogenetics Working Group (Голландская рабочая группа по фармакогенетике).

3 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Агентство по контролю за лекарственными препаратами и медицинским оборудованием, Япония).

4 Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США).

Окончание табл. 2

- 5 European Medicines Agency (Европейское агентство лекарственных средств, Европейский Союз).
- 6 Департамент правительства Канады, отвечающий за федеральную политику страны в области здравоохранения.
- 7 Швейцарское агентство терапевтических продуктов.
- 8 Japanese Society of Medical Oncology (Японское общество медицинской онкологии).
- 9 Chinese Society of Clinical Oncology (Китайское общество клинической онкологии).
- 10 Korean Association for Clinical Oncology (Корейская ассоциация клинической онкологии).
- 11 Asian Clinical Oncology Society (Азиатское общество клинической онкологии).
- 12 Malaysian Oncological Society (Малайзийское онкологическое общество).
- 13 Singapore Society of Oncology (Сингапурское онкологическое общество).
- 14 Taiwan Oncology Society (Тайваньское онкологическое общество).
- 15 European Society for Medical Oncology (Европейское общество медицинской онкологии).
- 16 The French National Network of Pharmacogenetics (Французское национальное общество фармакогенетики).
- 17 Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety (Канадское общество фармакогеномики по безопасности лекарственных средств).

ферментов хорошо изучено то, как полиморфизмы кодирующих их генов влияют на их активность.

Так, в табл. 3 представлены результаты анализа данных международных консорциумов по определению вероятного фенотипа пациентов в зависимости от активности фермента дегидропиримидин дегидрогеназы (DPD) на основании оценки полиморфизма гена *DPYD* [25, 26].

DPYD — это ген, кодирующий фермент DPD, который участвует в метаболизме фторпиримидинов: капецитабина, фторурацила и тегафура (см. табл. 2), и таким образом регулирующий проявление его биологических эффектов в организме.

Данные, представленные в табл. 3, показывают, что в соответствии с результатами фармакогенетического тестирования определенных полиморфизмов гена *DPYD*, ответственных за активность фермента DPD, рекомендуется деление пациентов на группы нормальных, умеренных и слабых метаболизаторов фторпиримидинов.

Пациент считается нормальным метаболизатором, если в его генотипе присутствуют оба нормально функционирующих аллеля гена *DPYD*, при этом активность фермента не нарушена и принимается равной 2,0 условным единицам. Примерами полиморфизмов в данном случае являются с.85T>C, *9A, rs1801265, p.C29R; с.1627A>G, *5, rs1801159, p.1543V; с.2194G>A, *6, rs1801160, p.V732I. Полный список полиморфизмов генов *DPYD* приведен на официальном сайте CPIC [29].

Таким образом, пациент, у которого при фармакогенетическом тестировании выявлены полиморфизмы гена *DPYD*, приведенные выше, не требует корректировки доз препаратов из группы фторпиримидинов [25, 26].

Что касается умеренных метаболизаторов, то это пациенты, в генотипе которых выявляется только один нормально функционирующий аллель, тогда как другой — нефункциональный или аллель со сниженной активностью. К группе умеренных метаболизаторов относят пациентов и в том случае, если снижена активность обоих аллелей гена *DPYD*. Во всех случаях активность фермента DPD у умеренных метаболизаторов снижена и по сравнению с нормальными метаболизаторами составляет 1,5 или 1,0 условные единицы. Примеры полимор-

физмов гена *DPYD*, влияющих на активность фермента DPD и метаболизм фторпиримидинов, представлены в табл. 3. Что касается назначения умеренным метаболизаторам противоопухолевых препаратов из группы фторпиримидинов, то в этом случае рекомендовано снижение начальной дозы препарата на 25–30 % с последующей коррекцией дозы в зависимости от выраженности токсичности [25, 26, 30].

И, наконец, к группе слабых метаболизаторов относят пациентов, в генотипе которых оба аллеля гена *DPYD* нефункциональные или один аллель нефункциональный, а другой — со сниженной активностью гена. При этом активность фермента DPD у слабых метаболизаторов снижена. По сравнению с нормальными метаболизаторами она составляет 0,5 условной единицы или препарат не метаболизируется. Для слабых метаболизаторов рекомендуется избегать назначения полных доз препаратов из группы фторпиримидинов и проводить лечение с использованием минимальных доз лекарств при постоянном мониторинге токсичности и соответствующей коррекции доз в зависимости от выраженности побочных проявлений терапии [25, 26, 30].

Интересные факты получены при исследовании в популяции европейцев распространенности полиморфизмов гена *DPYD* с одновременной оценкой их влияния на активность DPD и риск увеличения токсичности при снижении активности фермента. Наиболее значимыми оказались 4 полиморфизма гена *DPYD*: с.190511G>A (rs3918290, также известный как *DPYD*2A*, *DPYD:IVS1411G>A*); с.1679T>G (rs55886062, *DPYD*13*, p.I560S); с.2846A>T (rs67376798, p.D949V) и с.1129–5923C>G (rs75017182, HarB3) [25]. Из этих вариантов генетических полиморфизмов с. 1905+1G>A и с.1679T>G являются наиболее активными в контексте снижения активности DPD, в то время как полиморфизмы с.2846A>T и с.1129–5923C>G приводят к умеренному снижению активности фермента [25, 26].

Самым распространенным вариантом генетического полиморфизма, приводящим к снижению функции *DPYD* среди европейцев, является с.1129–5923C>G, гаплотип HarB3 (табл. 3), который встречается с частотой 4,7 %. Следующие

по распространенности полиморфизмы гена *DPYD* — с.1905+1G>A (частота носительства 1,6 %) и с.2846A>T (частота носительства 0,7 %). Учитывая все четыре варианта вместе, около 7 % европейцев являются носителями по крайней мере одного варианта полиморфизма *DPYD* со сниженной функциональной активностью [31, 32].

Что касается российской популяции, то такие сведения отсутствуют. Однако они представляют большой интерес, поскольку частота встречаемости того или иного полиморфизма гена определяет ценность проводимого фармакогенетического тестирования в прогнозе активности конкретного препарата у конкретного больного.

В полной мере это относится и к фторпиримидинам. Как упоминалось выше, инструкция по применению этих препаратов в Российской Федерации включает рекомендацию фармакогенетического тестирования полиморфизмов гена *DPYD* перед применением препаратов из группы фторпиримидинов. Безусловно, эти препараты должны быть включены в клинический фармакогенетический паспорт пациента, разработка которого является одним из важнейших клинически значимых результатов фармакогенетических исследований. Проведение же дальнейших популяционных оценок частоты встречаемости разных полиморфизмов гена *DPYD* позволит ранжировать их по значимости вклада в модификацию эффективности фторпиримидинов.

Приблизительно такой же оказалась ситуация с генотипированием для определения полиморфизмов *UGT1A1* с целью оценки активности фермента УДФ-глюкуронозил трансферазы 1A1 (*UGT1A*), метаболизирующего иринотекан — SN68 [34, 35].

Согласно данным, представленным в табл. 4, как и в случае с ферментом DPD, в соответствии с результатами фармакогенетического тестирования определенных полиморфизмов гена *UGT1A1*, ответственных за активность фермента *UGT1A*, рекомендуется деление пациентов на группы нормальных, умеренных и слабых метаболизаторов иринотекана.

Разница заключается в том, что как нормальные метаболизаторы, в генотипе которых присутствуют оба нормально

Таблица 3

Определение вероятного фенотипа пациента по активности фермента DPD на основании оценки полиморфизма гена *DPYD*

Фенотип пациента по активности DPD	Активность фермента DPD, усл. ед. ¹	Генотип пациента, основанный на оценке полиморфизмов <i>DPYD</i> ²	Примеры наиболее частых полиморфизмов гена <i>DPYD</i> ^{3,4}
Нормальный метаболизатор	2,0	Оба нормально функционирующие аллеля	с. [1627A>G]; [1679T>G]; [1129-5923C>G]; [1129-5923C>G] ⁵
Умеренный метаболизатор	1 или 1,5	Один аллель нормально функционирующий, другой — нефункциональный или со сниженной активностью; оба аллеля со сниженной активностью	с. [190511G>A]; [1679T>G]; [2846A>T]; [1129-5923C>G]; [1129-5923C>G] ⁵
Слабый метаболизатор	0 или 0,5	Оба аллеля нефункциональные; один аллель нефункциональный, а другой — со сниженной активностью	с. [190511G>A]; [1679T>G]; [190511G>A]; [1679T>G]; [190511G>A]; [2846A>T]; [190511G>A]; [1129-5923C>G]

Окончание табл. 3

В таблице приведены опубликованные ранее данные [25].

- 1 Расчеты активности приведены в работе [25].
- 2 Определение аллелей согласно [32].
- 3 Наименования полиморфизмов гена *DPYD* приведены согласно номенклатуре HGVS с использованием референсной последовательности NM_000110.3 [33].

Примеры-пояснения номенклатуры:

c.[=];[=] — обозначает, что у индивидуума оба аллеля соответствуют референсу (нормальный вариант);

c.[85T>C];[=] — один из аллелей гена содержит замену T на C в положении 85 белок-кодирующей последовательности; другой — нормальный и не содержит замен;

c.[1129–5923C>G];[1129–5923C>G] — означает, что оба аллеля содержат одинаковые замены; в них содержится мутация C на G в положении 5923 в 3' части интрона (апстрим от экзона), предшествующего экзону, содержащему нуклеотид в положении 1129.

⁴ Полный список полиморфизмов генов *DPYD* приведен на сайте [29].

⁵ Генетические варианты, приводящие к возникновению НарВ3-гаплотипа.

функционирующих аллеля (например, $*1/*1$), так и умеренные метаболизаторы, в генотипе которых один нормально функционирующий аллель, а другой — со сниженной активностью (например, $*1/*28$, $*1/*6$), не требуют корректировки доз иринотекана. Возникает вопрос: почему так? Оказалось, что генетические вариации $*1/*28$ и $*1/*6$ в мировой популяции встречаются чаще, чем дикий тип ($*1/*1$). Это значит, что уже на уровне клинических исследований в подавляющем большинстве случаев препарат изучался у пациентов с этой генетической изменчивостью, и, следовательно, подбор оптимальных доз иринотекана фактически проходил на умеренных метаболизаторах [36].

Что касается слабых метаболизаторов, в генотипе которых оба аллеля со сниженной активностью ($*28/*28$, $*6/*6$, $*6/*28$), рекомендуется снижение начальной дозы иринотекана на 25–30 % [34, 36–41]. Важно, что в рекомендациях международных консорциумов, а также государственных регуляторных органов западных стран (Америка, Канада, Европейский Союз) коррекцию доз иринотекана рекомендовано проводить, ориентируясь на наличие гомозиготного аллеля $*28$ гена *UGT1A1* (*UGT1A1* $*28/*28$) [36–39, 41]. В то же время в азиатских популяциях по сравнению с *UGT1A1* $*28$ более распространен гомозиготный аллель $*6$ гена *UGT1A1* (*UGT1A1* $*6/*6$). Поэтому Японское агентство по фармацевтике и медицинским устройствам для определения начальной дозировки иринотекана рекомендует проводить скрининг пациентов на наличие в гене *UGT1A1* гомозиготных аллелей $*6$ и $*28$ [40].

Как и в случае с ферментом DPD, метаболизирующим фторпиримидины, частоту тех или иных аллелей гена *UGT1A1* в российской популяции еще предстоит выяснить.

Говоря о вариациях аллелей гена *UGT1A1*, необходимо остановиться на низкомолекулярных таргетных ингибиторах тирозинкиназ — нилотинибе и пазопанибе (табл. 2). У пациентов с наличием гомозиготного аллеля $*28$ гена *UGT1A1* после применения данных препаратов отмечена высокая гепатотоксичность, сопровождающаяся выраженной гипербилирубинемией [42, 43]. И это может быть не связано с метаболизмом таргетного препарата. Выяснилось, что одной из возможных

причин этого феномена может быть тот факт, что как нилотиниб, так и пазопаниб являются ингибиторами фермента UGT1A, который участвует в метаболизме билирубина [42, 43]. Таким образом, проявление гипербилирубинемии при применении данных препаратов может быть связано именно с ингибированием активности UGT1A у пациентов с изначально пониженной функцией фермента из-за наличия гомозиготного аллеля *28 гена *UGT1A1* (табл. 4, слабый метаболизатор).

Таблица 4

Определение вероятного фенотипа пациента по активности фермента UGT1A на основании оценки полиморфизма гена *UGT1A1*

Фенотип пациента по активности UGT1A	Генотип пациента, основанный на оценке полиморфизма <i>UGT1A1</i>	Диплотипы гена <i>UGT1A1</i> ¹
Нормальный метаболизатор	Оба нормально функционирующих аллеля	*1/*1
Умеренный метаболизатор	Один нормально функционирующий аллель, а другой — со сниженной активностью	*1/*28 *1/*6
Слабый метаболизатор	Оба аллеля со сниженной активностью	*28/*28 *6/*6 *6/*28

Таблица составлена в соответствии с опубликованными данными [35].

Чуть сложнее оказалась ситуация с определением фенотипа пациентов по активности фермента цитохрома P450 2D6 (*CYP2D6*) на основании оценки диплотипа гена *CYP2D6* (табл. 5). Данный фермент является ключевым в метаболизме пролекарства (prodrug) тамоксифена, который в организме под действием *CYP2D6* превращается в активную форму — эндоксифен.

Согласно данным, представленным в табл. 5, помимо классических трех типов (нормальные, умеренные и слабые) существуют и ультрабыстрые метаболизаторы. Это пациенты,

в генотипе которых произошла дупликация или множественное копирование двух нормально функционирующих аллелей гена *CYP2D6*. При этом активность фермента оказывается выше, чем у нормальных метаболизаторов, и составляет более чем 2,0 условные единицы. Примерами таких аллелей являются $1/*1xN$, $*1/*2xN$, $*2/*2xN$, где N — количество копий этого гена. Таким образом, у пациентов с ультрабыстрым фенотипом по показателю активности фермента *CYP2D* пролекарство тамоксифен быстрее превращается в эندоксифен, при этом, как и в случае с нормальными метаболизаторами (активность фермента принята от 1,5 до 2,0 условных единиц, табл. 5), коррекция дозы препарата не требуется [44].

Более того, среди пациентов встречаются случаи, интерпретация результатов генотипирования которых неоднозначна. Это группа пациентов, у которых активность фермента *CYP2D6* ниже, чем у нормальных метаболизаторов, но выше, чем у умеренных. При этом выявляются два аллеля со сниженной активностью или только один аллель со сниженной активностью, а другой — нормально функционирующий аллель. Примеры таких аллелей гена *CYP2D6* — $*1/*4$, $*1/*5$, $*41/*41$ — приведены в табл. 5. В этих случаях метаболизм тамоксифена с образованием эندоксифена проходит, но концентрация активного метаболита эندоксифена в организме пациента ниже по сравнению с нормальными метаболизаторами. В результате это приводит к уменьшению эффективности антиэстрогеновой терапии, что может быть скорректировано при увеличении дозы тамоксифена.

В случае умеренных метаболизаторов активность цитохрома *CYP2D6* равна 0,5 условной единицы. В сравнении с нормальными метаболизаторами, у которых активность фермента принята за 1,5–2,0 условные единицы, рекомендуется корректировка дозы тамоксифена в сторону увеличения в два раза. Заметим, что такая возможность существует, так как рутинно применяемая доза антиэстрогена колеблется от 20 до 40 мг и выше. У некоторых больных рекомендуется замена тамоксифена на препарат из группы ингибиторов ароматазы [44, 45].

И, наконец, следует отметить, что для пациентов с неоднозначной интерпретацией результатов фармакогенетического

Таблица 5

Определение вероятного фенотипа пациента по активности фермента CYP2D6 на основании оценки диплотипа гена CYP2D6

Фенотип пациента по активности CYP2D6	Активность фермента CYP2D6, усл. ед. ¹	Генотип пациента, основанный на оценке полиморфизма CYP2D6	Примеры диплотипов CYP2D6
Ультрабыстрый метаболитизатор	> 2,0	Дубликации или множественные копии нормально функционирующих аллелей	*1/*1хN ² *1/*2хN ² *2/*2хN ²
Нормальный метаболитизатор	1,5 или 2,0	Оба аллеля нормально функционирующие или один — нормально функционирующий, а другой — со сниженной активностью	*1/*1 *1/*2 *1/*9 *1/*41 *2/*2
Нормальный или умеренный метаболитизатор (неоднозначность интерпретации) ²	1,0	Оба аллеля со сниженной функциональной активностью или один — нормально функционирующий, а другой — со сниженной активностью ²	*1/*4 *1/*5 *41/*41
Умеренный метаболитизатор	0,5	Один аллель со сниженной активностью, а другой — нефункциональный	*4/*10 *4/*41 *5/*9
Слабый метаболитизатор	0	Оба аллеля нефункциональные	*3/*4 *4/*4 *5/*5 *5/*6

В таблице приведены опубликованные данные [44].

¹ Расчеты активности приведены на сайте [46].

² хN — количество копий гена CYP2D6. Например, в случае *1/*2хN — аллель *2 дублирован. Полный список диплотипов CYP2D6 и результирующих фенотипов приведен на сайте [46].

тестирования (с активностью CYP2D6 1,0 условная единица) необходимость увеличения дозы антиэстрогена еще не достигла уровней А или В клинической доказательности.

Что касается слабых метаболизаторов, то, по существу, метаболизм тамоксифена при участии фермента CYP2D6 у них не происходит. Однако интересен факт, что, несмотря на это, до 20 % от максимально возможной концентрации эндаксофена в крови у слабых метаболизаторов идентифицируется [47]. Это может быть объяснено тем, что хотя цитохром CYP2D6 является главным ферментом, метаболизирующим тамоксифен, ряд других цитохромов (CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 и CYP3A5) также вовлечен в данный процесс [48]. Поэтому при выявлении фенотипа слабого метаболизатора по активности фермента CYP2D6 Консорциум по внедрению фармакогенетики в клиническую практику (CPIC) рекомендует две альтернативы. Это, как и в случае с умеренными метаболизаторами, увеличение дозы тамоксифена либо замена антиэстрогена на препарат из группы ингибиторов ароматазы [44, 48]. Анализируя данные, представленные в табл. 2, необходимо остановиться на селективном ингибиторе тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста — низкомолекулярном таргетном препарате гефитинибе, который также метаболизируется с участием цитохрома CYP2D6 [49–51]. В рекомендациях FDA и ЕМА для пациентов с фенотипом слабого метаболизатора в соответствии с выявленной при фармакогенетическом тестировании активностью фермента CYP2D6 корректировка начальной дозы препарата не требуется. Однако при этом подчеркивается важность тщательного мониторинга побочных проявлений препарата у пациентов с фенотипом слабых метаболизаторов, так как вероятность повышенной токсичности гефитиниба у таких больных высока [49, 50].

Важно отметить, что в инструкции по применению даже оригинального препарата гефитиниба («Иресса», «АстраЗенека»), утвержденной Минздравом РФ, отсутствует информация о необходимости фармакогенетического тестирования гена *CYP2D6*, а также повышенного внимания к проявлениям токсичности гефитиниба у пациентов с неработающим ферментом CYP2D6 в группе низких метаболизаторов. Отсутствует и рекомендация о необходимости корректировки начальной дозы препарата в случае выраженной токсичности. За рубежом

в инструкции «АстраЗенека» по применению гефитиниба такие рекомендации имеются [52].

Что касается популяционной частоты встречаемости разных аллелей гена *CYP2D6*, то около 70 % европейцев, как и американцев, являются нормальными метаболизаторами [53]. При этом наиболее часто — в около 25 % случаев — нефункциональный аллель представлен гомозиготой *4 гена *CYP2D6*.

В то же время у азиатов функциональные аллели составляют лишь около 50 % всех аллелей гена *CYP2D6*. Более того, у азиатов и жителей тихоокеанских островов выявлена высокая частота (медиана = 41 %) аллеля *CYP2D6*10* со сниженной функциональной активностью. В результате в этой популяции доля умеренных метаболизаторов больше по сравнению с европейцами [54].

Частота встречаемости функциональных аллелей гена *CYP2D6* у африканцев и афроамериканцев также составляет около 50 % [53]. При этом интересно отметить, что у афроамериканцев средняя частота нефункциональных аллелей более чем в два раза выше, чем у африканцев (14,5 % vs 6,3 %) [53].

Говоря о частоте встречаемости аллелей гена *CYP2D6* в разных популяциях, следует вновь отметить отсутствие подобных крупных популяционных исследований в Российской Федерации. И это несмотря на то, что цитохром *CYP2D6* принимает участие в метаболизме более 25 % всех лекарственных препаратов, используемых в настоящее время для терапии различных заболеваний, а полиморфизм гена *CYP2D6* влияет на уровень их активных метаболитов в крови пациентов и как результат — на специфическую активность и побочные проявления.

Что касается тамоксифена, то актуальность фармакогенетического тестирования для мотивированного персонализированного выбора дозы этого препарата для каждого конкретного больного трудно переоценить, так как в течение уже почти 50 лет тамоксифен остается золотым стандартом в длительной (до 10 и более лет) адьювантной терапии рака молочной железы.

Еще одним ярким примером генов, влияющих на активность классических цитостатиков, являются *TPMT* и *NUDT15*.

Эти гены кодируют два фермента — тиопуринметилтрансферазу (ТРМТ) и гидролитический фермент нудикс гидролаз 15 (NUDT15), участвующие в метаболизме меркаптопурина и тиогуанина. В онкологической клинике оба препарата используют только при лечении миелоидной лейкемии и хорионэпителиомы, поэтому мы рассмотрим их не столь подробно.

Определение вероятного фенотипа пациента по активности ферментов ТРМТ и NUDT15 на основании оценки диплотипов генов *TPMT* и *NUDT15* приведено в табл. 6 и 7 соответственно [55, 56]. В таблицах суммированы сведения только о тех аллелях генов *TPMT* и *NUDT15*, которые изменяют активность ферментов и приводят к клинически значимым модификациям метаболизма меркаптопурина и тиогуанина.

Согласно представленным данным, по результатам фармакогенетического тестирования определенных полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15*, ответственных за активность ферментов ТРМТ и NUDT15, рекомендуется (как и в случаях с ферментами DPD, CYP2D6 и UGT1A) деление пациентов на группы нормальных, умеренных и слабых метаболизаторов. Однако при этом интересно отметить, что в отличие от вышеперечисленных ферментов — DPD (табл. 3), CYP2D6 (табл. 4) и UGT1A (табл. 5), для которых описаны генотипы как с нефункциональными аллелями, так и с аллелями со сниженной активностью, у ферментов ТРМТ и NUDT15 есть наряду с нормально функционирующими аллелями только функционально неактивные (неработающие) аллели.

Таким образом, если пациент является носителем двух нормальных аллелей гена *TPMT* или *NUDT15*, то активность ферментов ТРМТ и NUDT15 соответственно не снижена (нормальный метаболизатор). Если же один из аллелей нефункциональный, то пациент относится к группе умеренных метаболизаторов, при этом активность ферментов снижена. И, наконец, в случае наличия одновременно двух нефункциональных аллелей гена *TPMT* или *NUDT15* пациента относят к группе слабых метаболизаторов, при этом считается, что активность ферментов практически потеряна [56].

Клинические рекомендации по корректировке доз меркаптопурина и тиогуанина предусматривают следующее. У пациентов

с фенотипом умеренных и слабых метаболизаторов по активности как TPMT, так и NUDT15 следует назначать сниженную на 30–80 % дозу препаратов. Это необходимо для уменьшения выраженности проявлений токсичности, которая для слабых метаболизаторов при применении обычной дозировки препарата может оказаться даже летальной [57].

Более того, в рекомендациях есть важное указание, что в случае применения меркаптопурина или тиогуанина не в качестве противоопухолевых препаратов (например, с целью иммуносупрессии при трансплантации, для лечения воспалительных заболеваний кишечника, ревматоидного артрита и др.) у слабых и умеренных метаболизаторов в соответствии с активностью TPMT или NUDT15 необходимо рассмотреть вопрос о смене препарата [58, 59].

Согласно табл. 2, фермент TPMT также опосредует активность классического цитостатика — препарата цисплатина. Канадское общество по фармакогенетике (CPNDS) рекомендует перед назначением цисплатина пациентам детского возраста проводить фармакогенетическое тестирование аллелей гена *TPMT**3A (rs1800460, rs1142345), *3B (rs1800460), *3C (rs1142345), ассоциированных со сниженной активностью фермента TPMT [60]. Более того, рекомендовано проведение генотипирования функционально неактивного варианта аллеля *TPMT**2. Обе рекомендации достигли уровня доказательности А и за рубежом применяются в клинической практике [60].

Что касается назначения цисплатина взрослым пациентам, то до настоящего времени доказательность необходимости проведения фармакогенетического тестирования не превышает уровня С. В связи с этим проведение генотипирования *TPMT**3A, *3B, *3C, *2 для взрослых больных рутинно не проводится, хотя интерес к этой теме высок и исследования продолжают входить до настоящего времени [61].

Что же касается низкомолекулярных таргетных препаратов, то не охваченными вниманием остались только лапатиниб и частично пазопаниб (табл. 2). Проявление токсичности обоих препаратов коррелирует с полиморфизмом генов, кодирующих человеческий лейкоцитарный антиген (HLA). Важно отметить, что в настоящее время количество препаратов, токсичность

Таблица 6

Определение вероятного фенотипа пациента по активности фермента TRMT на основании оценки диплотипов генов TRMT

Фенотип пациента по активности TRMT	Генотип пациента, основанный на оценке аллелей TRMT	Примеры диплотипов TRMT¹
Нормальный метаболитатор	Оба нормально функционирующих аллеля	*1/*1
Умеренный метаболитатор	Один нормально функционирующий аллель, другой — нефункциональный	*1/*2 *1/*3A *1/*3B *1/*3C *1/*4
Слабый метаболитатор	Оба нефункциональных аллеля	*3A/*3A *2/*3A *3A/*3C *3C/*4 *2/*3C *3A/*4

Приведены данные, опубликованные в [57].

¹ Полный список предсказанных фенотипов можно найти на сайте [56].

Таблица 7

Определение вероятного фенотипа пациента по активности фермента NUDT15 на основании оценки диплотипов генов NUDT15

Фенотип пациента по активности NUDT15	Генотип пациента, основанный на оценке аллелей NUDT15	Примеры диплотипов NUDT15¹
Нормальный метаболитатор	Оба нормально функционирующих аллеля	*1/*1
Умеренный метаболитатор	Один нормально функционирующий аллель, другой — нефункциональный	*1/*2 *1/*3
Слабый метаболитатор	Оба нефункциональных аллеля	*2/*2 *2/*3 *3/*3

Приведены данные, опубликованные в [57].

¹ Полный список предсказанных фенотипов можно найти на сайте [56].

которых обусловлена тем или иным полиморфизмом гена *HLA*, растет. Однако механизм этого феномена остается неизвестным [62].

При применении лапатиниба аллели *HLA-DQA1*02:01* и *HLA-DRB1*07:01* связаны с реакциями проявления гепатотоксичности. В клинических исследованиях лапатиниба тяжелое токсическое поражение печени отмечено у 2 % пациентов. Частота тяжелого поражения печени среди носителей аллелей *HLA-DQA1*02:01* или *HLA-DRB1*07:01* составила 8 % по сравнению с 0,5 % у лиц, не являющихся носителями аллелей *HLA-DQA1*02:01* или *HLA-DRB1*07:01*.

Интересны результаты популяционных исследований. Частота встречаемости этих аллелей гена *HLA* составляет 15–25 % среди европейцев, азиатов, а также африканцев и только 1 % — у японского населения [63, 64].

Аналогичной картина оказалась при назначении пазопаниба. При метаанализе фармакогенетических данных 31 клинического исследования пазопаниба показано, что среди пациентов с генотипом *HLA-B*57* гепатотоксичность препарата отмечается в 50 % случаев, в то время как у больных без этой мутации гена *HLA* — почти в 2 раза реже (только в 29 % случаев) [65, 66]. В настоящее время в инструкциях по клиническому применению лапатиниба и пазопаниба, зарегистрированных FDA и ЕМА, рекомендован постоянный мониторинг функции печени у больных при проведении лечения данными препаратами [63–66].

Заключение

Заклячая проведенный анализ рекомендаций обществ клинических онкологов Европы, США, Канады и ряда азиатских стран, таких как ESMO (Европейское общество медицинской онкологии), ASCO (Американское общество клинической онкологии), ESGO (Европейское общество гинекологической онкологии), ACOS (Азиатское общество клинической онкологии), SIOP (Международное общество детской онкологии) и многих других — JSMO (Японское общество медицинской онкологии), CSCO (Китайское общество клинической онколо-

гии), КАСО (Корейская ассоциация клинической онкологии), MOS (Малайзийское онкологическое общество), SSO (Сингапурское онкологическое общество), TOS (Тайваньское онкологическое общество), необходимо подчеркнуть следующие факты [4–14].

Прежде всего, подтверждена важность фармакогенетического тестирования, так как такое диагностическое исследование судьбы в организме человека большинства применяемых в клинике лекарственных средств, в том числе и противоопухолевых, — это абсолютно реальный путь к персонализированному повышению безопасности и эффективности лекарственной терапии. Путь, который во многих зарубежных клиниках уже нашел практическое применение, но в Российской Федерации по-прежнему остается предметом обсуждения. Более того, частные лаборатории разного уровня компетентности проводят фармакогенетическое тестирование всех известных полиморфизмов генов, ассоциированных с проявлениями токсичности и эффективности противоопухолевых лекарств, нисколько не смущаясь, что большая часть этих корреляций не достигла необходимых для клинического использования уровней доказательности А и Б.

Мы считаем, что важнейшим результатом проведенного анализа является демонстрация недопустимости такой ситуации. В этом смысле необходимым и крайне плодотворным представляется создание фармакогенетического паспорта пациента, который должен стать официальным документом и помочь врачу правильно выбрать необходимый и достаточный объем фармакогенетического тестирования, а также определить оптимальную тактику лечения конкретного больного на основании данных о полиморфизме генов. Вновь подчеркнем, что в настоящее время число препаратов, для которых достоверно установлено влияние определенных полиморфизмов в генах на проявление их биологической активности, не слишком велико. Это семь классических цитостатиков, один антиэстроген и четыре низкомолекулярных таргетных ингибитора тирозинкиназ.

Чрезвычайно важным результатом проведенного анализа является также демонстрация необходимости популяционной

оценки частоты встречаемости полиморфизмов генов, контролирующих биологические эффекты противоопухолевых лекарств. Это вопрос, изучение которого широко проводится за рубежом, но находится на незаслуженно низком уровне в Российской Федерации. И это не только научный интерес, но и практически значимая информация. Это четко продемонстрировано на примере популяционных различий результатов фармакогенетического тестирования генов, кодирующих ферменты UGT1A1 и CYP2D6, участвующие в метаболизме иринотекана, нилотиниба, пазопаниба, тамоксифена и гефитиниба.

Более того, определение частоты того или иного полиморфизма генов в популяции пациентов в Российской Федерации позволит оценить его практическую ценность для пациентов со злокачественными новообразованиями именно в нашей стране. В этой связи важно отметить следующее.

Представляется необходимым проведение популяционной оценки частоты генетических полиморфизмов не только в отношении тех лекарств, для которых уже есть рекомендации и опыт проведения фармакогенетического тестирования, но и тех, для которых необходимый уровень клинической доказательности еще не достигнут, но научные факты достоверны и общепризнаны. Это нужно для того, чтобы создать некий резерв данных, которые бы способствовали максимально быстрому внедрению фармакогенетического тестирования в клиническую практику при публикации данных ведущих международных консорциумов о достижении необходимых уровней доказательности А или В.

И в этом смысле необходимо определить направление дальнейших фармакогенетических исследований, которые актуальны для Российской Федерации. Это не только (и даже не столько) получение новых доказательств значимости тех или иных генетических полиморфизмов в реализации разных видов биологической активности противоопухолевых лекарств (специфической и токсической). Это задача и прерогатива главным образом мощных международных консорциумов, работу которых в рамках одного исследовательского коллектива и даже научного центра выполнить невозможно. Наша цель состоит в том, чтобы, на международном уровне или опережая его,

как можно быстрее довести до клинической практики в Российской Федерации необходимые фармакогенетические тесты, диагностическая значимость которых достигла необходимого уровня доказательности. Создать индивидуальный фармакогенетический паспорт пациента, предусмотрев возможность его модификации при официальной публикации новых международных клинических рекомендаций по введению в практику фармакогенетического тестирования для новых противоопухолевых препаратов.

И, наконец, чрезвычайно важный вопрос, на который возможно получить ответ в результате систематического проведения фармакогенетических популяционных исследований и анализа их результатов, — существует ли ассоциация того или иного полиморфизма генов с нозологической принадлежностью солидного новообразования? Почему это важно? Потому что позволит ответить на клинически значимый вопрос: не связана ли преимущественная чувствительность опухолей разных локализаций на начальных этапах лечения именно с фармакогенетическими особенностями пациентов? Приведем наиболее яркий пример. Стандартом первой линии химиотерапии серозного рака яичников являются препараты платины и таксанов, а препаратами выбора при лечении рака молочной железы — схема CMF (циклофосфан, метотрексат, фторурацил). До настоящего времени нет сколько-нибудь определенного представления, отчего это так.

В то же время уже накоплены обширные знания об ответственности разных генетических полиморфизмов за выраженность специфической и токсической активности противоопухолевых препаратов. Это показал проведенный глобальный литературный и документальный анализ клинических рекомендаций ведущих мировых обществ клинических онкологов и данных международных консорциумов по внедрению фармакогенетики в клиническую практику, информация о чем систематизирована и представлена в виде таблиц в первой главе монографии.

Список литературы к главе 1

1. *Di Pietro F., Ortenzi F., Tilio M., Concetti F., Napolioni V.* Genomic DNA extraction from whole blood stored from 15 to 30-years at -20°C by rapid phenol-chloroform protocol: a useful tool for genetic epidemiology studies // *Mol Cell Probes*. 2011. Vol. 25(1). P. 44–48.
2. *Bulla A., De Witt B., Ammerlaan W., Betsou F., Lescuyer P.* Blood DNA Yield but Not Integrity or Methylation Is Impacted After Long-Term Storage // *Biopreserv Biobank*. 2016. Vol. 14(1). P. 29–38.
3. *Huang L.H., Lin P.H., Tsai K.W.* et al. The effects of storage temperature and duration of blood samples on DNA and RNA qualities // *PLoS One*. 2017. Vol. 12(9): e0184692.
4. American Society of Clinical Oncology. URL: <https://www.asco.org/> (дата обращения: 17.11.2020).
5. European Society of Gynaecological Oncology. URL: <https://www.esgo.org/> (дата обращения: 17.11.2020).
6. Asian Clinical Oncology Society. URL: <http://www.asia-acos.org/> (дата обращения: 17.11.2020).
7. The European Society for Medical Oncology. URL: <https://www.esmo.org> (дата обращения: 17.11.2020).
8. International Society of Paediatric Oncology. URL: <https://siop.eu/> (дата обращения: 17.11.2020).
9. Japanese Society of Medical Oncology. URL: <https://www.jsmo.or.jp/en/> (дата обращения: 17.11.2020).
10. Chinese Society of Clinical Oncology. URL: <http://www.cSCO.ac.cn/> (дата обращения: 17.11.2020).
11. Korean Association for Clinical Oncology. URL: <https://www.ksmo.or.kr/eng/> (дата обращения: 17.11.2020).
12. Malaysian Oncological Society. URL: <https://myomos.my/> (дата обращения: 17.11.2020).
13. The Singapore Society of Oncology. URL: <https://www.singaporeoncology.org.sg/> (дата обращения: 17.11.2020).
14. The Taiwan Oncology Society. URL: <http://www.taiwanoncologysociety.org.tw/ehc-tos/s/index.htm?co=english> (дата обращения: 17.11.2020).

15. *Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R.* ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer // *Ann. Oncol.* – 2016. Vol. 27. No. 8. P. 1386–1422.
16. *Yoshino T., Arnold D., Taniguchi H.* et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: A JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS // *Ann. Oncol.* – 2018. Vol. 29. No. 1. P. 44–70.
17. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. URL: <https://cpicpgx.org/> (дата обращения: 11.12.2020).
18. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG). URL: <https://upgx.eu/guidelines/> (дата обращения: 11.12.2020).
19. The Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety (CPNDS). URL: <http://cpnds.ubc.ca/> (дата обращения: 17.11.2020).
20. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. URL: <https://www.pmda.go.jp/english/> (дата обращения: 31.11.2020).
21. Health Canada. URL: <https://www.canada.ca/en/health-canada.html> (дата обращения: 11.12.2020).
22. U. S. Food and Drug Administration. URL: <https://www.fda.gov/> (дата обращения: 11.12.2020).
23. The Pharmacogenomics Knowledge Base. URL: <https://www.pharmgkb.org/> (дата обращения: 11.12.2020).
24. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling, FDA. URL: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling/> (дата обращения: 25.11.2020).
25. *Amstutz U., Henricks L. M., Offer S. M.* et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2018. Vol. 103. No. 2. P. 210–216.
26. *Lunenburg C. A. T. C., van der Wouden C. H., Nijenhuis M.* et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines // *Eur. J. Hum. Genet.* 2020. Vol. 28. No. 4. P. 508–517.
27. *Hamzic S., Aebi S., Joerger M.* et al. Fluoropyrimidine chemotherapy: recommendations for DPYD genotyping and therapeutic drug monitoring of the Swiss Group of Pharmacogenomics and Person-

- alised Therapy // *Swiss Med. Wkly.* 2020. Vol. 150. November. P. w20375.
28. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение «Фторурацил». URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=082974ce-aac5-4ac5-9183-b476f8475145&t= (дата обращения: 17.11.2020).
 29. CPIC[®] Guideline for Fluoropyrimidines and DPYD. URL: <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-fluoropyrimidines-and-dpyd/> (дата обращения: 17.11.2020).
 30. *Loriot M. A., Ciccolini J., Thomas F.* et al. [Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency screening and securing of fluoropyrimidine-based chemotherapies: Update and recommendations of the French GPCO-Unicancer and RNPgX networks] // *Bull. Cancer.* 2018. Vol. 105. No. 4. P. 397–407.
 31. *Nie Q., Shrestha S., Tapper E. E.* et al. Quantitative Contribution of rs75017182 to Dihydropyrimidine Dehydrogenase mRNA Splicing and Enzyme Activity // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2017. Vol. 102. No. 4. P. 662–670.
 32. *Froehlich T. K., Amstutz U., Aebi S.* et al. Clinical importance of risk variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene for the prediction of early-onset fluoropyrimidine toxicity // *Int. J. cancer. United States*, 2015. Vol. 136. No. 3. P. 730–739.
 33. Sequence Variant Nomenclature. URL: <https://varnomen.hgvs.org/recommendations/general/> (дата обращения: 20.12.2020).
 34. *Etienne-Grimaldi M. C., Boyer J. C., Thomas F.* et al. UGT1A1 genotype and irinotecan therapy: general review and implementation in routine practice // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2015. Vol. 29. No. 3. P. 219–237.
 35. *De Man F. M., Goey A. K. L., van Schaik R. H. N.* et al. Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics // *Clin. Pharmacokinet.* 2018. Vol. 57. No. 10. P. 1229–1254.
 36. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: can UGT1A1 genotyping reduce morbidity and mortality in patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan? // *Genet. Med.* 2009. Vol. 11. No. 1. P. 15–20.
 37. US Food and Drug Administration. Irinotecan hydrochloride. — 2018. URL: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm>

- ?setid=e19acee5-ff33-45a5-bbbf-801756bc59b4 (дата обращения: 23.11.2020).
38. Prescribing information “Irinotecan”, FDA. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020571s048lbl.pdf (дата обращения: 23.11.2020).
39. Summary of product characteristics “Irinotecan”, EMA URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onivyde-pegylated-liposomal-epar-product-information_en.pdf (дата обращения: 23.11.2020).
40. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). PMDA Label for irinotecan and UGT1A1. — 2014. URL: https://www.apipharmgkborg/v1/download/file/attachment/Irinotecan_PMDA_10_31_16pdf. (дата обращения: 17.11.2020).
41. *Swen J. J., Nijenhuis M., de Boer A.* et al. Pharmacogenetics: from bench to byte — an update of guidelines // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 89. No. 5. P. 662–673.
42. Prescribing information “Nilotinib”, FDA. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022068s004s005lbl.pdf (дата обращения: 23.11.2020).
43. Summary of product characteristics “Nilotinib”, EMA. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tasigna-epar-product-information_en.pdf (дата обращения: 23.11.2020).
44. *Goetz M. P., Sangkuhl K., Guchelaar H. J.* et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for *CYP2D6* and Tamoxifen Therapy // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2018. Vol. 103. No. 5. P. 770–777.
45. *He W., Grassmann F., Eriksson M.* et al. *CYP2D6* Genotype Predicts Tamoxifen Discontinuation and Prognosis in Patients With Breast Cancer // *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2020. Vol. 38. No. 6. P. 548–557.
46. CPIC® Guideline for Tamoxifen based on *CYP2D6* genotype. URL: <https://cpicpgx.org/guidelines/cpic-guideline-for-tamoxifen-based-on-cyp2d6-genotype/> (дата обращения: 23.11.2020).
47. *Schroth W., Winter S., Mürdter T.* et al. Improved Prediction of Endoxifen Metabolism by *CYP2D6* Genotype in Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen // *Front. Pharmacol.* 2017. Vol. 8. P. 582.

48. Tamoxifen Therapy and *CYP2D6* Genotype. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247013/> (дата обращения: 04.11.2020)
49. Summary of product characteristics “Gefitinib”, EMA. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iressa-epar-product-information_en.pdf (дата обращения: 09.12.2020).
50. Prescribing information “Gefitinib”, FDA. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206995s003lbl.pdf (дата обращения: 09.12.2020).
51. *Semba Y., Akiyoshi T., Hibino H.* et al. Profile of the inhibitory effects of gefitinib on *CYP2D6* variants in vitro // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2020. Vol. 58. No. 10. P. 539–542.
52. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение «Гефитиниб». URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3e725e65-49f4-4931-b406-b1c55e78c5eb&t= (дата обращения: 08.12.2020).
53. *Bradford L. D.* *CYP2D6* allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants // *Pharmacogenomics.* 2002. Vol. 3. No. 2. P. 229–243.
54. *Sistonen J., Sajantila A., Lao O.* et al. *CYP2D6* worldwide genetic variation shows high frequency of altered activity variants and no continental structure // *Pharmacogenet. Genomics.* 2007. Vol. 17. No. 2. P. 93–101.
55. Mercaptopurine Therapy and *TPMT* and *NUDT15* Genotype. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100660/> (дата обращения: 04.12.2020).
56. CPIC® Guideline for Thiopurines and *TPMT* and *NUDT15*. URL: <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-thiopurines-and-tpmt/> (дата обращения: 26.11.2020).
57. *Relling M. V., Schwab M., Whirl-Carrillo M.* et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on *TPMT* and *NUDT15* Genotypes: 2018 Update // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019. Vol. 105. No. 5. P. 1095–1105.
58. *Sandborn W. J.* Rational dosing of azathioprine and 6-mercaptopurine // *Gut.* 2001. Vol. 48. No. 5. P. 591–592.
59. *Ford L. T., Berg J. D.* Thiopurine S-methyltransferase (*TPMT*) assessment prior to starting thiopurine drug treatment; a pharmaco-

- conomic test whose time has come // *J. Clin. Pathol.* 2010. Vol. 63. No. 4. P. 288–295.
60. *Lee J. W., Pussegoda K., Rassekh S. R.* et al. Clinical Practice Recommendations for the Management and Prevention of Cisplatin-Induced Hearing Loss Using Pharmacogenetic Markers // *Ther. Drug Monit.* — 2016. Vol. 38. No. 4. P. 423–431.
61. *Tserga E., Nandwani T., Edvall N. K.* et al. The genetic vulnerability to cisplatin ototoxicity: a systematic review // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9. No. 1. P. 3455.
62. *Aljirevic A., Pirmohamed M.* Drug Induced Hypersensitivity and the HLA Complex // *Pharmaceuticals.* 2011. Vol. 4. No. 1. P. 69–90.
63. Prescribing information “Lapatinib”, FDA. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022059s023lbl.pdf (дата обращения: 06.11.2020).
64. Summary of product characteristics “Lapatinib”, EMA. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010042974871/anx_74871_en.pdf (дата обращения: 06.12.2020).
65. Prescribing information “Pazopanib”, FDA. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022465s-010S-012lbl.pdf (дата обращения: 06.12.2020).
66. Summary of product characteristics “Pazopanib”, EMA. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_en.pdf (дата обращения: 06.12.2020).

Глава 2

Анализ фармакогенетических параметров и инструкций по применению противоопухолевых препаратов

2.1. Фармакогенетические параметры, включенные в клинические рекомендации по применению противоопухолевых препаратов

Фармакогенетика оказывает все большее влияние на тренд развития здравоохранения и является одним из основных столпов персонализированной медицины, в том числе это касается и онкологии.

В предыдущем разделе были проанализированы данные клинических сообществ онкологов и международных консорциумов по внедрению фармакогенетики в клиническую практику (CPIC, DPWG, CPNDS и др.). По результатам проведенного анализа был определен перечень из 12 противоопухолевых препаратов, для которых разработаны клинические рекомендации или ведутся активные исследования по изучению влияния полиморфизмов определенных генов на активность препарата.

Целью этой главы является углубленный анализ фармакогенетических параметров 12 противоопухолевых препаратов, включающий изучение инструкций по применению лекарственных средств, зарегистрированных в разных странах, изучение рекомендаций, созданных международными консорциумами по внедрению фармакогенетики в клиническую практику, а также анализ проведенных клинических исследований, направленных на выявление побочных эффектов и возможных причин их возникновения.

В первой части будет представлена краткая информация о каждом из 12 противоопухолевых препаратов, а также данные фундаментальных и клинических исследований, изучавших метаболизм, профиль безопасности данных препаратов и влияние полиморфизмов определенных генов на данные параметры. Кроме того, для тех препаратов, для которых на сегодняшний

день доступны рекомендации международных консорциумов — прежде всего Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC), — будет проведен анализ информации, представленной в этих руководствах.

Фторпиримидины

Фторпиримидины, включая 5-фторурацил и его пероральный пролекарственный препарат капецитабин, являются золотым стандартом лечения рака толстой кишки, поджелудочной железы, желудка, молочной железы, головы и шеи [1]. Однако до 30 % случаев использования фторпиримидинов сопряжено с высоким риском развития тяжелых токсических эффектов [2, 3]. Частые побочные эффекты, наблюдаемые при химиотерапии фторпиримидинами, включают некровавую диарею, тошноту, рвоту, мукозит, нейтропению и болезненное состояние кожи, известное как синдром ладоней и стоп [4].

DPYD — ген, кодирующий фермент катаболического пути фторпиримидинов — дигидропиримидиндегидрогеназу (DPD). DPD является первым и скорость-лимитирующим ферментом катаболического пути, превращающим 5-фторурацил в дигидрофторурацил [5]. Снижение активности DPD приводит к снижению клиренса и увеличению периода полувыведения 5-фторурацила и может вызывать сильную дозозависимую токсичность [6, 7].

Учитывая вышеперечисленные факты, CPIC были разработаны рекомендации по модификации дозировок фторпиримидинов в зависимости от фенотипа пациентов по активности DPD [8].

Известные полиморфизмы гена *DPYD*, а также рекомендации CPIC по определению вероятного фенотипа пациента по активности фермента DPD на основании оценки полиморфизмов были описаны в предыдущей главе. Кратко напомним, что в зависимости от активности фермента DPD рекомендуется деление пациентов на группы нормальных, умеренных и слабых метаболизаторов фторпиримидинов. Фенотип пациентов определяется носительством определенных аллелей гена *DPYD* (с.190511G>A, с.1679T>G, с.2846A>T, с.1129–5923C>G). Так, носители двух нефункциональных

аллелей классифицируются как слабые метаболизаторы. Носители одного нормально функционирующего аллеля и одного нефункционального аллеля или аллеля с пониженной функцией считаются умеренными метаболизаторами. И, наконец, носители двух нормально функционирующих аллелей гена *DPYD* классифицируются как нормальные метаболизаторы [8].

Рекомендации по дозировке фторпиримидинов основаны на данных о влиянии некоторых вариантов гена *DPYD* (с.190511G>A, с.1679T>G, с.2846A>T, с.1129–5923C>G) на активность DPD, о зависимости между активностью DPD и клиренсом 5-фторурацила, а также о частоте возникновения токсических эффектов при применении 5-фторурацила [8]. Данные представлены в табл. 1.

Согласно рекомендациям, носители одного нефункционального аллеля или аллеля с пониженной функцией гена *DPYD* характеризуются частичной недостаточностью DPD и должны получать сниженные стартовые дозы фторпиримидина.

По данным одного исследования, предварительное генотипирование на носительство с.1905+1G>A с последующим снижением дозы фторпиримидинов на 50 % у гетерозиготных носителей приводило к снижению частоты развития тяжелой токсичности до уровней, наблюдаемых у носителей аллелей дикого типа [9]. Следовательно, можно сделать вывод о том, что генетическое тестирование гена *DPYD* может снизить возникновение тяжелой токсичности, связанной с фторпиримидинами, и что снижение дозы на 50 % подходит для гетерозиготных носителей нефункциональных аллелей.

Данные об оптимальной степени снижения дозы фторпиримидинов у носителей аллелей гена с пониженной функцией ограничены. Из результатов небольших ретроспективного и проспективного исследований следует, что гетерозиготные носители аллелей с пониженной функцией могут переносить более высокие дозы по сравнению с носителями нефункциональных аллелей [10, 11]. Важно заметить, что оба исследования, указывающие на целесообразность снижения дозы препарата на 25 % у носителей аллелей с пониженной функцией, включали только пациентов, получавших капецитабин, в то время как данных по применению инфузионного 5-фтору-

рацила в настоящий момент нет. Таким образом, при назначении фторпиримидинов носителям одного аллеля с пониженной функцией гена *DPYD* следует учитывать их индивидуальные особенности для выбора стартовой дозы препаратов. Возможен выбор между более осторожным подходом в виде снижения стартовой дозы до 50 % от стандартной с последующим титрованием и подходом, максимизирующим потенциальную эффективность препарата (снижение дозы на 25 %), но потенциально характеризующимся более высокими рисками возникновения токсичности.

У слабых метаболизаторов рекомендуется избегать схем, содержащих 5-фторурацил. Однако при отсутствии альтернативных схем лечения для пациентов, несущих один нефункциональный аллель, а другой — со сниженной активностью, рекомендуется рассмотреть возможность назначения 5-фторурацила в значительно сниженной дозе в сочетании с более ранним мониторингом концентрации препарата в крови. При этом, допуская аддитивный эффект носительства аллелей со сниженной функцией и нефункциональных аллелей, пациентам данной группы предположительно следует снижать дозу препарата на 75 % и более, то есть стартовая доза должна составлять < 25 % от стандартной [8].

Что касается тегафура, фторафура, являющегося пролекарством 5-фторурацила и использующегося только в комбинации с урацилом или с гимерацилом и отерацилом, в отношении этих методов лечения доказательства о влиянии полиморфизмов гена *DPYD* на риск возникновения индуцированной тегафуром токсичности очень ограничены. В связи с этим CPIC не были разработаны рекомендации по модификации терапии тегафуром в зависимости от активности гена *DPYD*.

Тиопурины

В клинической практике используются три препарата из класса тиопуринов: азатиоприн (пролекарство меркаптопурина), меркаптопурин и тиогуанин. Хотя все три препарата обладают схожими фармакологическими эффектами, меркаптопурин и азатиоприн обычно применяют при доброкачественных

Таблица 1

Рекомендуемые дозировки фторпиримидинов в зависимости от фенотипа DPD

Фенотип пациента по активности DPD	Обоснование рекомендаций	Рекомендации по дозировке фторпиримидинов
Нормальные метаболиты	Нормальная активность DPD и нормальный риск токсичности фторпиримидинов	Нет показаний для изменения дозы препарата или терапии
Умеренные метаболиты	Сниженная активность DPD и повышенный риск тяжелой и даже летальной токсичности фторпиримидинов	Снижение начальной дозы с последующим титрованием дозы препарата, основываясь на проявлении токсичности или мониторинге концентрации препарата в крови (если доступно). Носители одного нефункционального аллеля или двух с пониженной функцией: снижение дозы на 50 %. Носители одного аллеля с пониженной функцией: уменьшение дозы на 25–50 %
Слабые метаболиты	Полная нефункциональность DPD и повышенный риск тяжелой или летальной токсичности фторпиримидинов	Рекомендуется избегать использования схем с фторпиримидинами у носителей одного нефункционального аллеля, а другого — с пониженной функцией или двух нефункциональных аллелей. При отсутствии адекватной альтернативы следует вводить фторпиримидин в значительно сниженной дозе на фоне раннего мониторинга его концентрации в крови

Приведены рекомендации дозировки фторпиримидинов в зависимости от фенотипа DPD, созданные Консорциумом по внедрению фармакогенетики в клиническую практику (CPIC) [8].

иммунологических нарушениях, меркаптопурин — при лимфоидных злокачественных новообразованиях, а тиогуанин — при миелоидных лейкозах [12].

Терапия тиопуринами ассоциирована с множеством в основном дозозависимых побочных эффектов: миелотоксичность, гепатотоксичность, сыпь, алопеция, артралгия, тошнота, симптомы гриппа, диарея и инфекции [13, 14].

Тиопурины являются пролекарствами и нуждаются в метаболическом превращении в активные соединения — тиогуаниновые нуклеотиды (TGN), которые в свою очередь способны встраиваться в РНК и ДНК клеток [12].

Тиопуринметилтрансфераза (ТРМТ) — один из ключевых ферментов метаболизма тиопуринов. Посредством S-метилирования этот фермент осуществляет основной путь инактивации тиопуринов в гемопоэтических клетках. Таким образом, пациенты, унаследовавшие два нефункциональных аллеля *ТРМТ*, подвержены высокому риску жизнеугрожающей миелосупрессии из-за очень высоких концентраций тиогуаниновых нуклеотидов при назначении стандартных доз меркаптопурина [15].

Важно отметить, что вторичный метаболит меркаптопурина, тиозинмонофосфат, также является субстратом ТРМТ. Продукт метилирования тиоинозинмонофосфата, метилтиоинозинмонофосфат (MeTIMP), являясь ингибитором биосинтеза пуринов *de novo*, способствует фармакологическим эффектам меркаптопурина, а также некоторым побочным эффектам меркаптопурина, таким как гепатотоксичность [17, 18]. Данное наблюдение является возможным объяснением интересного факта, что, несмотря на более высокие уровни TGN по сравнению с пациентами, несущими аллели дикого типа, только у 30–60 % гетерозигот по дефициту ТРМТ наблюдается непереносимость стандартных доз меркаптопурина [17, 19, 20]. Предположительно, более низкие концентрации метилтиоинозинмонофосфата и, как следствие, снижение ассоциированных с данным метаболитом токсических эффектов у гетерозигот компенсируют повышенную токсичность от высоких концентраций тиогуаниновых нуклеотидов [21].

Примечательно, что в случае метаболизма тиогуанина активные вторичные метаболиты, которые бы активировались

ТРМТ, отсутствуют. Таким образом, пациенты, получающие тиогуанин, способны переносить значительно более высокие концентрации тиогуаниновых нуклеотидов, чем пациенты, получающие меркаптопурин или азатиоприн [22].

NUDT15 — это ген, кодирующий пурин-специфическую нуклеотидфосфорилазу 15, которая отвечает за гидролиз нуклеозидов-дифосфатов. Несмотря на то, что точный механизм, с помощью которого *NUDT15* регулирует метаболизм тиопуринов, экспериментально не исследовался, считается, что фермент дефосфорилирует активные метаболиты тиопуринов, такие как тиогуанин трифосфат (ТГТР) и дезокситиогуанин трифосфат (дезокси-ТГТР), тем самым предотвращая их включение в ДНК, а значит, снижая цитотоксические эффекты тиопуринов [23]. Дефекты в *NUDT15* приводят к большему количеству метаболитов, доступных для включения в ДНК, что влечет за собой повышенную частоту ее повреждения и последующий апоптоз клеток [23].

Недавние исследования с полногеномным поиском ассоциаций описали тесную связь миссенс-мутации в гене *NUDT15* (rs116855232) с тиопурин-ассоциированной миелосупрессией у больных воспалительными заболеваниями кишечника и у детей с острым лимфобластным лейкозом [24, 25]. Лица, гомозиготные по изучаемому аллелю, были чрезвычайно чувствительны к меркаптопурину и переносили лишь 8 % от стандартной дозы препарата. Также было выявлено, что лишь одним данным вариантом *NUDT15* объясняются 22 % вариаций толерантности к меркаптопурину [25].

Рекомендации CPIC по корректировке терапии тиопуринами в зависимости от фенотипа пациентов по активности ферментов ТРМТ и *NUDT15* характеризуются некоторыми особенностями [26]. Во-первых, поскольку тиопурины используются как для лечения злокачественных опухолей, так и неонкологических заболеваний, подход к корректировке дозировок и решение о начале терапии с более высоких или более низких доз могут различаться в зависимости от клинических показаний [12]. Как правило, при лечении неонкологических заболеваний рекомендовано рассмотреть терапию альтернативными иммуносупрессорами, не относящимися к тиопуринам.

Во-вторых, «нормальные» стартовые дозы тиопуринов являются высокими, потому что во время клинических исследований 90 % включенных пациентов являлись носителями диких типов генов *TPMT* и *NUDT15* и получали максимально переносимые дозы по стандартам противоопухолевой терапии (следовательно, полные дозы следует назначать только тем, кто является нормальным метаболитатором).

Наконец, поскольку уровень толерантности к тиопуринам сильно коррелирует с этническим происхождением, «нормальные» начальные дозы также могут варьироваться в зависимости от географических регионов и клинической практики. Наиболее изученный на сегодняшний день маркер токсичности тиопурина, дефицит *TPMT*, хорошо известен среди населения западных стран; однако мутации *TPMT* редки и имеют ограниченное значение у азиатов [27–29]. И наоборот, *NUDT15* известен как главный генетический детерминант токсичности тиопуринов в восточной популяции [23, 30].

В таблицах 2–5 приведены рекомендации CPIC по модификации терапии меркаптопурином и тиогуанином в зависимости от фенотипа пациентов по активности ферментов *TPMT* и *NUDT15*. Помимо приведенных в таблицах данных, стоит также отметить рекомендацию CPIC учитывать, что стабилизация состояния пациента может достигаться в течение двух и более недель. Кроме того, в случае появления миелосупрессии в зависимости от сопутствующей терапии акцент следует делать на снижении дозировок именно тиопуринов, а не других лекарственных препаратов [26].

Тамоксифен

Тамоксифен является селективным модулятором рецепторов эстрогена. В течение уже более 50 лет он используется в рутинной клинической практике в качестве золотого стандарта таргетной терапии гормонозависимых опухолей молочной железы [31].

Ряд изоферментов цитохрома P450 (CYP) катализируют превращение тамоксифена в его более активные производные [32]. Ключевым является изофермент CYP2D6, который

Таблица 2

Рекомендации по дозировке меркаптопурина в зависимости от фенотипа пациента по активности ТРМТ

Фенотип пациента по активности ТРМТ	Обоснование рекомендаций	Рекомендации по терапии меркаптопурином
Нормальный метаболизатор	Низкие концентрации TGN ¹ , высокие — MeTIMP ² (это нормальный паттерн). Нормальный риск лейкопении, нейтропении и миелосупрессии, связанный с применением препарата	Рекомендована стартовая доза (например, 75 мг/м ² /сут) и дальнейшая корректировка в соответствии с проявлениями токсичности
Умеренный метаболизатор или предположительно умеренный метаболизатор	От умеренных до высоких концентраций TGN ¹ , низкие концентрации MeTIMP ² . Повышенный риск лейкопении, нейтропении и миелосупрессии, связанный с применением препарата	Рекомендовано уменьшение стартовой дозы до 30–80 %, если доза составляет ≥ 75 мг/м ² /сут, и дальнейшая корректировка в зависимости от степени миелосупрессии и рекомендаций по конкретным заболеваниям. При стартовой дозе < 75 мг/м ² /сут дополнительное снижение не рекомендовано
Слабый метаболизатор	Чрезвычайно высокие концентрации TGN ¹ — без снижения дозы препарата возможна летальная токсичность. Метаболиты MeTIMP ² отсутствуют — значительно повышен риск лейкопении, нейтропении и миелосупрессии, связанный с применением препарата	Рекомендовано начало терапии со значительно сниженных доз (уменьшение суточной дозы в 10 раз и частоты приема лекарственного средства до трех раз в неделю вместо ежедневного) и дальнейшая корректировка в зависимости от степени миелосупрессии и рекомендаций по конкретным заболеваниям

Приведены рекомендации дозировки меркаптопурина в зависимости от фенотипа пациента по активности ТРМТ, созданные Консорциумом по внедрению фармакогенетики в клиническую практику (CPIC) [26].

¹ TGN — тиогуаниновые нуклеотиды.

² MeTIMP — метилтиоинозинмонофосфат.

Таблица 3

Рекомендации по дозировке тиогуанина в зависимости от фенотипа пациента по активности ТРМТ

Фенотип пациента по активности ТРМТ	Обоснование рекомендаций	Рекомендации по терапии тиогуанином
Нормальный метаболизатор	Низкие концентрации метаболитов TGN ¹ . Нормальный риск лейкопении, нейтропении и миелосупрессии, связанный с применением препарата	Рекомендована стандартная стартовая доза (например, 40–60 мг/м ² /сут) и дальнейшая корректировка в соответствии с выраженностью токсичности
Умеренный метаболизатор или предположительно умеренный метаболизатор	От умеренных до высоких концентраций TGN ¹ . Повышенный риск лейкопении, нейтропении и миелосупрессии, связанный с применением препарата	Рекомендовано уменьшение стартовой дозы до 50–80 %, если стандартная составляет $\geq 40\text{--}60$ мг/м ² /сут, и дальнейшая корректировка в зависимости от степени миелосупрессии и рекомендаций по конкретным заболеваниям
Слабый метаболизатор	Чрезвычайно высокие концентрации метаболитов TGN ¹ . Значительно повышенный риск лейкопении, нейтропении и миелосупрессии, связанный с применением препарата. При стандартной дозировке возможна летальная токсичность препарата	Рекомендовано начинать терапию со значительно пониженных доз (уменьшение суточной дозы в 10 раз и частоты приема лекарственного средства до трех раз в неделю вместо ежедневного) и дальнейшая корректировка в зависимости от степени миелосупрессии и рекомендаций по конкретным заболеваниям

Приведены рекомендации дозировки тиогуанина в зависимости от фенотипа пациента по активности ТРМТ, созданные Консорциумом по внедрению фармакогенетики в клиническую практику (CPIC) [26].

¹ TGN — тиогуаниновые нуклеотиды.

Таблица 4

Рекомендации по дозировке меркаптопурина в зависимости от фенотипа пациента по активности NUDT15

Фенотип пациента по активности NUDT15	Обоснование рекомендаций	Рекомендации по терапии меркаптопурином
Нормальный метаболизатор	Нормальный риск лейкопении, нейтропении, миелосупрессии, связанный с применением препарата	Рекомендована стандартная стартовая доза (например, 75 мг/м ² /сут) и дальнейшая корректировка в соответствии с выраженностью токсичности
Умеренный метаболизатор или предположительно умеренный метаболизатор	Повышенный риск лейкопении, нейтропении, миелосупрессии, связанный с применением препарата	Рекомендовано уменьшение стартовой дозы до 30–80 %, если стандартная составляет ≥ 75 мг/м ² /сут, и дальнейшая корректировка в зависимости от степени миелосупрессии и рекомендаций по конкретным заболеваниям. При стартовой дозе < 75 мг/м ² /сут дополнительное снижение не рекомендовано
Слабый метаболизатор	Значительно повышенный риск лейкопении, нейтропении, миелосупрессии, связанный с применением препарата	При лечении злокачественных новообразований рекомендована стартовая доза 10 мг/м ² /сут и дальнейшая корректировка в зависимости от степени миелосупрессии и рекомендаций по конкретным заболеваниям

Приведены рекомендации дозировки меркаптопурина в зависимости от фенотипа пациента по активности NUDT15, созданные Консорциумом по внедрению фармакогенетики в клиническую практику (CPIC) [26].

метаболизировать тамоксифен до эндоксифена, самого распространенного из высокоаффинных 4-гидроксилированных метаболитов. Эндоксифен обнаружен в значительно более низких концентрациях, чем тамоксифен, но имеет в 100 раз более

Рекомендации по дозировке тиогуанина в зависимости от фенотипа пациента по активности NUDT15

Фенотип пациента по активности NUDT15	Обоснование рекомендаций	Рекомендации по терапии тиогуанином
Нормальный метаболитатор	Нормальный риск лейкопении, нейтропении и миелосупрессии, связанный с применением препарата	Рекомендована стандартная стартовая доза (например, 40–60 мг/м ² /сут) и дальнейшая корректировка в соответствии с выраженностью токсичности
Умеренный метаболитатор или предположительно умеренный метаболитатор	Повышенный риск лейкопении, нейтропении, миелосупрессии, связанный с применением препарата	Рекомендовано уменьшение стартовой дозы до 50–80 %, если стандартная составляет ≥ 40 –60 мг/м ² /сут, и дальнейшая корректировка в зависимости от степени миелосупрессии и рекомендаций по конкретным заболеваниям
Слабый метаболитатор	Значительно повышенный риск лейкопении, нейтропении и миелосупрессии, связанный с применением препарата	Рекомендовано уменьшение стартовой дозы до 25 % от стандартной и дальнейшая корректировка в зависимости от степени миелосупрессии и рекомендаций по конкретным заболеваниям

В таблице приведены рекомендации дозировки тиогуанина в зависимости от фенотипа пациента по активности NUDT15, созданные Консорциумом по внедрению фармакогенетики в клиническую практику (CPIC) [26].

высокое сродство к ER α [33, 34]. Таким образом, в отличие от описанных ранее противоопухолевых препаратов, для которых активность ферментов определяла частоту встречаемости определенных побочных эффектов, в случае тамоксифена от активности фермента зависит эффективность препарата.

Полиморфизм *CYP2D6* с более чем 100 известными аллелями вносит вклад в межиндивидуальные различия в концен-

трации тамоксифена и его метаболитов [35]. В предыдущем разделе были описаны принципы определения фенотипов пациентов по активности фермента *CYP2D6* на основании оценки диглотипа гена *CYP2D6*. Напомним, что в зависимости от активности *CYP2D6* принято выделять четыре фенотипа пациентов: ультрабыстрые, нормальные, умеренные и слабые метаболитаторы [36].

До сих пор исследования зависимости эффективности тамоксифена от различных генотипов *CYP2D6* имеют несколько важных методологических проблем и остаются неоднозначными [37]. Первые исследования продемонстрировали, что слабые метаболитаторы характеризовались в 2–3 раза более высокими рисками рецидива рака молочной железы по сравнению с нормальными метаболитаторами [38–40]. Однако данные последующих проспективных исследований не показали статистически значимой зависимости показателей выживаемости и рисков возникновения рецидивов у пациенток, получавших тамоксифен, от генотипа *CYP2D6* [41–43].

Тем не менее CPIC были разработаны рекомендации по модификации дозировки тамоксифена в зависимости от фенотипа пациентов по активности фермента *CYP2D6* (табл. 6). На основании данных многочисленных исследований показано, что как у ультрабыстрых, так и у нормальных метаболитаторов достигаются терапевтические концентрации эндоксифена после приема тамоксифена [44–46], поэтому для данных когорт пациентов рекомендовано назначение стандартных доз препарата [36].

Что касается слабых метаболитаторов, то данным пациентам рекомендована альтернативная гормональная терапия: ингибиторы ароматазы для женщин в постменопаузе или ингибиторы ароматазы с одновременным подавлением функции яичников для женщин в пременопаузе [36]. Рекомендация была разработана с учетом тех фактов, что данные схемы терапии превосходят тамоксифен по эффективности вне зависимости от генотипа *CYP2D6* [47, 48], и на основании данных об отсутствии повышенного риска рецидива у пациентов, являющихся слабыми метаболитаторами, при переходе с терапии тамоксифеном на анастрозол [43]. В рекомендациях также отмечено,

Таблица 6

Рекомендации по дозировке тамоксифена в зависимости от фенотипа CYP2D6

Фенотип пациента по активности CYP2D6	Обоснование рекомендаций	Рекомендации по терапии тамоксифеном
Ультрабыстрый метаболизатор	Терапевтические концентрации эндамоксифена	Рекомендовано избегать применения умеренных и сильных ингибиторов CYP2D6. Начало терапии с рекомендуемой стандартной дозировки (тамоксифен 20 мг/день)
Нормальный метаболизатор		Рекомендовано рассмотреть возможность альтернативной гормональной терапии, например ингибиторами ароматазы для женщин в постменопаузе или ингибиторами ароматазы с подавлением функции яичников у женщин в пременопаузе. При наличии противопоказаний к использованию ингибиторов ароматазы следует рассмотреть возможность использования более высокой дозировки тамоксифена (40 мг/день). Следует избегать применения сильных или слабых ингибиторов CYP2D6
Умеренный метаболизатор	Более низкие концентрации эндамоксифена по сравнению с нормальными метаболизаторами; более высокий риск рецидива рака молочной железы по сравнению с нормальными метаболизаторами	Рекомендована альтернативная гормональная терапия, например ингибиторами ароматазы для женщин в постменопаузе или ингибиторами ароматазы с подавлением функции яичников у женщин в пременопаузе. Отмечено, что более высокая доза тамоксифена (40 мг/день) может быть рассмотрена при наличии противопоказаний к терапии ингибиторами ароматазы
Слабый метаболизатор		

Приведены рекомендации дозировки тамоксифена в зависимости от фенотипа CYP2D6, созданные Консорциумом по внедрению фармакогенетики в клиническую практику (CPIC) [36].

что повышение дозы тамоксифена до 40 мг/день у слабых метаболизаторов значительно увеличивает концентрации эндоксифена, но не до концентраций, достигаемых у пациентов с нормальной активностью фермента CYP2D6 [49]. Терапия тамоксифеном в дозировке 40 мг/день у слабых метаболизаторов может быть рассмотрена при наличии у пациентов противопоказаний к применению ингибиторов ароматазы [36].

В отношении умеренных метаболизаторов, а также нормальных метаболизаторов, несущих аллель *CYP2D6*10*, имеется рекомендация о рассмотрении возможности использования альтернативной гормональной терапии, например ингибиторов ароматазы для женщин в постменопаузе или ингибиторов ароматазы с одновременным подавлением функции яичников для женщин в пременопаузе. При наличии противопоказаний к применению ингибиторов ароматазы, учитывая данные исследований о значительном повышении концентраций эндоксифена без увеличения токсичности [49], у умеренных метаболизаторов возможно использование более высоких дозировок тамоксифена (40 мг/день) [36].

Иринотекан

Иринотекан представляет собой производное камптотецина, которое проявляет цитотоксическую активность в отношении солидных опухолей. В частности, иринотекан является одним из ключевых противоопухолевых препаратов в химиотерапии колоректального рака, рака легкого, желудка и яичников [50–53].

Действие иринотекана реализуется за счет его активного метаболита — SN-38 (7-этил-10-гидроксикамптотецин), который ингибирует ДНК топоизомеразу-I, фермент, участвующий в репликации ДНК [54, 55].

Побочные эффекты иринотекана также в первую очередь связаны с SN-38. К наиболее часто встречающимся дозолимитирующим токсическим эффектам, связанным с назначением иринотекана, относятся диарея и нейтропения. Другие токсические проявления включают острые холинергические симптомы, тошноту, рвоту и алопецию [56, 57].

SN-38 инактивируется посредством глюкуронизации до глюкуронида SN-38 (SN-38G) с помощью уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (UGT) и выводится с желчью. Несколько подтипов UGT участвуют в печеночном (UGT1A1, UGT1A9) и внепеченочном (UGT1A1, UGT1A7, UGT1A10) преобразовании SN-38, из которых UGT1A1 обладает самой высокой активностью [58, 59].

Таблица 7

Рекомендации по дозировке иринотекана в зависимости от фенотипа пациента по активности UGT1A1

Фенотип пациента по активности UGT1A1	Обоснование рекомендаций	Рекомендации по терапии иринотеканом
Умеренные метаболитаторы (UGT1A1*1/*28) ¹	Данная генетическая вариация в западных популяциях встречается чаще, чем дикий тип (*1/*1). Значит, рекомендации по терапии изначально ориентированы на пациентов с этой генетической вариацией. Таким образом, в корректировке лечения нет необходимости	Никаких действий по модификации терапии не требуется
Слабые метаболитаторы (UGT1A1*28/*28) ¹	Серьезные, опасные для жизни побочные эффекты чаще возникают у пациентов с этой генетической изменчивостью. Генетическая изменчивость снижает превращение иринотекана в неактивные метаболиты	Рекомендовано начало терапии с 70 % от стандартной дозы. В случае хорошей переносимости возможно увеличение дозы в зависимости от показателей уровня нейтрофилов

Приведены рекомендации дозировки иринотекана в зависимости от фенотипа пациента по активности UGT1A1, созданные рабочей группой по фармакогенетике Королевской голландской ассоциации фармацевтов (DPWG) [63].

¹ В скобках указаны соответствующие диплотипы гена UGT1A1.

Различные исследования продемонстрировали взаимосвязь между различными полиморфизмами гена *UGT1A1*, влияющими на фармакокинетику иринотекана, и токсичностью, связанной с применением препарата. Из всех полиморфизмов *UGT1A1*6* и *UGT1A1*28* являются наиболее изученными [59]. Оба полиморфизма — *UGT1A1*6* и **28* — приводят к увеличению системного воздействия иринотекана и SN-38 у пациентов, гомозиготных по этим вариантам, тем самым увеличивая риск возникновения побочных эффектов, связанных с иринотеканом [60, 61].

На основании данных исследований фармакогенетики иринотекана рабочей группой по фармакогенетике Королевской голландской ассоциации фармацевтов (DPWG) были предложены рекомендации по модификации дозировки иринотекана в зависимости от генотипа *UGT1A1*, представленные в табл. 7. Заметим, что рекомендации DPWG учитывают важный факт, который уже был описан в предыдущей главе. Дело в том, что генетические вариации *UGT1A1*1/*28* и *UGT1A1*1/*6* в мировой популяции встречаются чаще, чем дикий тип (*UGT1A1*1/*1*). Это значит, что уже на уровне клинических исследований в подавляющем большинстве случаев препарат изучался у пациентов именно с этим генотипом и, следовательно, подбор оптимальных доз иринотекана фактически проходил на умеренных метаболизаторах [62].

Кроме того, совместная французская рабочая группа, состоящая из Национальной фармакогенетической сети (RNPGx) и Группы клинической онкофармакологии (GPCO-Uncancer), опубликовала рекомендации по индивидуализации терапии иринотеканом на основании генотипа *UGT1A1*28*. Как и в документе DPWG, рекомендовано снизить дозу иринотекана у пациентов с генотипом *UGT1A1*28/*28*. Однако, в отличие от рекомендаций DPWG, дополнительно подчеркнуто, что назначение высоких доз иринотекана (≥ 240 мг/м²) возможно только пациентам с генотипом дикого типа *UGT1A1*1/*1* [64, 65].

Цисплатин

Цисплатин — это алкилирующий агент, используемый для лечения многих типов рака, включая рак яичка, яичников,

шейки матки, головы и шеи, а также немелкоклеточный рак легкого [66]. Препарат реализует свое действие, связываясь с геномной или митохондриальной ДНК, и, повреждая ДНК, блокирует ее репарацию и репликацию, а также синтез мРНК и белков, что в конечном итоге приводит к некрозу или апоптозу клеток [67].

Однако цисплатин не проявляет своего максимального потенциала из-за побочных эффектов и формирования резистентности. Основными токсическими эффектами, возникающими при терапии цисплатином, являются нефротоксичность, ототоксичность, гепатотоксичность, повреждение желудочно-кишечного тракта, нейротоксичность [68–71].

Предрасположенность к развитию нарушения слуха при терапии цисплатином значительно варьируется среди пациентов, и ряд исследований посвящен изучению факторов риска, которые определяют индивидуальную предрасположенность пациентов к ототоксичности препарата.

Было выявлено, что ототоксичность цисплатина возрастает с увеличением уровня индивидуальной разовой дозы препарата и кумулятивной дозы цисплатина, с одновременным краниальным облучением, с воздействием шума, с одновременным приемом других ототоксических или нефротоксических препаратов, с наличием в анамнезе пациента предшествующего нарушения слуха или почечной недостаточности [72–74]. Кроме того, установлено, что дети младше 4 лет более подвержены потере слуха, вызванной цисплатином, по сравнению с детьми старшего возраста. В зависимости от используемых шкал ототоксичности и распределения факторов риска в исследуемых когортах частота ототоксичности, вызванной цисплатином, составляла от 13 до 95 % [72, 74, 75].

Однако сами по себе описанные выше клинические факторы риска не объясняют переменную предрасположенность пациентов к развитию ототоксичности, вызванной цисплатином, и поэтому актуальной задачей является поиск индивидуальных генетических маркеров [72, 74, 76].

Подход с использованием генов-кандидатов успешно использовался для идентификации полиморфизмов, которые влияют на индивидуальную предрасположенность пациентов

к ототоксичности, индуцированной цисплатином. Изучались полиморфизмы в таких генах, как *GST*, *SOD2*, различных генах, участвующих в репарации ДНК, а также *LRP2*, *SLC31A1* и *SLC22A2*, кодирующих мегалин, транспортер меди *CTR1* и транспортер органических катионов *OCT2* соответственно, — белки, участвующие в транспорте платины через гематолабиринтный барьер [77–80]. Результаты подобных исследований подтверждают, что уникальный генотип пациентов влияет на их индивидуальную предрасположенность к ототоксичности, вызванной цисплатином. Однако, несмотря на обнадеживающие первоначальные результаты, многие исследования все еще требуют независимого повторения.

Авторы широко признанного исследования, включавшего когорту для независимых валидационных исследований, были первыми, кто провел скрининг различных одиночных нуклеотидных полиморфизмов сотен генов. Из 1949 полиморфизмов в 220 генах, участвующих в метаболизме лекарств, достоверно показана связь определенных аллелей генов *TPMT* (rs12201199) и *COMT* (rs9332377) с повышенным риском развития ототоксичности при лечении цисплатином как в исходной, так и в валидационной когорте [81].

Как уже упоминалось в разделе, посвященном тиопуринам, ген *TPMT* кодирует фермент тиопуринометилтрансферазу (ТРМТ). Ген *COMT* в свою очередь кодирует фермент катехол-О-метилтрансферазу, играющий важную роль в распаде катехоламинов [82].

Функциональные исследования мышей с нокаутом гена *TPMT* не выявили повышенной чувствительности таких мышей к цисплатину, а линии лимфобластоидных клеток с полиморфизмом в гене *COMT* не были более чувствительны к цисплатину, чем линии дикого типа [83]. Данные наблюдения указывают на то, что эти полиморфизмы служат лишь геномными маркерами ототоксичности, вызванной цисплатином, при этом не влияют на эффективность препарата.

Еще одна группа исследователей, которая использовала полногеномный поиск ассоциаций, обнаружила, что среди больных медуллобластомой полиморфизм в гене *ACYP2* (rs1872328) чаще встречался у лиц с цисплатин-индуциро-

ванной ототоксичностью по сравнению с теми, у кого этот побочный эффект не развивался [84]. В последующем данные результаты были независимо воспроизведены в когорте пациентов с остеосаркомой [85].

В целом уровень доказательности влияния различных полиморфизмов на ототоксичность, вызванную цисплатином, низкий из-за отсутствия или неудачи воспроизведения данных исследований. Требуются масштабные фармакогенетические исследования, уделяющие особое внимание стандартизированной классификации ототоксичности, тщательной документации и должной статистической оценке сопутствующих клинических факторов, способных повлиять на результаты исследования. После независимого воспроизведения и проспективной проверки фармакогенетические маркёры смогут значительно повысить безопасность цисплатина за счет выявления пациентов из группы риска, которым требуется более тщательный аудиологический мониторинг для своевременной корректировки лечения или рассмотрение менее ототоксичных альтернатив.

Ингибиторы тирозинкиназ

Тирозинкиназы катализируют перенос фосфорильной группы от донорной молекулы нуклеозидтрифосфата на гидроксильную группу остатка тирозина на белковых субстратах и тем самым запускают активацию нижестоящих сигнальных каскадов [86]. Аномальная активация тирозинкиназ вследствие мутаций, транслокаций или амплификаций участвует в онкогенезе, прогрессировании, инвазии и метастазировании злокачественных новообразований. Кроме того, тирозинкиназы дикого типа также могут играть важную роль в активации сигнальных путей канцерогенеза. Таким образом, тирозинкиназы являются важнейшими мишенями при разработке новых противоопухолевых препаратов [87, 88]

Ингибиторы тирозинкиназы конкурентно ингибируют АТФ-связывающие домены тирозинкиназ, препятствуя соответствующей киназе выполнять роль катализатора фосфорилирования и впоследствии блокируя нисходящие сигнальные пути [89].

Гефитиниб

Одним из первых разработанных ингибиторов тирозинкиназы является гефитиниб. Данный препарат ингибирует тирозинкиназный домен рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и используется для лечения немелкоклеточного рака легкого с мутациями гена *EGFR* [90].

Большинство побочных эффектов, связанных с терапией гефитинибом, имеют степень тяжести от легкой до умеренной, обычно обратимы и поддаются лечению при своевременном терапевтическом вмешательстве. Примерами таких побочных эффектов являются диарея, сухость кожи, угревая сыпь, тошнота и рвота [91]. Однако имеются сообщения и о возникновении серьезных побочных эффектов, включая тяжелые аллергические реакции, затрудненное дыхание, ангионевротический отек губ и языка, а также повышение уровня ферментов печени [92].

Гефитиниб метаболизируется в печени преимущественно изоферментами цитохрома P450 — CYP3A4 и CYP2D6 [93]. Множественные метаболиты препарата были идентифицированы в плазме крови человека, основной из них, O-десметил гефитиниб, продуцируется посредством CYP2D6 [93, 94]. Принимая во внимание этот факт, а также данные о том, что CYP2D6 характеризуется широким спектром активности от полного дефицита до ультрабыстрого метаболизма [95], предполагается, что у слабых метаболизаторов клиренс гефитиниба может быть снижен, что приведет к более высоким концентрациям гефитиниба и потенциально большему риску нежелательных явлений.

Клиническое исследование, оценивающее влияние полиморфизмов гена *CYP2D6* на фармакокинетику гефитиниба, показало, что площадь под кривой концентрация — время ($AUC_{(0-\infty)}$) после приема одной дозы гефитиниба у слабых метаболизаторов была в 2,14 раза выше, чем у ультрабыстрых метаболизаторов [93].

В двух ключевых клинических исследованиях, проведенных с участием нормальных метаболизаторов, сравнивалась активность гефитиниба в стандартной (250 мг) и увеличенной вдвое

(500 мг) дозе препарата. То есть в этих исследованиях косвенно были получены данные о профиле безопасности гефитиниба, аналогичные тем, которые могут быть получены при приеме стандартной дозы 250 мг слабым метаболизатором. Было показано, что при такой повышенной концентрации препарата (500 мг) частота возникновения наиболее распространенных побочных эффектов, связанных с терапией гефитинибом (угревая сыпь и/или диарея), возростала менее чем на 20 % [96].

Дальнейшие исследования показали, что сниженная активность CYP2D6 может частично объяснять гепатотоксичность, вызванную гефитинибом, но только при одновременном ингибировании изофермента CYP3A4 [97].

Одновременно с этим гефитиниб считается ингибитором изоферментов CYP2C19 и CYP2D6, а значит, может снижать метаболизм одновременно принимаемых препаратов, которые являются субстратами CYP2C19 и CYP2D6. Так, в самой высокой исследованной концентрации (5000 нг/мл) гефитиниб подавлял активность CYP2C19 и CYP2D6 на 24 % и 43 % соответственно [98].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные о влиянии полиморфизмов *CYP2D6* недостаточно показательны. Дальнейшие исследования *in vivo* или *in vitro* воздействия CYP2D6 и CYP3A4 на гефитиниб необходимы для более полного понимания влияния активности этих изоферментов на клиренс препарата. Результаты таких исследований могут помочь в индивидуализации и оптимизации лечения пациентов гефитинибом.

Лапатиниб

Лапатиниб — это представитель ингибиторов тирозинкиназ, способный обратимо блокировать тирозинкиназы рецепторов HER1 и HER2. В 2007 году FDA одобрило применение лапатиниба в комбинации с капецитабином у пациентов с HER2-позитивным раком молочной железы, которые ранее получали иную терапию, включая антрациклины, таксаны и трастузумаб [99]. А в феврале 2010 года комбинация лапатиниба с летрозолом получила одобрение FDA в качестве терапии первой линии для пациенток в постменопаузе, больных

раком молочной железы, коэкспрессирующим рецепторы эстрогенов и HER2 [100].

В целом лапатиниб хорошо переносится и не вызывает серьезных побочных эффектов [101, 102]. Наиболее частыми побочными реакциями являются сыпь, диарея и тошнота [101–103].

Несмотря на приемлемый профиль безопасности, терапия лапатинибом, однако, ассоциирована с тяжелой гепатобилиарной токсичностью [104, 105]. Так, изолированное повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 5 раз от верхней границы нормы и сочетанное повышение АЛТ с гипербилирубинемией были зарегистрированы у 1,6 % и 0,2 % пациентов соответственно и приводили к прекращению терапии лапатинибом [105].

Ранее на большой когорте больных было проведено исследование, изучающее использование лапатиниба в качестве монотерапии и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами у пациенток с метастатическим раком молочной железы. По результатам фармакогенетического анализа, проведенного в рамках данного исследования, было выявлено и подтверждено, что лапатиниб-индуцированное повреждение печени ассоциировано с четырьмя герминальными полиморфизмами гена главного комплекса гистосовместимости класса II: *HLA-DRB1*07:01*, *HLA-DQA1*02:01*, *HLA-DQB1*02:02* и *TNXB rs12153855* [106].

Предположительно связь HLA с поражением печени, вызванным лапатинибом, связана с активацией адаптивной иммунной системы, вызывающей реакцию гиперчувствительности замедленного типа [107, 108].

Индукцированные лекарственными препаратами адаптивные иммунные ответы могут возникать из-за того, что лекарственные препараты или их метаболиты ковалентно связываются с белками с образованием гаптен-белковых комплексов, которые распознаются специфическими белками HLA, что, в свою очередь, приводит к активации Т-клеточного звена иммунной системы и воспалительному повреждению тканей организма.

Важно отметить, что в другом, более позднем крупном клиническом исследовании по результатам полногеномного секве-

нирования установлено, что *HLA-DRB1*07:01* является единственным генетическим маркером лапатиниб-ассоциированного повреждения печени [109].

Несмотря на доказанность ассоциации HLA с рядом тяжелых побочных эффектов, вызываемых лекарственными препаратами, фармакогенетическое тестирование для оптимизации безопасности терапии не является рутинным в клинической практике и требует высокого уровня доказательности в соответствующих клинических условиях для достижения клинического применения [110].

Пазопаниб

Пазопаниб представляет собой низкомолекулярный пероральный ингибитор сразу нескольких видов киназ, мишенью которого в первую очередь являются рецепторы фактора роста эндотелия сосудов 1, 2 и 3 (VEGFR1–3), рецепторы тромбоцитарного фактора роста α - и β -типа (PDGFR- α и - β), рецептор фактора роста фибробластов 1 и 3 (FGFR1 и FGFR3), а также рецептор фактора роста стволовых клеток (c-kit) [111]. В настоящее время препарат одобрен во многих странах для лечения распространенных стадий саркомы мягких тканей и почечно-клеточного рака [112].

Терапия пазопанибом характеризуется высокой токсичностью. Например, согласно результатам проспективных клинических исследований, терапия пазопанибом была отменена примерно в 20 % случаев в связи с развитием тяжелой токсичности, при этом около половины из этих случаев приходилось на нарушения функции печени [112]. Гепатотоксичность — хорошо известный побочный эффект, связанный с лечением пазопанибом, обычно проявляющийся в виде изолированного повышения уровня АЛТ или общего билирубина [113].

С одной стороны, известно, что пазопаниб препятствует метаболизму билирубина за счет прямого ингибирования UGT1A1, и при назначении препарата лицам с генетическими мутациями в гене *UGT1A1* предполагается, что частота развития гипербилирубинемии будет выше [114]. В ряде исследований было установлено, что наличие у пациентов, принимающих

пазопаниб, полиморфизмов гена *UGT1A1* ассоциировано с повышением билирубина [115–118].

С другой стороны, по результатам исследования, включавшего как разведочный, так и подтверждающий этапы анализа данных, о влиянии различных аллелей гена *HLA* на повышение уровня АЛТ у получавших пазопаниб пациентов оказалось, что аллель гена *HLA-B*57:01* является фактором риска повышения уровня аминотрансферазы. Предполагается, что пазопаниб взаимодействует с сайтом связывания гена *HLA-B*57:01*, что приводит к активации Т-клеток и иммуноопосредованной гепатотоксичности [119].

Интересно заметить, что при исследовании пациентов с сочетанным повышением АЛТ и гипербилирубинемией на носительство аллеля *HLA-B*57:01* и полиморфизмов гена *UGT1A1* ни у одного пациента не обнаружено одновременного носительства аллелей риска обоих генов [119].

Нилотиниб

Нилотиниб является селективным ингибитором рецептора тирозинкиназы BCR-ABL [120] и используется для лечения филадельфийской хромосомы, связанной с хроническим миелоидным лейкозом, а также острого лимфобластного лейкоза [121].

Нилотиниб по сравнению с препаратом первого поколения иматинибом обладает относительно благоприятным профилем безопасности [122]. Как это типично почти для всех противолейкозных препаратов, побочные эффекты со стороны системы крови являются наиболее распространенными. Анемия 3 или 4 степени отмечается в 3,9 % случаев, а нейтропения и тромбоцитопения тех же степеней — в 11,8 и 10,4 % случаев соответственно [123]. Среди негематологических побочных эффектов чаще всего встречаются сыпь и задержка жидкости. Другие клинические побочные эффекты включают панкреатит, гепатотоксичность и значительное кровотечение [124].

Подобно пазопанибу, нилотиниб также является мощным ингибитором *UGT1A1*, препятствуя выведению билирубина. Предполагается, что пациенты с полиморфизмом гена *UGT1A1*,

принимающие нилотиниб, имеют повышенный риск гипербилирубинемии [114].

Так, ретроспективный анализ I и II фаз клинического исследования применения нилотиниба у пациентов с BCR-ABL-положительным хроническим миелоидным или острым лимфобластным лейкозом показал, что пациенты с гомозиготой гена *UGT1A1**28 характеризовались значительным риском гипербилирубинемии 3–4 степени [125].

В популяционном исследовании фармакокинетики нилотиниба среди 493 больных хроническим миелоидным лейкозом, в котором изучалось влияние полиморфизмов гена *UGT1A1* на токсичность препарата, было выявлено, что среди нормальных, умеренных и слабых метаболизаторов гипербилирубинемия высокой степени встречалась в 6 %, 12 % и 48 % случаев соответственно. Кроме того, у слабых метаболизаторов с большей вероятностью развивалась гипербилирубинемия высокой степени при более низких концентрациях нилотиниба в сыворотке крови [126].

Однако на сегодняшний день отсутствуют исследования, направленные на внедрение фармакогенетического анализа активности фермента *UGT1A1* перед назначением нилотиниба.

2.2. Сравнительный анализ инструкций по применению противоопухолевых препаратов с изученными фармакогенетическими параметрами

Инструкции по применению лекарственных средств являются наиболее важным документом, предоставляющим медицинским работникам необходимую информацию о лекарственных препаратах и их правильном использовании. Содержание инструкций может быть адаптировано для удовлетворения требований целевых групп населения и учета местных рекомендаций. Поэтому для дальнейшего развития грамотного использования лекарственных препаратов, учитывающего принципы персонализированной медицины, информация о маркёрах фармакогенетики должна быть соответствующим образом отражена в инструкциях.

Напомним, что утверждением инструкций по применению лекарственных препаратов в различных странах занимаются государственные органы контроля и надзора за лекарственными препаратами. В Соединенных Штатах Америки Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) утверждает инструкции по применению лекарственных препаратов (так называемые drug labels), а также занимается ведением таблицы фармакогеномных биомаркёров в маркировке лекарственных препаратов [127]. Аналогом FDA в Европейском Союзе является Европейское агентство лекарственных средств (EMA) [128], в Швейцарии — Швейцарское агентство по вопросам терапевтической продукции (Swissmedic) [129]. Следует при этом отметить, что инструкции, утверждаемые EMA, представляют собой скорее общие руководства, по-прежнему допускающие различия в рекомендациях в национальных инструкциях.

Канадские инструкции по применению лекарственных препаратов, называемые монографиями продуктов (product monographs), утверждаются министерством здравоохранения Канады (Health Canada/Santé Canada — HCSC) [130] и доступны на сайте организации в разделе “Drug Product Database”. Наиболее известное среди азиатских стран — Агентство по контролю за лекарственными препаратами и медицинским оборудованием, расположенное в Японии (PMDA) [131].

Несколько групп исследователей сравнили имеющуюся информацию о фармакогенетике в инструкциях по использованию лекарственных препаратов, утвержденных различными агентствами [132–135]. Результаты данных исследований демонстрируют значительную гетерогенность представленной в инструкциях фармакогенетической информации. Кроме того, отмечается, что указания по применению знаний по фармакогенетике в клинической практике довольно расплывчаты. Таким образом, это затрудняет идентификацию и интерпретацию информации по фармакогенетике для медицинских работников.

В России сведения о лекарственных препаратах, прошедших государственную регистрацию в Министерстве здравоохранения, содержатся в федеральной информационной систе-

ме «Государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения» (ГРЛС). Реестр публикуется на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации [136].

Создание и ведение ГРЛС регламентируется статьей 33 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и Приказом Минздравсоцразвития РФ от 26.08.2010 № 746н «Об утверждении порядка ведения государственного реестра лекарственных средств для медицинского применения».

Наряду с другой информацией (составом, сведениями о производстве, упаковке и т.д.) одним из обязательных разделов реестра является «Инструкция по применению лекарственного препарата». Стоит отметить, что тексты инструкций, доступных на сайте ГРЛС, представлены в виде сканированных страниц, то есть в виде графических объектов. Этот факт означает, что информация о лекарственных средствах, содержащаяся в реестре, недоступна для автоматического поиска интересующей информации, а также для анализа при помощи методов математической лингвистики, таких как обработка естественного языка (Natural Language Processing, NLP) [137]. Иными словами, данный способ хранения информации не оставляет возможности быстрого поиска необходимых сведений не только для клиницистов, но и для обработки данных с целью научных исследований. Таким образом, ГРЛС является актуальным, официальным и доступным, хотя и неудобным источником сведений о лекарственных препаратах, зарегистрированных на территории России.

Проанализировав данные, доступные на сайте ГРЛС, мы получили обзор текущего состояния информации по фармакогенетике в инструкциях по применению противоопухолевых препаратов, зарегистрированных на территории РФ. Кроме того, мы сравнили полученные сведения с информацией, представленной в аналогичных документах, утвержденных государственными органами контроля и надзора за лекарственными препаратами других стран, что помогло нам выявить несоответствия и предложить возможные улучшения в будущем. Насколько нам известно, в настоящее время не существует обзора

или сравнения информации по данным фармакогенетики в инструкциях к зарегистрированным в России препаратам, в том числе и противоопухолевым. В данном обзоре мы ограничились сравнением ГРЛС с двумя самыми влиятельными органами надзора за лекарственными препаратами в мире — FDA и ЕМА.

Капецитабин

В инструкции по применению оригинального препарата капецитабина *Xeloda*, утвержденной FDA, в разделе «Особые указания и меры предосторожности» (“Warnings and precautions”) отдельным пунктом вынесена информация о недостаточности фермента DPD [138]. Сообщается о том, что пациенты с определенными гомозиготными или гетерозиготными мутациями в гене, кодирующем DPD, которые приводят к полной или почти полной потере активности фермента, подвержены повышенному риску острого раннего проявления токсичности и тяжелых, жизнеугрожающих или смертельных побочных реакций, вызванных капецитабином (например, мукозит, диарея, нейтропения и нейротоксичность). В инструкции также прописаны рекомендации о приостановке или преждевременном прекращении приема препарата у пациентов с признаками острой, рано начавшейся или особенно тяжелой токсичности, которые могут указывать на почти полное или полное отсутствие активности DPD. Однако отмечается, что доказанной безопасной дозы капецитабина для применения у пациентов с отсутствием активности DPD нет.

Кроме того, в разделе, посвященном информации для консультирования пациента (“Patient counseling information”), подчеркивается, что онкологическим больным следует рекомендовать уведомлять своего лечащего врача о наличии у них установленного дефицита DPD.

В инструкции ЕМА по применению капецитабина (оригинального препарата *Xeloda*) дается описание известных мутаций в локусе гена *DPYD* и их влияния на метаболизм фторпиримидинов [139]. Рекомендовано генотипирование четырех наиболее клинически значимых аллелей (с.190511G>A,

с.1679Т>G, с.2846А>Т, с.1129–5923С>G) [8] для выявления пациентов с повышенным риском тяжелой токсичности, связанной с применением фторпиримидинов. Отмечается, однако, что данные о частоте встречаемости этих вариантов *DPYD* в популяциях, помимо европеоидной, ограничены, и не исключается, что другие редкие варианты также могут быть связаны с повышенным риском тяжелой токсичности [139].

В инструкции указано также, что у пациентов с частичным дефицитом DPD (например, с гетерозиготными мутациями в гене *DPYD*) и в случаях, если преимущества применения препарата превышают риски (с учетом возможности применения химиотерапии, альтернативной фторпиримидинам), лечение капецитабином необходимо проводить с особой осторожностью при постоянном контроле и корректировке дозы в зависимости от тяжести токсичности по мере ее манифестации. Для таких пациентов во избежание развития серьезной токсичности может быть рассмотрено снижение начальной дозы препарата. Однако отмечается, что для рекомендаций конкретной дозировки достаточной доказательной базы нет. В инструкции отмечается, что влияние снижения дозы на эффективность препарата в настоящее время не изучено, поэтому при отсутствии серьезной токсичности доза капецитабина может быть увеличена при условии тщательного наблюдения за пациентом [139].

Как и в инструкции FDA, подчеркивается, что доказанно безопасной дозы капецитабина для пациентов с полным отсутствием активности DPD нет. При этом, в отличие от инструкции FDA, в инструкции ЕМА диагностированное полное отсутствие активности DPD указано как одно из противопоказаний к применению препарата [138, 139].

В инструкции ЕМА также отмечено, что у пациентов с нераспознанным дефицитом DPD, получающих капецитабин, а также у пациентов с отрицательным результатом теста на конкретные вариации *DPYD* возможно появление жизнеугрожающей токсичности, проявляющейся как острая передозировка [139].

Что касается российского регулирования, то в результате поиска в информационной системе ГРЛС мы нашли

инструкции к 13 препаратам капецитабина, зарегистрированным в РФ, один из которых оригинальный — Кселода [140–152]. Во всех инструкциях содержится информация про дефицит DPD. Как и в инструкции ЕМА, в разделах о противопоказаниях отмечено, что дефицит DPD является основанием для отказа от препарата. Однако интересно, что в 7 инструкциях говорится о полном дефиците данного фермента (в том числе и в инструкции оригинального препарата Кселода) [141, 144, 145, 147, 149, 151], а в 6 оставшихся использована некорректная формулировка и степень дефицита не уточнена [142, 143, 146, 148, 150, 152].

Во всех инструкциях в последующем представлена информация о том, что у пациентов с частичным дефицитом DPD, в том случае если польза от применения препарата превышает потенциальный риск, назначение капецитабина возможно, но с особой осторожностью, при значительном снижении начальной дозы препарата и постоянном мониторинге проявлений токсичности, а при необходимости — с дополнительной коррекцией дозы препарата. При этом информации об алгоритме снижения дозы препарата нет.

В трех российских инструкциях к препаратам капецитабина (в том числе и к оригинальному препарату Кселода) также содержатся рекомендации по тестированию дефицита DPD. Однако интерес вызывает выбранная формулировка: «тест необходимо проводить в соответствии с текущими рекомендациями и принимая во внимание локальную распространенность/доступность» [144, 149, 151]. Неясным остается то, о каких именно «рекомендациях», а также о «локальной доступности/распространенности» чего идет речь.

Таким образом, как и в случае с FDA и ЕМА, в ГРЛС есть информация о важности знания статуса DPD пациента при назначении капецитабина. Однако только в половине инструкций содержится корректная информация, а именно о противопоказании к применению капецитабина при полном дефиците DPD и осторожном применении препарата при частичном дефиците фермента. Более того, в инструкциях, в которых приводятся рекомендации по фармакогенетическому тестированию гена *DPYD*, дается замысловатая формулировка, из которой неясно,

рекомендует ли фармацевтическая компания проведение этого теста или нет.

5-фторурацил

На сайте ЕМА отсутствует инструкция по применению 5-фторурацила, поэтому мы сравнили только российскую и американскую системы.

Информация о недостаточности DPD, представленная в инструкции FDA по применению инъекционных форм 5-фторурацила, идентична имеющейся в инструкции к капецитабину [153].

Кроме того, FDA также утверждена инструкция по применению 5 % крема 5-фторурацила (препарат Capec) [154]. В этом документе в качестве одного из противопоказаний к применению препарата указана недостаточность DPD. Однако степень недостаточности не уточняется. В разделе «Меры предосторожности» (“Warnings”) рекомендуется прекратить лечение препаратом Capec в случае возникновения симптомов недостаточности фермента DPD. При этом отмечается, что внезапное развитие тяжелой токсичности регистрируется редко [155]. В инструкции сообщается о случае возникновения жизнеугрожающей системной токсичности при топическом применении 5 % 5-фторурацила у пациента с полным отсутствием активности фермента DPD [153, 154]. Симптомы включали сильную боль в животе, кровавую диарею, рвоту, лихорадку и озноб. Отмечено также, что, несмотря на описание данного наблюдения для 5 % крема 5-фторурацила, неизвестно, разовьется ли у пациентов с выраженным дефицитом фермента DPD системная токсичность при топическом применении препарата в более низких концентрациях.

Из восьми инструкций по применению 5-фторурацила, доступных на сайте ГРЛС, только в трех есть упоминания (в разделах «Противопоказания» и «Особые указания») о недостаточности фермента DPD [156–163]. Согласно этим инструкциям, использование 5-фторурацила противопоказано у пациентов с установленным полным дефицитом, а при частичной недостаточности фермента применение препарата

возможно с понижением начальной дозы (но конкретная доза не прописана) и только в случае, если польза от его применения превышает вред [156, 158, 161]. При этом не во всех инструкциях (только в семи из восьми) [159] в качестве одного из противопоказаний указано совместное использование 5-фторурацила с ингибиторами DPD — бривудином и соривудином [157, 160, 162, 163].

Считаем важным отметить, что ограниченность информации о недостаточности фермента DPD в инструкциях по применению 5-фторурацила по сравнению с инструкциями по капецитабину является совершенно неоправданной, так как оба препарата имеют схожий путь метаболических превращений в организме.

Более того, капецитабин, как пролекарство, преимущественно метаболизирующееся до активного 5-фторурацила в ткани опухоли [164, 165], характеризуется лучшим по сравнению с инфузионной формой 5-фторурацила профилем безопасности [166]. Следовательно, информация о влиянии недостаточности фермента DPD на повышение риска развития тяжелой токсичности наиболее актуальна для препаратов 5-фторурацила с внутривенным способом введения и обязательно должна быть отображена в инструкциях по применению препарата.

Тегафур

В связи с тем, что препарат тегафур не зарегистрирован в США, инструкции FDA по его использованию отсутствуют.

Согласно инструкциям ЕМА по применению препарата тегафура Teysupo [167], полный дефицит фермента DPD является противопоказанием к его назначению, так как пациенты с полным дефицитом DPD подвержены высокому риску жизнеугрожающей токсичности. Для пациентов с частичной недостаточностью DPD, также подверженных повышенному риску тяжелой и потенциально опасной для жизни токсичности, в инструкции рекомендовано рассмотреть возможность снижения начальной дозы препарата. Отмечается, однако, что снижение стартовой дозы может повлиять на эффективность лечения

и при отсутствии серьезной токсичности тегафура в последующем под тщательным наблюдением лечащего врача дозы препарата могут быть вновь увеличены.

В инструкции ЕМА указывается на неопределенность в отношении оптимальных методик обследования пациентов на активность DPD, но тестирование фенотипа и/или генотипа перед началом лечения препаратом Teusuno рекомендуется [167].

В информационной системе ГРЛС найдены две инструкции к препаратам тегафура [168, 169], в одной из которых не было даже упоминания о ферменте DPD [168]. Во второй инструкции указано, что тегафур противопоказан при подтвержденном дефиците DPD в связи с возрастанием токсичности. Кроме того, среди противопоказаний также перечислены совместное использование препарата вместе с ингибитором DPD бривудином, а также, что наиболее интересно, — при подтвержденном дефиците изофермента CYP2A6 [169]. Пояснений, что же конкретно надо сделать лечащему врачу в этих случаях, нет.

Меркаптопурин и тиогуанин

В инструкции FDA к препарату меркаптопурина Purixan [170] для пациентов с тяжелым токсическим повреждением костного мозга согласно клиническим или лабораторным показателям, а также при повторяющихся эпизодах миелосупрессии рекомендовано проведение оценки статуса активности ферментов тиопурин-S-метилтрансферазы (TPMT) и нуклеотиддифосфатазы (NUDT15).

Кроме того, представлены рекомендации по дозировке препарата у пациентов с недостаточностью ферментов TPMT и/или NUDT15. Для пациентов с гомозиготным типом дефицита любого из ферментов обычно требуется снижение дозы препарата до 10 % от стандартной. В инструкции указано, что большинство пациентов с гетерозиготным типом дефицита по одному из ферментов (TPMT или NUDT15) переносят рекомендуемые дозы меркаптопурина, но некоторым требуется снижение дозы в зависимости от индивидуальной тяжести проявлений токсичности. Отмечено также, что пациентам, гетерозиготным по дефициту обоих ферментов, может

потребуется более существенное снижение дозировки [170]. Однако, как и в случае с тегафуром, конкретных указаний на алгоритм снижения дозы препарата в конкретных клинических ситуациях нет.

В то же время в инструкции выделен отдельный раздел по фармакогенетике препарата [170]. Сообщается о нескольких опубликованных исследованиях, показывающих, что пациенты со сниженной активностью *TPMT* или *NUDT15*, получающие стандартные дозы меркаптопурина, накапливают чрезмерные внутриклеточные концентрации активных TGN и имеют более высокий риск развития тяжелой миелосупрессии [28]. В исследовании, включавшем 1028 детей с острым лимфобластным лейкозом, предложен приблизительный диапазон доз меркаптопурина (в процентах от стандартных) для больных с дефицитом *TPMT* и/или *NUDT15*. Пациентам, гетерозиготным по генам *TPMT* или *NUDT15*, рекомендовано применение 50–90 % стандартной дозы меркаптопурина; при гетерозиготности как по *TPMT*, так и по *NUDT15* — 30–50 %, а пациентам, гомозиготным по *TPMT* или *NUDT15*, — только 5–10 % стандартной дозы препарата [25].

Кроме того, в разделе по фармакогенетике представлена информация о частоте встречаемости определенных аллелей *TPMT* и *NUDT15* у людей различной расовой принадлежности. Также рекомендовано учитывать всю имеющуюся клиническую информацию при интерпретации результатов фенотипического тестирования, используемого для определения уровня тиопуриновых нуклеотидов или активности фермента *TPMT* в эритроцитах, поскольку некоторые препараты при совместном назначении могут влиять на активность *TPMT* [170].

FDA утверждена инструкция еще к одному препарату из группы тиопуринов — тиогуанину (торговое название Tabloid) [171]. В этой инструкции представлена информация об особенностях применения препарата у пациентов с дефицитом *TPMT* и *NUDT15*, практически идентичная инструкции к препарату Purixan. Также как и для препарата Purixan, рекомендовано проведение оценки статуса активности ферментов у пациентов с тяжелым токсическим повреждением костного мозга или с повторяющимися эпизодами миелосупрессии.

Представлены сходные рекомендации по модификации дозировки препарата у людей с дефицитом ТРМТ и *NUDT15* и данные исследований, в которых описан повышенный риск тяжелой миелосупрессии у пациентов со сниженной активностью ТРМТ или *NUDT15*, получающих меркаптопурин в стандартной дозе. Как и в случае с меркаптопурином, для пациентов с дефицитом ТРМТ и/или *NUDT15* предложен диапазон переносимых доз тиогуанина [25].

Инструкция ЕМА по применению препарата меркаптопурина *Halurgine* [172] предоставляет информацию о наследственном дефиците активности фермента ТРМТ, при наличии которого у пациентов наблюдается склонность к развитию стремительной миелосупрессии после начала лечения 6-меркаптопурином. Отмечено также, что эта проблема может усугубиться при совместном применении с меркаптопурином препаратов, которые ингибируют ТРМТ, таких как олсалазин, месалазин или сульфасалазин. Кроме того, описан повышенный риск тяжелой токсичности меркаптопурина у пациентов с наследственной мутацией гена *NUDT15* и отмечена необходимость снижения дозы препарата у пациентов с мутациями в гене *NUDT15*. До какого уровня конкретно — вновь непонятно [172].

Не более определены и рекомендации по коррекции дозы меркаптопурина в зависимости от активности фермента ТРМТ. Указано, что на разных этапах лечения начальная доза препарата варьируется от 25 до 75 мг/м² в день, но всегда должна быть меньше у пациентов со сниженной или отсутствующей активностью ТРМТ.

В разделе инструкции, посвященном дозировкам и методам введения (“*Posology and method of administration*”), указано, что в зависимости от фазы лечения начальная доза препарата варьируется от 25 до 75 мг/м² в день, но должна быть меньше у пациентов со сниженной или отсутствующей активностью фермента ТРМТ. Рекомендовано снижение дозы и у пациентов с мутациями в гене *NUDT15*. Однако и в этом случае нет четких указаний, до какого уровня следует снизить дозу препарата [172].

В отношении обоих ферментов в инструкции отмечена важность генотипирования или фенотипирования перед началом

лечения для идентификации пациентов с отсутствующей или сниженной активностью ТРМТ и/или NUDT15. При этом подчеркивается важность тщательного контроля показателей крови в связи с тем, что доступные лабораторные тесты выявляют не всех пациентов с риском тяжелой токсичности [172].

Из трех инструкций ГРЛС к препаратам, зарегистрированным в РФ, в одной совсем нет упоминания о роли фермента ТРМТ в метаболизме меркаптопурина [173]. В двух других содержится информация о том, что пациенты с врожденным дефицитом ТРМТ могут быть в большей степени подвержены быстрому развитию миелосупрессии после назначения меркаптопурина [174, 175]. Однако нет никакого упоминания о ферменте NUDT15, а также о необходимости корректировки доз меркаптопурина у людей с дефицитом ТРМТ или о важности гено- и фенотипирования для выявления таких групп пациентов. Даже в инструкции к оригинальному препарату (Пури-Нетолу), который зарегистрирован в РФ, отсутствует всеобъемлющая информация, которая представлена в FDA и ЕМА [175]. Остается только догадываться, с чем может быть связан такой неполный перевод, такая урезанная подача важнейшей информации.

Препараты тиогуанина на территории РФ не зарегистрированы.

Тамоксифен

По результатам поиска на сайте ЕМА инструкции по применению препаратов тамоксифена не были найдены, поэтому далее мы сравним только информацию на сайтах FDA и ГРЛС.

Инструкция FDA к препарату тамоксифена Soltamox [176] выделяет целый раздел, посвященный фармакогенетике препарата, в котором указано, что влияние полиморфизмов *CYP2D6* на эффективность тамоксифена окончательно не установлено. Однако отмечается, что у слабых метаболизаторов более низкие концентрации эндоксифена по сравнению с промежуточными, нормальными и ультрабыстрыми метаболизаторами. Также представлены результаты клинического исследования WHEL (Women's Health Eating and Living), в котором среди

больных раком молочной железы с позитивным статусом эстрогеновых рецепторов в опухоли средняя концентрация эноксифена в сыворотке крови составила 22,8; 15,9; 8,1 и 5,6 нг/мл у ультрабыстрых, нормальных, промежуточных и слабых метаболизаторов соответственно [44]. Данные результаты согласуются с другими опубликованными исследованиями, в которых сообщается о более низких концентрациях эноксифена у слабых метаболизаторов по сравнению с нормальными метаболизаторами [49].

Кроме того, в разделе по фармакокинетике описана роль изофермента CYP2D6 в метаболизме тамоксифена, а также говорится о снижении концентрации эноксифена в плазме крови при одновременном приеме ингибиторов CYP2D6. Подчеркивается, однако, что клиническое значение последнего факта не установлено. Кроме того, приводятся данные исследований, сравнивающих изменение концентраций эноксифена в плазме крови у пациентов (как нормальных, так и слабых метаболизаторов) при приеме ингибиторов CYP2D6.

Средняя равновесная концентрация эноксифена в плазме крови пациенток, принимавших ингибиторы этого фермента (например, пароксетин или флуоксетин), по сравнению с больными, получавшими только тамоксифен, была снижена. У больных с разной исходной активностью CYP2D6 — практически в 2 раза, а у нормальных метаболизаторов — в 4 раза (до уровня слабых метаболизаторов) [177].

В системе ГРЛС найдено семь лекарственных препаратов с действующей государственной регистрацией в РФ [178–184]. В инструкциях для трех препаратов имеется только информация о том, что тамоксифен метаболизируется CYP2D6, но нет упоминания о клинической значимости полиморфизмов гена *CYP2D6* [178, 179, 184]. В трех из семи инструкций отмечено, что полиморфизм изофермента CYP2D6 может быть причиной недостаточной эффективности тамоксифена, однако рекомендации по применению препарата у медленных метаболизаторов не выработаны [180, 182, 183]. И наконец, в одной инструкции отсутствует даже какое-либо упоминание о ферменте CYP2D6 и о важности метаболических превращений антиэстрогена [181].

В разделе «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» лишь в трех инструкциях представлена информация о снижении клинического эффекта тамоксифена при одновременном применении препарата с сильными ингибиторами изофермента CYP2D6, а также о необходимости избегания таких комбинаций [180, 182, 183]. В связи с этим возникает два вопроса. Во-первых, почему остальные российские фармацевтические компании сочли данную информацию излишней? Особенно учитывая повышенную частоту возникновения депрессии у пациентов с онкологическими заболеваниями, в том числе у больных раком молочной железы [185], и, соответственно, распространенность назначения данной группе пациентов антидепрессантов, часть из которых является мощными ингибиторами изофермента CYP2D6 [186]. Во-вторых, почему в инструкциях указаны рекомендации по одновременному применению тамоксифена с ингибиторами изофермента CYP2D6, однако рекомендаций по применению препарата у пациентов с изначально пониженной активностью изофермента нет?

Иринотекан

FDA утверждены две отдельные инструкции: по применению оригинального препарата иринотекана Camptosar, а также дженерика Onivyde — липосомальной формы иринотекана [187, 188].

В инструкции FDA к препарату Camptosar уже на первой странице с кратким содержанием представлена информация о том, что лица, гомозиготные по аллелю *UGT1A1**28, подвержены повышенному риску нейтропении после начала лечения препаратом. В полном тексте инструкции описана роль *UGT1A1* в метаболизме иринотекана. Несмотря на то, что отдельного раздела по фармакогенетике препарата в данной инструкции нет, в пункте «Особые указания и меры предосторожности» (“Warnings and precautions”) уделено внимание особенностям применения иринотекана у пациентов с пониженной активностью *UGT1A1*. В этой части инструкции описаны результаты нескольких исследований роли полиморфизма *UGT1A1**28 в развитии нейтропении 4 степени

у пациентов, проходивших лечение препаратом Camptosar в качестве монотерапии или в комбинации с 5-фторурацилом и лейковорином [187].

В исследовании с участием 66 пациентов [189], получавших монотерапию препаратом Camptosar (350 мг/м² один раз в 3 недели), частота нейтропении 4 степени у больных, гомозиготных по аллелю *UGT1A1*28*, составила 50 %, а у гетерозиготных по этому аллелю (генотип *UGT1A1*1/*28*) — 12,5 %. У пациентов, гомозиготных по аллелю дикого типа (генотип *UGT1A1*1/*1*), нейтропения 4 степени не наблюдалась.

В другом проспективном исследовании с участием 250 пациентов, получавших Camptosar (180 мг/м²) в сочетании с инфузионным введением комбинации препаратов 5-фторурацила и лейковорина (5-ФУ/ЛВ), частота развития нейтропении 4 степени составила 4,5 % и 5,3 % среди пациентов, гомозиготных и гетерозиготных по аллелю *UGT1A1*28* соответственно. Нейтропения 4 степени отмечена у 1,8 % пациентов, гомозиготных по аллелю дикого типа [190].

И наконец, в исследовании, включавшем 109 пациентов на терапии Camptosar (100–125 мг/м²) в сочетании с болюсным введением 5-ФУ/ЛВ, нейтропения 4 степени диагностирована у 18,2 % пациентов, гомозиготных по аллелю *UGT1A1*28*, у 11,1 % — гетерозиготных по этому аллелю и у 6,8 % — гомозиготных по аллелю дикого типа. Иными словами, количество случаев тяжелой нейтропении, ассоциированной с применением препарата Camptosar, было приблизительно одинаковым у больных, гомозиготных и гетерозиготных по аллелю *UGT1A1*28*, и снижено по сравнению с больными, гомозиготными по аллелю дикого типа [191].

У пациентов с установленной гомозиготностью по аллелю *UGT1A1*28* при введении иринотекана в комбинации с другими препаратами или в качестве монотерапии рекомендовано рассмотреть возможность снижения начальной дозы Camptosar по крайней мере на один уровень (уровни стартовой дозировки препарата Camptosar представлены в табл. 8). Однако подчеркнуто, что точного алгоритма снижения дозы препарата в этой когорте пациентов нет и корректировку следует проводить с учетом индивидуальной переносимости Camptosar [187].

В инструкции FDA также указаны лабораторные тесты для определения активности фермента UGT1A1, основанные на обнаружении генотипов *UGT1A1*1/*1*, **1/*28* и **28/*28* [187].

Кроме того, FDA представляет информацию о том, что концентрации иринотекана и его активного метаболита SN-38 значительно снижаются при одновременном назначении препаратов — индукторов изофермента CYP3A4. Указано, что необходимые стартовые дозы иринотекана при совместном применении с сильными индукторами CYP3A4 не определены, и поэтому рекомендовано отказаться от одновременного назначения сильных индукторов при условии возможности замены на альтернативные препараты [187].

Аналогично описаны противоположные эффекты при применении иринотекана совместно с ингибиторами CYP3A4 и UGT1A1, и рекомендовано отказаться от одновременного с иринотеканом назначения сильных ингибиторов данных ферментов при условии возможности альтернативной терапии [187].

Инструкция FDA к липосомальному препарату иринотекана Onivyde содержит более четкие рекомендации по стартовой дозе препарата при его назначении пациентам, гомозиготным по аллелю *UGT1A1*28*, — снижение до 50 мг/м² [188]. Отмечают, что при хорошей переносимости препарата возможно увеличение дозы до 70 мг/м² в последующих циклах. Более того, для пациентов, гомозиготных по *UGT1A1*28*, представлены достаточно четкие рекомендации по корректировке дозы Onivyde при возникновении токсичности 3–4 степени (таблица 9).

В инструкции к липосомальному препарату Onivyde выделен также раздел по фармакогенетике препарата. Указано, что лица, гомозиготные по аллелю *UGT1A1*28*, подвергаются повышенному риску нейтропении при применении иринотекана гидрохлорида. Приведены данные, что частота нейтропении 3 и 4 степени приблизительно одинакова (около 30 %) у гомозиготных и негомозиготных по аллелю *UGT1A1*28* пациентов при назначении препарата Onivyde в стандартной (70 мг/м²) или сниженной (50 мг/м²) дозе [188].

На сайте ЕМА доступны инструкции только для липосомального препарата иринотекана Onivyde. Как и в инструкции

Таблица 8

Корректировка дозировок препарата Camptosar в различных схемах и режимах химиотерапии пациентов с установленной гомозиготностью по аллелю *UGT1A1*28*

Схемы и режимы химиотерапии	Стартовая доза Camptosar (мг/м ²)	Корректировка дозы Camptosar (мг/м ²)	
		I уровень	II уровень
Терапия Camptosar в комбинации с 5-фторурацилом + лейковорин			
6-недельный курс Camptosar	125	100	75
		150	120
Монотерапия Camptosar			
Еженедельно	125	100	75
Каждые 3 недели	350	300	250

Таблица переведена из инструкции Camptosar на сайте FDA [187].

Таблица 9

Корректировка доз препарата Opivude (согласно инструкции FDA)

Степень токсичности*	Эпизод токсичности	Корректировка дозировки Opivude	
		70 мг/м ² (независимо от фармакогенетического тестирования)	50 мг/м ² у пациентов, гомозиготных по UGT1A*28 (без предварительного увеличения дозы до 70 мг/м ²)
3–4	Рекомендуется приостановить терапию препаратом Opivude. После снижения токсичности до уровня ≤ 1 следует возобновить терапию препаратом Opivude в дозировках:		
	Первый	50 мг/м ²	43 мг/м ²
	Второй	43 мг/м ²	35 мг/м ²
	Третий	Прекращение терапии препаратом Opivude	

* Степень токсичности определяется с помощью общих критериев токсичности Национального института рака США (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events). Таблица переведена из инструкции Opivude на сайте FDA [188].

FDA, в документе, утвержденном ЕМА, сообщается о необходимости снижения стартовой дозы Onivyde до 50 мг/м² у пациентов, гомозиготных по аллелю *UGT1A1*28*, а также о возможности дальнейшего увеличения дозы до 70 мг/м² при хорошей переносимости препарата. Кроме того, даются конкретные рекомендации по корректировке доз Onivyde при возникновении токсичности 3–4 степени у пациентов, гомозиготных по *UGT1A1*28*. Данная таблица в ЕМА по смыслу идентична таблице FDA (табл. 9) и отличается только построением, поэтому в нашем обзоре она не представлена [188]. Кроме того, в инструкции ЕМА содержится информация о взаимодействии иринотекана с сильными индукторами и ингибиторами СYP3A4, а также с ингибиторами UGT1A1 [188].

На сайте ГРЛС доступны инструкции для 13 препаратов иринотекана, зарегистрированных на территории России [192–204]. В девяти из них содержится информация как про полиморфизмы, так и про взаимодействие с сильными индукторами и ингибиторами СYP3A4, а также с ингибиторами UGT1A1 [192–195, 197, 199–201, 204]. При этом интересно, что в одной из инструкций, помимо полиморфизмов аллеля *UGT1A1*28*, описанных и в зарубежных документах, упоминается также и полиморфизм аллеля *UGT1A1*6*, чаще встречающийся среди азиатского населения [199, 205]. Стоит отметить, однако, что, несмотря на наличие информации о полиморфизмах в разделе «Особые указания», четкие рекомендации по модификации стартовой дозы у пациентов, гомозиготных по аллелю *UGT1A1*28*, отсутствуют. Указано лишь, что эта группа пациентов должна получать обычную стартовую дозу препарата и находиться под тщательным наблюдением на предмет развития гематологической токсичности. Применение меньших доз, как указано в инструкции, следует рассматривать только у пациентов, которые ранее испытывали симптомы гематологической токсичности во время предшествующего лечения. Также отмечается, что для данной популяции пациентов нет четких рекомендаций по модификации дозировки и уменьшение дозы препарата следует проводить на основании индивидуальной переносимости лечения. В 3 из 13 инструкций имеется информация только о взаимодействии с индукторами

и ингибиторами CYP3A4 и UGT1A1 [195, 198, 203]. И, наконец, в одной инструкции вообще не оказалось упоминаний о ферменте UGT1A1 [202]. Иными словами, для препаратов, в отношении которых в инструкциях FDA и EMA можно найти достаточно аргументированные рекомендации для коррекции доз препаратов иринотекана, в российских инструкциях подобная информация, по существу, отсутствует.

Цисплатин

И, наконец, до перехода к низкомолекулярным таргетным препаратам рассмотрим последний классический противоопухолевый препарат — цисплатин, который следует признать одним из наиболее эффективных и широко применяемых при лечении опухолей разных локализаций.

Только в инструкции FDA для данного препарата есть информация о том, что полиморфизм гена *TPMT* может влиять на повышенный риск ототоксичности у пациентов, получающих цисплатин. Однако нет никаких рекомендаций по поводу фармакогенетического тестирования, а также снижения дозы или отмены препарата у пациентов со сниженной активностью фермента [206].

Что касается EMA, то в инструкции по применению цисплатина никаких указаний про ген *TPMT* нет. Однако удалось найти результаты встречи рабочей группы по фармаконадзору (PhVWP), которая является частью EMA. Встреча была посвящена результатам исследования ассоциации повышенного риска ототоксичности, индуцированной цисплатином, с генетическими вариантами *TPMT* и *COMT* [81]. Представители PhVWP пришли к выводу, что необходимы дополнительные доказательства, прежде чем рекомендовать какие-либо изменения в стандартах использования цисплатина в медицинской практике. Было также решено, что в настоящее время не требуется никаких изменений в инструкциях по применению цисплатина, а также отмечено, что текущая версия инструкций уже содержит достаточно информации о необходимости внимательного мониторинга пациентов на предмет ототоксичности [207].

Как и ожидалось, из семи зарегистрированных в РФ препаратов цисплатина ни для одного не было указаний про связь полиморфизма гена *TPMT* с повышением частоты проявлений ототоксичности [208–215].

Нилотиниб

Данные по фармакогенетике препарата нилотиниба оказались довольно ограниченными. Лишь в инструкции FDA к оригинальному препарату Tasispa имеется отдельный раздел по фармакогенетике, в котором представлены данные об ассоциации генотипа *UGT1A1*28/*28* со статистически значимым повышением риска гипербилирубинемии по сравнению с генотипами *UGT1A1*1/*1* и *UGT1A1*1/*28* [216].

В инструкции ЕМА, а также во всех трех доступных на сайте ГРЛС инструкциях по применению нилотиниба [217–220] приводятся лишь данные исследований *in vitro*, показавших, что нилотиниб является конкурентным ингибитором изоферментов CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 и UGT1A1 [221, 222].

Лопатиниб

При сравнении инструкций по применению препарата лопатиниба Тайверб, утвержденных FDA, ЕМА и ГРЛС, существенных различий в их содержании не выявлено [223–225]. Во всех инструкциях описаны результаты исследования [226], показавшего, что частота возникновения тяжелых повреждений печени при монотерапии препаратом Тайверб выше среди носителей аллелей *HLA DQA1*02:01* и *HLA DRB1*07:01* по сравнению с носителями аллелей дикого типа — 8 % против 0,5 %. Указано также, что частота встречаемости этих аллелей отличается среди населения различных этнических групп. Носительство аллелей *HLA DQA1*02:01* и *HLA DRB1*07:01* распространено среди представителей европеоидной, азиатской, африканской и латиноамериканской популяции (от 15 % до 25 % случаев) и ниже — в японской популяции (1 %).

При этом стоит отметить, что в инструкции FDA данным по фармакогенетике посвящен отдельный раздел, в то время

как в инструкциях ЕМА и ГРЛС эта информация кратко представлена в разделе «Особые указания» (“Special warnings and precautions for use”) под заголовком «Гепатотоксичность». Кроме того, в документе ЕМА в разделе «Побочные реакции» (“Undesirable effects”) отдельно отмечена ассоциация риска гепатотоксичности, вызванной лапатинибом, с носительством аллелей *HLA DQA1*02:01* и *HLA DRB1*07:01*.

Еще одним отличием американской инструкции по применению лапатиниба от европейского и российского аналогов является наличие вывода о том, что мониторинг функции печени у пациентов, принимающих лапатиниб, необходим независимо от их генотипа. Очень важная и легко реализуемая рекомендация, которая, конечно же, должна быть включена в российскую инструкцию к препарату.

Пазопаниб

В инструкции FDA к препарату пазопаниба Votrient информация о фармакогенетике выделена в отдельный раздел [227]. В нем упоминаются исследования, доказавшие *in vitro* способность пазопаниба ингибировать UGT1A1 [114], а также клинические исследования, в которых генотип *UGT1A1*28/*28* (лежащий в основе генетической предрасположенности к синдрому Жильбера) был связан со статистически значимым увеличением частоты гипербилирубинемии по сравнению с генотипами *UGT1A1*1/*1* и *UGT1A1*1/*28*.

В этом же разделе представлены данные клинических исследований о повышенном риске увеличения активности АЛТ у носителей аллеля *HLA-B57:01*. Так, увеличение уровня АЛТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы, что является 2 уровнем токсичности по шкале токсичности NCI–CTCAE (Общие критерии токсичности Национального института рака США – National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events), отмечено у 32 % носителей аллеля и только у 19 % неносителей. Частота встречаемости уровня АЛТ, превышающего верхнюю границу нормы более чем в 5 раз (3 уровень токсичности по шкале NCI–CTCAE), составила 19 % и 10 % у носителей и неносителей соответственно [119].

При этом подчеркнуто, что мониторинг функции печени необходимо проводить у всех пациентов, получающих пазопаниб, вне зависимости от генотипа.

Кроме того, в разделе фармакокинетики о взаимодействии с другими препаратами содержится предупреждение о том, что в связи со способностью ингибировать UGT1A1 пазопаниб может повышать концентрацию препаратов, являющихся субстратами данного фермента [227].

Подобно инструкции FDA, в инструкции ЕМА к препарату Votrient выделен отдельный раздел, посвященный фармакогенетике [228]. Однако в данном разделе содержится только описание упомянутых выше исследований ассоциации носительства аллеля *HLA-B57:01* с повышением уровня активности АЛТ. Информация о том, что у носителей аллеля *HLA-B57:01* увеличен риск повышения уровня АЛТ, связанного с приемом пазопаниба, представлена также и в разделе «Особые указания» (“Special warnings and precautions for use”).

Что касается фермента UGT1A1, в инструкции ЕМА содержится описание ингибирующей способности пазопаниба в отношении этого фермента, в связи с чем рекомендуется с осторожностью применять препарат совместно с субстратами UGT1A1 [228]. Интересно, что в качестве примера подробно описаны данные об одновременном назначении пазопаниба с другим противоопухолевым препаратом — иринотеканом: совместное применение пазопаниба (400 мг один раз в сутки) с цетуксимабом (250 мг/м²) и иринотеканом (150 мг/м²) приводило к увеличению системного токсического воздействия SN-38 (активного метаболита иринотекана) примерно на 20 % [229]. Отмечено также, что пазопаниб может оказывать большее влияние на фармакокинетику иринотекана у пациентов с полиморфизмом *UGT1A1*28*, чем у пациентов с аллелем дикого типа, хотя генотип *UGT1A1* и не всегда позволяет прогнозировать влияние пазопаниба на фармакокинетику иринотекана.

На сайте ГРЛС доступна информация по пяти препаратам пазопаниба, зарегистрированным в РФ, включая оригинальный препарат Вотриент [230–234]. При сравнении инструкций по медицинскому применению этих препаратов значимых

различий в их содержании выявлено не было. Более того, представленная информация сопоставима по своей емкости с имеющейся в зарубежных инструкциях. Рекомендуется с осторожностью применять пазопаниб у пациентов, несущих аллель *HLA-B*57:01*, а также описаны данные уже упомянутых исследований о повышенном риске увеличения уровня активности АЛТ у носителей аллеля. Как и в инструкции FDA, подчеркнута важность контроля функций печени у пациентов, принимающих пазопаниб, независимо от их генотипа.

В инструкциях есть информация об ингибирующем воздействии пазопаниба на UGT1A1, а также о возможности повышения концентрации в крови лекарственных препаратов, клиренс которых осуществляется в основном при участии UGT1A1, при их совместном назначении с пазопанибом. Отмечено, что у пациентов с синдромом Жильбера может возникать непрямая гипербилирубинемия легкой степени. В то же время нет упоминания о полиморфизмах гена, кодирующего UGT1A1 [230–234].

Стоит отдельно отметить, что, в отличие от документов FDA и ЕМА, в российских инструкциях отсутствует отдельный раздел по фармакогенетике, а информация по этой теме вынесена в рубрику «Особые указания» [230–234].

Гефитиниб

В утвержденной FDA инструкции по использованию препарата гефитиниба торговой марки Iressa в разделе фармакокинетики описана роль CYP2D6 в метаболизме гефитиниба до наиболее значимого активного продукта — О-десметил-гефитиниба [235]. Далее в инструкции акцентируется внимание на особенностях метаболизма препарата у людей с пониженной активностью фермента CYP2D6. Отмечено, что у слабых метаболизаторов О-десметил-гефитиниб в плазме крови практически не выявляется, в то время как концентрация гефитиниба в 2 раза превышает показатель у нормальных метаболизаторов [236].

Подчеркивается клиническая значимость повышения концентрации гефитиниба в крови, так как повышенный уровень препарата ассоциирован с его токсическими проявлениями.

При этом указано, что корректировка дозы гефитиниба у пациентов с установленным генотипом слабых метаболизаторов не рекомендуется и таких пациентов следует лишь более тщательно контролировать на предмет возникновения побочных реакций. Отмечено также, что, хотя влияние препаратов, ингибирующих CYP2D6, на фармакокинетику гефитиниба не изучалось, аналогичный тщательный мониторинг проявлений токсичности следует проводить и при одновременном назначении с гефитинибом данной группы лекарств [235].

Кроме того, в инструкции приводятся результаты исследований *in vitro*, доказывающих способность гефитиниба незначительно ингибировать фермент CYP2D6 [237], а также ссылки на клиническое исследование, показывающее, что данное действие гефитиниба приводит к незначительному (на 35 %) повышению концентрации метопролола (субстрата CYP2D6) при совместном назначении препаратов [238].

Помимо CYP2D6, в инструкции отображена роль и другого изофермента цитохрома P450 — CYP3A4, участвующего в метаболизме гефитиниба. Подробно описано взаимодействие препарата с индукторами и ингибиторами CYP3A4, даны рекомендации по корректировке дозы гефитиниба при его совместном применении с сильными индукторами CYP3A4 [235].

В инструкции к препарату Iressa, одобренной ЕМА, в разделе «Способ применения и дозы» (“Posology and method of administration”) отдельным пунктом вынесена информация о лицах со сниженной активностью фермента CYP2D6. Отмечено, что у пациентов с установленным генотипом слабых метаболизаторов особая корректировка дозы не рекомендована, однако таких пациентов следует тщательно контролировать на предмет развития побочных проявлений [239].

Как и в инструкции FDA, в инструкции ЕМА подробно описано, что вещества, являющиеся индукторами активности CYP3A4, могут привести к ускорению метаболизма и снижению концентрации гефитиниба в плазме и, как следствие, к снижению эффективности гефитиниба. И наоборот, ингибиторы CYP3A4 могут снижать клиренс гефитиниба и повышать его концентрацию в плазме крови, что в связи с дозозависимой токсичностью имеет клиническое значение. Подчеркивается

также, что в такой ситуации у пациентов с пониженной активностью CYP2D6 увеличение концентрации гефитиниба в крови может быть более выражено [239].

В инструкции ЕМА, также как и в руководстве, утвержденном FDA, описаны исследования, показавшие ингибирующее воздействие гефитиниба на активность фермента CYP2D6 [237], а также увеличение концентрации субстрата CYP2D6, метопролола, при его совместном назначении с гефитинибом [238]. Подчеркнуто, что этот эффект гефитиниба может модифицировать биологические проявления препаратов-субстратов CYP2D6 с узким терапевтическим окном, а значит, при использовании таких препаратов в сочетании с гефитинибом следует рассмотреть возможность модификации их дозы [239].

По результатам поиска в информационной системе ГРЛС найдена информация по 12 препаратам гефитиниба, зарегистрированным в РФ [240–251]. К 11 из них были доступны инструкции по медицинскому применению, и для одного препарата был доступен так называемый листок-вкладыш [240–244, 246–251], содержащий информацию для пациентов [245]. Во всех инструкциях по медицинскому применению, включая инструкцию к оригинальному препарату Иресса, описаны последствия совместного назначения гефитиниба с индукторами и ингибиторами CYP3A4. Однако в качестве изофермента, участвующего в метаболизме гефитиниба, указан только CYP3A4, и совершенно отсутствует информация о важной роли CYP2D6 в превращении гефитиниба до активного метаболита О-десметил-гефитиниба. Не описаны и особенности метаболизма у людей с пониженной активностью изофермента CYP2D6, в связи с чем такие пациенты нуждаются в более тщательном мониторинге побочных проявлений. То есть, как и в случае с меркаптопурином, в отличие от FDA и ЕМА, в инструкциях ГРЛС, включая и оригинальный препарат, важнейшая клинически значимая фармакогенетическая информация отсутствует.

В 10 из 11 инструкциях ГРЛС содержится лишь информация о способности гефитиниба ингибировать активность фермента CYP2D6, а также о незначительном повышении

(до 35 %) концентрации бета-блокатора метопролола при совместном назначении с гефитинибом [240–244, 246–250]. В инструкции к препарату Гефитиниб-натив и вовсе отсутствует упоминание изофермента CYP2D6 [251].

Интересно, что для препарата Гетинекс в разделе «Инструкция» на сайте ГРЛС открывается файл с листком-вкладышем к препарату, а не с инструкцией по медицинскому применению [245]. В действительности в ЕМА и FDA это два разных документа. Первый предназначен для врача, второй — для пациента. Однако в РФ должен быть один документ — инструкция по медицинскому применению. Осмелимся предположить, что Минздрав при регистрации препарата не заметил этой ошибки.

Тем не менее именно для препарата Гетинекс имеется наиболее полная информация о фармакогенетике гефитиниба. В листке-вкладыше отмечено, что в метаболизме гефитиниба участвует не только изофермент CYP3A4, но и CYP2D6. В разделе «Особые указания и меры предосторожности» представлена информация о том, что у отдельных пациентов, являющихся медленными метаболиторами по активности фермента CYP2D6, терапия мощным ингибитором CYP3A4 может привести к повышению концентрации гефитиниба в плазме крови. Подчеркнута необходимость уже с самого начала лечения ингибиторами CYP3A4 тщательного мониторинга возникновения нежелательных побочных реакций у пациентов, принимающих гефитиниб [245].

Рекомендовано также избегать совместного применения гефитиниба с препаратами, индуцирующими CYP3A4, в связи с их способностью усиливать метаболизм гефитиниба, уменьшать его концентрацию в крови и тем самым понижать эффективность лечения препаратом [245].

Как и в случае FDA и ЕМА, в инструкции по применению препарата Гетинекс упоминается и об увеличении концентрации метопролола при его совместном применении с гефитинибом, а также о возможной необходимости корректировки дозы этого бета-блокатора, который является субстратом CYP2D6 [245].

Таким образом, в этой главе обзора проанализированы инструкции к применению 12 противоопухолевых препаратов,

для которых выше мы суммировали данные международных консорциумов по фармакогенетике об ассоциации активности лекарственных препаратов с полиморфизмом определенных генов. Проведено сравнение инструкций к препаратам, зарегистрированным в РФ (ГРЛС), США (FDA) и Евросоюзе (EMA). Продемонстрированы принципиальные различия в информационной наполненности инструкций разных организаций, в том числе часто встречающееся представление в инструкциях ГРЛС сокращенной, недостаточно точной информации о фармакогенетических клинически важных характеристиках противоопухолевых препаратов или ее полное игнорирование.

В следующей главе мы суммируем и еще раз проанализируем некоторые важные, клинически значимые «болевы́е точки» некорректного составления инструкций к применению противоопухолевых препаратов.

Заключение. «Болевы́е точки» некорректного составления инструкций по применению противоопухолевых препаратов

Первое, что необходимо отметить, — это отсутствие гармонизации между инструкциями дженериков и оригинальных препаратов в ГРЛС. В инструкциях к дженерикам может отсутствовать информация о связи полиморфизмов генов с активностью и токсичностью препаратов, в то время как в инструкциях к оригинальному препарату этому разделу уделено достаточно внимания. Также встречались случаи, когда информация передана некорректно. Например, в инструкции по применению оригинального препарата капецитабина Кселода одно из противопоказаний к применению — «полный дефицит DPD», а почти в половине инструкций для дженериков этого препарата использована неправильная формулировка — «без уточнения степени дефицита DPD». Неточность небезобидная.

Во-вторых, даже в инструкциях к оригинальным препаратам не вся информация, содержащаяся в исходном тексте, переводится на русский язык, и есть случаи, когда информация о фармакогенетике отсутствует. Так, инструкция к ориги-

нальному препарату меркаптопурина Пури-Нетол практически не содержит информации о роли полиморфизмов генов *TPMP* и *NUDT15* в метаболизме меркаптопурина, и тем более нет информации о корректировке доз в зависимости от генотипа. При этом в инструкциях, зарегистрированных как FDA, так и ЕМА, данной информации посвящены отдельные разделы, в том числе с рекомендациями по выбору оптимальной дозировки препарата.

В-третьих, выявлены различия не только между инструкциями ГРЛС и FDA и ЕМА, но и между последними. Например, в инструкции FDA по применению цисплатина есть информация о том, что у пациентов с определенным полиморфизмом гена *TPMT* может быть повышен риск ототоксичности. В то же время рабочая группа по фармаконадзору (PhVWP) Европейского агентства лекарственных средств пришла к выводу, что нет достаточных оснований для включения данной информации в инструкции по применению цисплатина.

Таким образом, важный вывод из проведенного сравнения заключается в том, что на сегодняшний день в мире нет полного консенсуса по проведению фармакогенетического тестирования того или иного гена для прогнозирования активности всех 12 изученных противоопухолевых препаратов. Но это дело времени, так как фармакогенетика — это развивающееся направление противоопухолевой терапии. Непростительной остается небрежность, с которой составляются инструкции к применению противоопухолевых лекарств и игнорирование уже имеющих безусловно доказанных фактов.

Далее на основании проанализированных нами данных, а также данных Базы знаний по фармакогеномике (PharmGKB) мы составили таблицу 10, которая объединяет информацию об уровне рекомендаций по тестированию на наличие мутаций в генах, ассоциированных с биологическими эффектами 12 проанализированных противоопухолевых препаратов.

PharmGKB — это база знаний, курируемая экспертами, в которой собирается и распространяется информация о взаимодействии препаратов и генома человека. Веб-сайт <https://www.pharmgkb.org/> [252] является общедоступным

и поддерживает исследователей и клиницистов в интерпретации полиморфизмов генов человека в отношении их влияния на активность лекарственных препаратов.

Одно из направлений деятельности PharmGKB — это аннотирование руководств по использованию лекарственных препаратов, содержащих фармакогенетическую информацию, и интерпретация уровня рекомендации по проведению фармакогенетического тестирования. На основании полученных данных PharmGKB выделяет четыре уровня значимости (PGxLevel), которые каталогизируют информацию из инструкций.

1. **Testing required** (перевод: «Тестирование необходимо»). В инструкции к препарату указано или подразумевается, что перед применением этого препарата **необходимо провести** какое-либо тестирование на гены, белки или хромосомы, включая генетическое тестирование, функциональные анализы белков, цитогенетические исследования и т. д.

2. **Testing recommended** (перевод: «Тестирование рекомендовано»). В инструкции к препарату указано или подразумевается, что перед применением этого препарата **рекомендуется** провести какое-либо тестирование на гены, белки или хромосомы, включая генетическое тестирование, функциональные анализы белков, цитогенетические исследования и т. д.

3. **Actionable PGx** (перевод: «Дающий основания для проведения»). Инструкция к препарату может содержать информацию об изменениях эффективности, дозировки, метаболизма или токсичности из-за генных/белковых/хромосомных мутаций или фенотипов (например, «слабые метаболизаторы»). Или в инструкции может быть указано противопоказание к использованию препарата у конкретной подгруппы пациентов с определенными мутациями/генотипами/фенотипами. Однако инструкция **не содержит требований или рекомендаций** к проведению тестирования генов, белков или хромосом.

4. **Informative PGx** (перевод: «Носящий информативный характер»). Инструкция по применению препарата содержит информацию о том, что конкретные варианты гена/белка/хромосомы или фенотипы метаболизатора не влияют на эффективность, дозировку, метаболизм или токсичность лекар-

ства. Или в руководстве указано, что конкретные варианты или фенотипы влияют на эффективность, дозировку, метаболизм или токсичность лекарственного средства, однако этот эффект **не является клинически значимым**.

Таким образом, в PharmGKB проаннотированы инструкции к лекарственным препаратам, которые зарегистрированы в пяти государственных органах контроля и надзора за лекарственными препаратами: Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, США), Европейское агентство лекарственных средств (ЕМА, Евросоюз), Швейцарское агентство по вопросам терапевтической продукции (Swissmedic), Министерство здравоохранения Канады (Health Canada/Santé Canada — HCSC) и Агентство по контролю за лекарственным препаратами и медицинским оборудованием, расположенное в Японии (PMDA). Однако в PharmGKB отсутствует информация об инструкциях, зарегистрированных Государственным реестром лекарственных средств для медицинского применения (ГРЛС, Россия).

Мы, в свою очередь, самостоятельно проаннотировали наиболее полные и корректно составленные инструкции по применению лекарственных препаратов, зарегистрированных на территории РФ, в соответствии с представленными четырьмя уровнями PGxLevel.

Результаты проведенного анализа представлены в табл. 10. Важно отметить, что не все препараты, для которых доступна фармакогенетическая информация, проаннотированы на сайте PharmGKB. Так, например, для препарата тегафур, несмотря на то, что препарат зарегистрирован в ЕМА, нет информации на сайте PharmGKB. Возможной причиной этого является то, что данный препарат не зарегистрирован FDA, а база знаний PharmGKB организована и поддерживается одним из основных агентств правительства США — National Institutes of Health (NIH). Таким образом, возможно, что база знаний PharmGKB аннотирует только препараты, зарегистрированные на территории США.

На сегодняшний день большинству препаратов из изученного списка присвоен уровень Actionable PGx, то есть имеются данные, доказывающие связь между полиморфизмами

определенных генов и активностью препарата, однако рекомендаций для проведения фармакогенетического исследования перед началом терапии данным препаратом пока нет. Тем не менее присвоение препарату этого уровня значимости очень важно, так как побуждает клинициста быть крайне внимательным к разного рода его токсическим проявлениям, а в случае их манифестации иметь какой-то ориентир при выборе дальнейшей тактики ведения больного, иметь в виду необходимость строгого контроля комбинации с другими лекарствами сопутствующей терапии и т. д.

Только для одной пары *TPMT* + цисплатин в FDA присвоен уровень Informative PGx, в то время как в инструкциях, зарегистрированных на территории других стран, нет упоминания о данной взаимосвязи. Подчеркнем, что это не единственный пример пары ген — препарат, для которой есть информация в инструкции одной страны, но нет в другой. Так, паре *UGT1A1* + нилотиниб в FDA и HCSC присвоен уровень Actionable PGx, в то время как в инструкциях по применению нилотиниба ЕМА и ГРЛС отсутствуют сведения о ферменте *UGT1A1*.

Возвращаясь к подробному анализу уровня Actionable PGx, стоит отметить, что, несмотря на отсутствие требований к тестированию, для некоторых препаратов уже разработаны рекомендации по модификации дозировок препарата при наличии негативных полиморфизмов генов, кодирующих белки, ответственные за активность лекарственного препарата. Так, например, паре *UGT1A1* + иринотекан практически во всех государственных органах контроля и надзора за лекарственными препаратами присвоен уровень Actionable PGx (кроме PDMA, где уровень составил Testing recommended). При этом, как обсуждалось выше, в FDA и ЕМА разработаны рекомендации по снижению дозы препарата для пациентов, гомозиготных по аллелю *UGT1A1**28.

В связи с капецитабином важно рассмотреть и пару *DPYD* + фторурацил, поскольку капецитабин является пролекарством 5-фторурацила. В то время как в инструкции, зарегистрированной Swissmedic, капецитабину присвоен уровень Actionable PGx, в инструкции к фторурацилу — Testing

required, что означает необходимость проведения тестирования функциональной активности фермента DPD перед применением этого препарата. В остальных же государственных органах контроля и надзора за лекарственными препаратами уровень достиг только Actionable PGx. В том числе и в ГРЛС, несмотря на то, что пара *DPYD* + капецитабин рекомендована к проведению тестирования, паре *DPYD* + фторурацил присвоен только уровень Actionable PGx.

Кроме того, при анализе пары *DPYD* + тегафур, препарат которой также является пролекарством 5-фторурацила, оказалось, что в ЕМА, как и для капецитабина, рекомендуется проведение тестирования (Testing recommended). При этом в ГРЛС, наоборот, как и в случае с инструкцией к 5-фторурацилу, уровень по PharmGKB достиг только Actionable PGx.

Приведенные примеры доказывают, что на сегодняшний день еще не существует целостной картины не только в мире, но даже и в отдельном государственном органе контроля и надзора за лекарственными препаратами. Более того, стоит заметить, что в ГРЛС пока не организована система контроля над обновлением информации о фармакогенетике. В то же время в других странах уже созданы группы, следящие за своевременным обновлением в инструкциях информации, связанной именно с фармакогенетическим тестированием. Так, в ЕМА существует Рабочая группа по фармакогеномике (Pharmacogenomics Working Party) [207], а в FDA на постоянной основе обновляется Таблица фармакогенетических взаимосвязей (Table of Pharmacogenetic Associations) [127].

Однако есть и пары ген — препарат, для которых данные в разных государственных органах контроля и надзора за лекарственными препаратами полностью согласуются. Примерами таких пар являются *CYP2D6* + тамоксифен, *HLA-DRB1* + лапатиниб, *HLA-DQA1* + лапатиниб, *HLA-B* + пазопаниб, *CYP2D6* + gefитиниб, *UGT1A1* + пазопаниб. Иными словами, приведение в соответствие друг с другом фармакогенетических данных, включенных в инструкции по клиническому применению ряда противоопухолевых препаратов, — реально достижимая цель.

Таблица 10

Уровни значимости* (PGxLevel) рекомендаций по тестированию на наличие мутаций в генах, ассоциированных с биологическими эффектами препаратами на основании классификации PharmGKB

№	Гены и препараты	Государственные органы контроля и надзора за лекарственными препаратами						
		FDA	EMA	Swissmedic	PDMA	HCSC	ГРПС	
1	<i>DPYD</i> + капецитабин	Actionable PGx	Testing recommended	Actionable PGx	Actionable PGx	Actionable PGx	Testing recommended	
2	<i>DPYD</i> + фторурацил	Actionable PGx	–	Testing required	Actionable PGx	Actionable PGx	Actionable PGx	
3	<i>TPMT</i> + цисплатин	Informative PGx	нет упоминаний	нет упоминаний	нет упоминаний	нет упоминаний	нет упоминаний	
4	<i>TPMT</i> + меркаптопурин	Testing recommended	Actionable PGx	Actionable PGx	–	Actionable PGx	Actionable PGx	
5	<i>TPMT</i> + тиогуанин	Testing recommended	–	Actionable PGx	–	Actionable PGx	нет регистрации	
6	<i>NUDT15</i> + меркаптопурин	Testing recommended	Actionable PGx	Actionable PGx	–	–	нет упоминаний	
7	<i>NUDT15</i> + тиогуанин	Testing recommended	–	–	–	–	нет регистрации	
8	<i>CYP2D6</i> + тамоксифен	Actionable PGx	–	Actionable PGx	–	Actionable PGx	Actionable PGx	
9	<i>UGT1A1</i> + иринотекан	Actionable PGx	Actionable PGx	Actionable PGx	Testing recommended	Actionable PGx	Actionable PGx	
10	<i>HLA-DRB1</i> + лапатиниб	Actionable PGx	Actionable PGx	Actionable PGx	Actionable PGx	Actionable PGx	Actionable PGx	

Продолжение табл. 10

№	Гены и препараты	Государственные органы контроля и надзора за лекарственными препаратами					
		FDA	EMA	Swissmedic	PDMA	HCSC	ГРЛС
11	<i>HLA-DQA1</i> + лапатиниб	Actionable PGx	Actionable PGx	Actionable PGx	Actionable PGx	Actionable PGx	Actionable PGx
12	<i>UGT1A1</i> + нилотиниб	Actionable PGx	нет упоминаний	—	—	Actionable PGx	нет упоминаний
13	<i>UGT1A1</i> + пазопаниб	Actionable PGx	Actionable PGx	—	—	—	Actionable PGx
14	<i>HLA-B</i> + пазопаниб	Actionable PGx	Actionable PGx	Actionable PGx	—	—	Actionable PGx
15	<i>CYP2D6</i> + гефитиниб	Actionable PGx	Actionable PGx	Actionable PGx	Actionable PGx	—	Actionable PGx
16	<i>DPYD</i> + тегафур	нет регистрации	Testing recommended	—	—	—	Actionable PGx

«—» — не удалось найти подходящей информации в доступных источниках.

* Уровни значимости (PGxLevel):

Testing required — «Тестирование необходимо»: в инструкции к препарату указано или подразумевается, что перед применением этого препарата необходимо провести какое-либо тестирование на гены, белки или хромосомы, включая генетическое тестирование, функциональные анализы белков, цитогенетические исследования и т. д.

Testing recommended — «Тестирование рекомендуется»: в инструкции к препарату указано или подразумевается, что перед применением этого препарата рекомендуется провести какое-либо тестирование на гены, белки или хромосомы, включая генетическое тестирование, функциональные анализы белков, цитогенетические исследования и т. д.

Окончание табл. 10

Asfioable PСх — «Дающий основания для проведения»: инструкция к препарату может содержать информацию об изменении эффективности, дозировки, метаболизма или токсичности из-за генных/белковых/хромосомных мутаций или фенотипов. Или в инструкции может быть указано противопоказание к применению препарата у конкретной подгруппы пациентов с определенными мутациями/генотипами/фенотипами. Инструкция не содержит требований или рекомендаций о проведении тестирования генов, белков или хромосом.

Infoptative PСх — «Носящий информативный характер»: инструкция по применению препарата содержит информацию о том, что конкретные варианты гена/белка/хромосомы или фенотипы метаболизатора не влияют на эффективность, дозировку, метаболизм или токсичность лекарства. Или указано, что конкретные варианты или фенотипы влияют на эффективность, дозировку, метаболизм или токсичность лекарственного средства, однако этот эффект не является клинически значимым.

Важно отметить, что из-за отсутствия точной формулировки в ГРЛС сложно аннотировать пару *UGT1A1* + пазопаниб, поскольку в инструкции есть информация о том, что у пациентов с синдромом Жильбера может возникать непрямая гипербилирубинемия легкой степени, но в то же время нет упоминаний о полиморфизмах гена, кодирующего *UGT1A1*. Однако известно, что генотип *UGT1A1**28/*28 лежит в основе генетической предрасположенности к синдрому Жильбера. И именно этот генотип ассоциирован с увеличением частоты развития гипербилирубинемии по сравнению с генотипами *UGT1A1**6/*6 и *UGT1A1**6/*28 [117]. Поэтому, соотнеся эти два фактора, мы присвоили пазопанибу уровень Actionable PGx.

Таким образом, проанализировав инструкции по клиническому применению 12 противоопухолевых препаратов, размещенных в государственных органах контроля и надзора за лекарственными препаратами, мы выделили 16 пар ген — препарат, в которых полиморфизм гена может влиять на активность препарата.

Это позволило нам впервые присвоить уровни клинической значимости (PGxLevel) изученным парам, исходя из инструкций, размещенных на сайте ГРЛС. В итоге оказалось, что только одной паре ген — препарат (*DPYD* + капецитабин) возможно присвоить уровень Testing recommended («Тестирование рекомендовано»), 10 парам — Actionable PGx («Давящий основания для проведения»). Для 3 пар ген — препарат (*DPYD* + капецитабин) нет упоминания о том или ином гене и его полиморфизме в инструкции к препарату, и, наконец, один препарат (тиогуанин) не зарегистрирован на территории РФ. В целом согласование полученных данных с инструкциями, зарегистрированными государственными органами контроля и надзора за лекарственными препаратами в других странах, нельзя признать удовлетворительным, так как каждый случай дискордантности — это возможная клиническая ситуация. Самое большое недоумение, безусловно, вызывает отсутствие упоминания про полиморфизм гена *NUDT15* в инструкции по клиническому применению меркаптопурина при том, что пара *NUDT15* + меркаптопурин в других странах имеет уровень не только Actionable PGx, но и более

высокий — Testing recommended («Тестирование рекомендовано»).

И главный вопрос, так и оставшийся без ответа после проведенного анализа, — почему даже в оригинальных препаратах, зарегистрированных на территории РФ, информация отличается от имеющейся в ЕМА и FDA, причем в сторону ее неполного изложения или игнорирования? По нашему мнению, назрела острая необходимость создания в Министерстве здравоохранения группы специалистов, которые займутся не только гармонизацией инструкций оригинального препарата и его дженериков, но и проверкой инструкции оригинального препарата на соответствие инструкциям, зарегистрированным в ЕМА, FDA и в государственных органах контроля и надзора за лекарственными препаратами других стран.

Фармакогенетическая информация о противоопухолевых препаратах должна быть суммирована по аналогии с представленной нами таблицей 10, постоянно обновляться и стать доступной практикующим врачам, независимо от того, какой уровень значимости этих данных присвоен для того или иного препарата.

Представляется неотложным и важным облегчить доступ практикующих врачей к открытым материалам и рекомендациям российских и зарубежных государственных органов контроля и надзора за лекарственными препаратами, например, включив во все инструкции электронные адреса информации для каждого фармакогенетически изученного противоопухолевого препарата в соответствующую инструкцию. Это легко реализуемый путь, который позволит Российской Федерации встать в один ряд с зарубежными клиниками и активно включиться в развитие важнейшего раздела фармакогенетических исследований — лекарственной терапии опухолей.

Наконец, еще одной легко устранимой причиной игнорирования рутинного фармакогенетического тестирования, даже при наличии рекомендаций в утвержденных Минздравом РФ инструкциях ГРЛС, является тот факт, что фармакогенетическое тестирование противоопухолевых препаратов в Российской Федерации до сих пор не входит в перечень процедур обязательного медицинского страхования.

Список литературы к главе 2

1. *Walko C. M., Lindley C.* Capecitabine: a review // *Clin. Ther.* 2005. Vol. 27. No. 1. P. 23–44.
2. *Mikhail S. E., Sun J. F., Marshall J. L.* Safety of capecitabine: a review // *Expert Opin. Drug Saf.* 2010. Vol. 9. No. 5. P. 831–841.
3. *Lévy E., Piedbois P., Buyse M.* et al. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors // *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16. No. 11. P. 3537–3541.
4. *Cassidy J., Dirix L., Bissett D.* et al. A Phase I study of capecitabine in combination with oral leucovorin in patients with intractable solid tumors // *Clin. cancer Res. an Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 1998. Vol. 4. No. 11. P. 2755–2761.
5. *Wei X., Elizondo G., Sapone A.* et al. Characterization of the human dihydropyrimidine dehydrogenase gene // *Genomics.* 1998. Vol. 51. No. 3. P. 391–400.
6. *Diasio R. B., Beavers T. L., Carpenter J. T.* Familial deficiency of dihydropyrimidine dehydrogenase. Biochemical basis for familial pyrimidinemia and severe 5-fluorouracil-induced toxicity // *J. Clin. Invest.* 1988. Vol. 81. No. 1. P. 47–51.
7. *Boisdron-Celle M., Remaud G., Traore S.* et al. 5-Fluorouracil-related severe toxicity: a comparison of different methods for the pretherapeutic detection of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency // *Cancer Lett.* 2007. Vol. 249. No. 2. P. 271–282.
8. *Amstutz U., Henricks L. M., Offer S. M.* et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2018. Vol. 103. No. 2. P. 210–216.
9. *Deenen M. J., Meulendijks D., Cats A.* et al. Upfront Genotyping of *DPYD*2A* to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis // *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34. No. 3. P. 227–234.
10. *Deenen M. J., Tol J., Burylo A. M.* et al. Relationship between single nucleotide polymorphisms and haplotypes in *DPYD* and toxicity and efficacy of capecitabine in advanced colorectal cancer // *Clin. cancer Res. an Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2011. Vol. 17. No. 10. P. 3455–3468.

11. Lunenburg C. A., van Staveren M. C., Gelderblom H. et al. Evaluation of clinical implementation of prospective *DPYD* genotyping in 5-fluorouracil- or capecitabine-treated patients // *Pharmacogenomics*. 2016. Vol. 17. No. 7. P. 721–729.
12. Karran P., Attard N. Thiopurines in current medical practice: molecular mechanisms and contributions to therapy-related cancer // *Nat. Rev. Cancer*. 2008. Vol. 8. No. 1. P. 24–36.
13. Simsek M., Deben D. S., Horjus C. S. et al. Sustained effectiveness, safety and therapeutic drug monitoring of tioguanine in a cohort of 274 IBD patients intolerant for conventional therapies // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2019. Vol. 50. No. 1. P. 54–65.
14. Bayoumy A. B., Simsek M., Seinen M. L. et al. The continuous re-discovery and the benefit-risk ratio of thioguanine, a comprehensive review // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2020. Vol. 16. No. 2. P. 111–123.
15. Evans W. E. Pharmacogenetics of thiopurine S-methyltransferase and thiopurine therapy // *Ther. Drug Monit.* 2004. Vol. 26. No. 2. P. 186–191.
16. Hosni-Ahmed A., Barnes J. D., Wan J. et al. Thiopurine methyltransferase predicts the extent of cytotoxicity and DNA damage in astroglial cells after thioguanine exposure // *PLoS One*. 2011. Vol. 6. No. 12. P. e29163.
17. Relling M. V., Hancock M. L., Rivera G. K. et al. Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus // *J. Natl. Cancer Inst.* 1999. Vol. 91. No. 23. P. 2001–2008.
18. Nygaard U., Toft N., Schmiegelow K. Methylated metabolites of 6-mercaptopurine are associated with hepatotoxicity // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 75. No. 4. P. 274–281.
19. Evans W. E., Hon Y. Y., Bomgaars L. et al. Preponderance of thiopurine S-methyltransferase deficiency and heterozygosity among patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine // *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19. No. 8. P. 2293–2301.
20. Stocco G., Cheok M. H., Crews K. R. et al. Genetic polymorphism of inosine triphosphate pyrophosphatase is a determinant of mercaptopurine metabolism and toxicity during treatment for acute lymphoblastic leukemia // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 85. No. 2. P. 164–172.
21. Higgs J. E., Payne K., Roberts C. et al. Are patients with intermediate *TPMT* activity at increased risk of myelosuppression when tak-

- ing thiopurine medications? // *Pharmacogenomics*. 2010. Vol. 11. No. 2. P. 177–188.
22. *Lennard L., Lilleyman J. S.* Individualizing therapy with 6-mercaptopurine and 6-thioguanine related to the thiopurine methyltransferase genetic polymorphism // *Ther. Drug Monit.* 1996. Vol. 18. No. 4. P. 328–334.
 23. *Moriyama T., Nishii R., Perez-Andreu V.* et al. *NUDT15* polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity // *Nat. Genet.* 2016. Vol. 48. No. 4. P. 367–373.
 24. *Yang S. K., Hong M., Baek J.* et al. A common missense variant in *NUDT15* confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia // *Nat. Genet.* 2014. Vol. 46. No. 9. P. 1017–1020.
 25. *Yang J. J., Landier W., Yang W.* et al. Inherited *NUDT15* variant is a genetic determinant of mercaptopurine intolerance in children with acute lymphoblastic leukemia // *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. No. 11. P. 1235–1242.
 26. *Relling M. V., Schwab M., Whirl-Carrillo M.* et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on *TPMT* and *NUDT15* Genotypes: 2018 Update // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019. Vol. 105. No. 5. P. 1095–1105.
 27. *Zhang J. P., Guan Y. Y., Wu J. H.* et al. Phenotyping and genotyping study of thiopurine S-methyltransferase in healthy Chinese children: a comparison of Han and Yao ethnic groups // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004. Vol. 58. No. 2. P. 163–168.
 28. *Gearry R. B., Barclay M. L.* Azathioprine and 6-mercaptopurine pharmacogenetics and metabolite monitoring in inflammatory bowel disease // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005. Vol. 20. No. 8. P. 1149–1157.
 29. *Lee K. M., Kim Y. S., Seo G. S.* et al. Use of Thiopurines in Inflammatory Bowel Disease: A Consensus Statement by the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases (KASID) // *Intest. Res.* 2015. Vol. 13. No. 3. P. 193–207.
 30. *Zhang A. L., Yang J., Wang H.* et al. Association of *NUDT15* c.415C>T allele and thiopurine-induced leukocytopenia in Asians: a systematic review and meta-analysis // *Ir. J. Med. Sci.* 2018. Vol. 187. No. 1. P. 145–153.
 31. *Jordan V. C.* Tamoxifen: catalyst for the change to targeted therapy // *Eur. J. Cancer.* 2008. Vol. 44. No. 1. P. 30–38.

32. *Jordan V. C., Collins M. M., Rowsby L.* et al. A monohydroxylated metabolite of tamoxifen with potent antioestrogenic activity // *J. Endocrinol.* 1977. Vol. 75. No. 2. P. 305–316.
33. *Johnson M. D., Zuo H., Lee K. H.* et al. Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen // *Breast Cancer Res. Treat. Netherlands.* 2004. Vol. 85. No. 2. P. 151–159.
34. *Lim Y. C., Desta Z., Flockhart D. A.* et al. Endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyl-tamoxifen) has anti-estrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxy-tamoxifen // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2005. Vol. 55. No. 5. P. 471–478.
35. *Schroth W., Winter S., Mürdter T.* et al. Improved Prediction of Endoxifen Metabolism by *CYP2D6* Genotype in Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen // *Front. Pharmacol.* 2017. Vol. 8. P. 582.
36. *Goetz M. P., Sangkuhl K., Guchelaar H. J.* et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for *CYP2D6* and Tamoxifen Therapy // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2018. Vol. 103. No. 5. P. 770–777.
37. *Cronin-Fenton D. P., Damkier P.* Tamoxifen and *CYP2D6*: A Controversy in Pharmacogenetics // *Adv. Pharmacol.* 2018. Vol. 83. P. 65–91.
38. *Goetz M. P., Rae J. M., Suman V. J.* et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes // *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. No. 36. P. 9312–9318.
39. *Schroth W., Antoniadou L., Fritz P.* et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient *CYP2D6* and *CYP2C19* genotypes // *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. No. 33. P. 5187–5193.
40. *Schroth W., Goetz M. P., Hamann U.* et al. Association between *CYP2D6* polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen // *JAMA.* 2009. Vol. 302. No. 13. P. 1429–1436.
41. *Rae J. M., Drury S., Hayes D. F.* et al. *CYP2D6* and *UGT2B7* genotype and risk of recurrence in tamoxifen-treated breast cancer patients // *J. Natl. Cancer Inst.* 2012. Vol. 104. No. 6. P. 452–460.
42. *Regan M. M., Leyland-Jones B., Bouzyk M.* et al. *CYP2D6* genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with en-

- ocrine-responsive breast cancer: the breast international group 1–98 trial // *J. Natl. Cancer Inst.* 2012. Vol. 104. No. 6. P. 441–451.
43. *Goetz M. P., Suman V. J., Hoskin T. L.* et al. *CYP2D6* metabolism and patient outcome in the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial (ABCSCG) 8 // *Clin. cancer Res. an Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2013. Vol. 19. № 2. P. 500–507.
 44. *Madlensky L., Natarajan L., Tchu S.* et al. Tamoxifen metabolite concentrations, *CYP2D6* genotype, and breast cancer outcomes // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 89. No. 5. P. 718–725.
 45. *Rangel L. B., Taraba J. L., Frei C. R.* et al. Pharmacogenomic diversity of tamoxifen metabolites and estrogen receptor genes in Hispanics and non-Hispanic whites with breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* 2014. Vol. 148. No. 3. P. 571–580.
 46. *Hennig E. E., Piatkowska M., Karczmarski J.* et al. Limited predictive value of achieving beneficial plasma (Z)-endoxifen threshold level by *CYP2D6* genotyping in tamoxifen-treated Polish women with breast cancer // *BMC Cancer.* 2015. Vol. 15. P. 570.
 47. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials // *Lancet.* 2015. Vol. 386. No. 10001. P. 1341–1352.
 48. *Pagani O., Regan M. M., Walley B. A.* et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. No. 2. P. 107–118.
 49. *Hertz D. L., Deal A., Ibrahim J. G.* et al. Tamoxifen Dose Escalation in Patients With Diminished *CYP2D6* Activity Normalizes Endoxifen Concentrations Without Increasing Toxicity // *Oncologist.* 2016. Vol. 21. No. 7. P. 795–803.
 50. *Stintzing S., Modest D. P., Rossius L.* et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial // *Lancet. Oncol.* 2016. Vol. 17. No. 10. P. 1426–1434.
 51. *Noda K., Nishiwaki Y., Kawahara M.* et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. No. 2. P. 85–91.
 52. *Boku N., Yamamoto S., Fukuda H.* et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study // *Lancet. Oncol.* 2009. Vol. 10. No. 11. P. 1063–1069.

53. *Sugiyama T., Okamoto A., Enomoto T.* et al. Randomized Phase III Trial of Irinotecan Plus Cisplatin Compared With Paclitaxel Plus Carboplatin As First-Line Chemotherapy for Ovarian Clear Cell Carcinoma: JGOG3017/GCIG Trial // *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34. No. 24. P. 2881–2887.
54. *Robert J., Rivory L.* Pharmacology of irinotecan // *Drugs Today (Barc).* Spain. 1998. Vol. 34. No. 9. P. 777–803.
55. *Abang A.M.* The clinical pharmacology of topoisomerase I inhibitors // *Semin. Hematol.* 1998. Vol. 35. No. 3 Suppl. 4. P. 13–21.
56. *Glimelius B.* Benefit-risk assessment of irinotecan in advanced colorectal cancer // *Drug Saf.* 2005. Vol. 28. No. 5. P. 417–433.
57. *Fujita K.* et al. Irinotecan, a key chemotherapeutic drug for metastatic colorectal cancer // *World J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 21. No. 43. P. 12234–12248.
58. *Iyer L., King C.D., Whittington P.F.* et al. Genetic predisposition to the metabolism of irinotecan (CPT-11). Role of uridine diphosphate glucuronosyltransferase isoform 1A1 in the glucuronidation of its active metabolite (SN-38) in human liver microsomes // *J. Clin. Invest.* 1998. Vol. 101. No. 4. P. 847–854.
59. *De Man F.M., Goey A.K.L., van Schaik R.H.N.* et al. Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics // *Clin. Pharmacokinet.* 2018. Vol. 57. No. 10. P. 1229–1254.
60. *Wang Y., Shen L., Xu N.* et al. *UGT1A1* predicts outcome in colorectal cancer treated with irinotecan and fluorouracil // *World J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 18. No. 45. P. 6635–6644.
61. *Iyer L., Hall D., Das S.* et al. Phenotype-genotype correlation of in vitro SN-38 (active metabolite of irinotecan) and bilirubin glucuronidation in human liver tissue with *UGT1A1* promoter polymorphism // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999. Vol. 65. No. 5. P. 576–582.
62. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: can *UGT1A1* genotyping reduce morbidity and mortality in patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan? // *Genet. Med.* 2009. Vol. 11. No. 1. P. 15–20.
63. *Swen J.J., Nijenhuis M., de Boer A.* et al. Pharmacogenetics: from bench to byte – an update of guidelines // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 89. No. 5. P. 662–673.
64. *Quaranta S., Thomas F.* Pharmacogenetics of anti-cancer drugs: State of the art and implementation – recommendations of the

- French National Network of Pharmacogenetics // *Therapie*. 2017. Vol. 72. No. 2. P. 205–215.
65. *Etienne-Grimaldi M. C., Boyer J. C., Thomas F.* et al. *UGT1A1* genotype and irinotecan therapy: general review and implementation in routine practice // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2015. Vol. 29. No. 3. P. 219–237.
66. *Roco A., Cayún J., Contreras S.* et al. Can pharmacogenetics explain efficacy and safety of cisplatin pharmacotherapy? // *Front. Genet.* 2014. Vol. 5. P. 391.
67. *Ghosh S.* Cisplatin: The first metal based anticancer drug // *Bioorg. Chem.* 2019. Vol. 88. P. 102925.
68. *Dasari S., Tchounwou P. B.* Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action // *Eur. J. Pharmacol.* 2014. Vol. 740. P. 364–378.
69. *Astolfi L., Ghiselli S., Guaran V.* et al. Correlation of adverse effects of cisplatin administration in patients affected by solid tumours: a retrospective evaluation // *Oncol. Rep.* 2013. Vol. 29. No. 4. P. 1285–1292.
70. *Oun R., Moussa Y. E., Wheate N. J.* The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists // *Dalton Trans.* 2018. Vol. 47. No. 19. P. 6645–6653.
71. *Manohar S., Leung N.* Cisplatin nephrotoxicity: a review of the literature // *J. Nephrol.* 2018. Vol. 31. No. 1. P. 15–25.
72. *Langer T., am Zehnhoff-Dinnesen A., Radtke S.* et al. Understanding platinum-induced ototoxicity // *Trends Pharmacol. Sci.* 2013. Vol. 34. No. 8. P. 458–469.
73. *Clemens E., de Vries A. C., Pluijm S. F.* et al. Determinants of ototoxicity in 451 platinum-treated Dutch survivors of childhood cancer: A DCOG late-effects study // *Eur. J. Cancer.* 2016. Vol. 69. P. 77–85.
74. *Van As J. W., van den Berg H., van Dalen E. C.* Platinum-induced hearing loss after treatment for childhood cancer // *Cochrane database Syst. Rev.* 2016. Vol. 2016. No. 8. P. CD010181.
75. *Goldsby R. E., Liu Q., Nathan P. C.* et al. Late-occurring neurologic sequelae in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. // *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. No. 2. P. 324–331.

76. *Schacht J., Talaska A.E., Rybak L.P.* Cisplatin and aminoglycoside antibiotics: hearing loss and its prevention // *Anat. Rec.* (Hoboken). 2012. Vol. 295. No. 11. P. 1837–1850.
77. *Lanvers-Kaminsky C., Ciarimboli G.* Pharmacogenetics of drug-induced ototoxicity caused by aminoglycosides and cisplatin // *Pharmacogenomics*. 2017. Vol. 18. No. 18. P. 1683–1695.
78. *Riedemann L., Lanvers C., Deuster D.* et al. Megalin genetic polymorphisms and individual sensitivity to the ototoxic effect of cisplatin // *Pharmacogenomics J.* 2008. Vol. 8. No. 1. P. 23–28.
79. *Ciarimboli G., Deuster D., Knief A.* et al. Organic cation transporter 2 mediates cisplatin-induced oto- and nephrotoxicity and is a target for protective interventions // *Am. J. Pathol.* 2010. Vol. 176. No. 3. P. 1169–1180.
80. *Xu X., Ren H., Zhou B.* et al. Prediction of copper transport protein 1 (CTR1) genotype on severe cisplatin induced toxicity in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients // *Lung Cancer*. 2012. Vol. 77. No. 2. P. 438–442.
81. *Ross C., Katzov-Eckert H., Dubé M.P.* et al. Genetic variants in *TPMT* and *COMT* are associated with hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy // *Nat. Genet.* 2009. Vol. 41. No. 12. P. 1345–1349.
82. *Weinshilboum R.M., Otterness D.M., Szumlanski C.L.* Methylation pharmacogenetics: catechol O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase, and histamine N-methyltransferase // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1999. Vol. 39. P. 19–52.
83. *Yang J.J., Lim J.Y., Huang J.* et al. The role of inherited *TPMT* and *COMT* genetic variation in cisplatin-induced ototoxicity in children with cancer // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 94. No. 2. P. 252–259.
84. *Xu H., Robinson G.W., Huang J.* et al. Common variants in *ACYP2* influence susceptibility to cisplatin-induced hearing loss // *Nat. Genet.* 2015. Vol. 47. No. 3. P. 263–266.
85. *Vos H.I., Guchelaar H.J., Gelderblom H.* et al. Replication of a genetic variant in *ACYP2* associated with cisplatin-induced hearing loss in patients with osteosarcoma // *Pharmacogenet. Genomics*. 2016. Vol. 26. No. 5. P. 243–247.
86. *Zámečníkova A.* Novel approaches to the development of tyrosine kinase inhibitors and their role in the fight against cancer // *Expert Opin. Drug Discov.* 2014. Vol. 9. No. 1. P. 77–92.

87. Drake J. M., Lee J. K., Witte O. N. Clinical targeting of mutated and wild-type protein tyrosine kinases in cancer // *Mol. Cell. Biol.* 2014. Vol. 34. № 10. P. 1722–1732.
88. Jiao Q., Bi L., Ren Y. et al. Advances in studies of tyrosine kinase inhibitors and their acquired resistance // *Mol. Cancer.* 2018. Vol. 17. No. 1. P. 36.
89. Zhang J., Yang P. L., Gray N. S. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. // *Nat. Rev. Cancer.* 2009. Vol. 9. No. 1. P. 28–39.
90. Chen Y., Zhou D., Tang W. et al. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling to Evaluate the Systemic Exposure of Gefitinib in *CYP2D6* Ultrarapid Metabolizers and Extensive Metabolizers // *J. Clin. Pharmacol.* 2018. Vol. 58. No. 4. P. 485–493.
91. Li X., Kamenecka T. M., Cameron M. D. Bioactivation of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib: implications for pulmonary and hepatic toxicities // *Chem. Res. Toxicol.* 2009. Vol. 22. No. 10. P. 1736–1742.
92. Kumasaka R., Nakamura N., Shirato K. et al. Side effects of therapy: case 1. Nephrotic syndrome associated with gefitinib therapy // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. No. 12. P. 2504–2505.
93. Swaisland H. C., Cantarini M. V., Fuhr R., Holt A. Exploring the relationship between expression of cytochrome P450 enzymes and gefitinib pharmacokinetics // *Clin. Pharmacokinet.* Vol. 45. No. 6. P. 633–644.
94. Cohen M. H., Williams G. A., Sridhara R. et al. United States Food and Drug Administration Drug Approval summary: Gefitinib (ZD1839; Iressa) tablets // *Clin. Cancer Res.* 2004. Vol. 10. No. 4. P. 1212–1218.
95. Sachse C., Brockmüller J., Bauer S., Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences // *Am. J. Hum. Genet.* 1997. Vol. 60. No. 2. P. 284–295.
96. Forsythe B., Faulkner K. Overview of the tolerability of gefitinib (IRESSA) monotherapy: clinical experience in non-small-cell lung cancer // *Drug Saf.* 2004. Vol. 27. No. 14. P. 1081–1092.
97. Takimoto T., Kijima T., Otani Y. et al. Polymorphisms of *CYP2D6* gene and gefitinib-induced hepatotoxicity // *Clin. Lung Cancer.* 2013. Vol. 14. No. 5. P. 502–507.

98. *Scheffler M., Di Gion P., Doroshenko O.* et al. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors: focus on 4-anilinoquinazolines // *Clin. Pharmacokinet.* 2011. Vol. 50. No. 6. P. 371–403.
99. *Ryan Q.* et al. FDA drug approval summary: lapatinib in combination with capecitabine for previously treated metastatic breast cancer that overexpresses HER-2 // *Oncologist.* 2008. Vol. 13. No. 10. P. 1114–1119.
100. *Waknine Y.* FDA Approves Lapatinib/Letrozole Combination for Advanced Breast Cancer. 2010. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/716263>.
101. *Moy B., Goss P. E.* Lapatinib: current status and future directions in breast cancer // *Oncologist.* 2006. Vol. 11. No. 10. P. 1047–1057.
102. *Liao J.* et al. Lapatinib: new opportunities for management of breast cancer // *Breast cancer (Dove Med. Press).* 2010. Vol. 2. P. 79–91.
103. *MacFarlane R. J., Gelmon K. A.* Lapatinib for breast cancer: a review of the current literature // *Expert Opin. Drug Saf.* 2011. Vol. 10. No. 1. P. 109–121.
104. *Peroukides S., Makatsoris T., Koutras A.* et al. Lapatinib-induced hepatitis: a case report // *World J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 17. No. 18. P. 2349–2352.
105. *Moy B., Rappold E., Williams L.* et al. Hepatobiliary abnormalities in patients with metastatic cancer treated with lapatinib // *J. Clin. Oncol.* Wolters Kluwer. 2009. Vol. 27. No. 15_suppl. P. 1043.
106. *Spraggs C. F., Budde L. R., Briley L. P.* et al. *HLA-DQA1*02:01* is a major risk factor for lapatinib-induced hepatotoxicity in women with advanced breast cancer // *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. No. 6. P. 667–673.
107. *Andrade R. J., Lucena M. I., Alonso A.* et al. HLA class II genotype influences the type of liver injury in drug-induced idiosyncratic liver disease // *Hepatology.* 2004. Vol. 39. No. 6. P. 1603–1612.
108. *Kaplowitz N.* Idiosyncratic drug hepatotoxicity // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2005. Vol. 4. No. 6. P. 489–499.
109. *Parham L. R., Briley L. P., Li L.* et al. Comprehensive genome-wide evaluation of lapatinib-induced liver injury yields a single genetic signal centered on known risk allele *HLA-DRB1*07:01* // *Pharmacogenomics J.* 2016. Vol. 16. No. 2. P. 180–185.
110. *Phillips E. J., Mallal S. A.* Pharmacogenetics of drug hypersensitivity // *Pharmacogenomics.* 2010. Vol. 11. No. 7. P. 973–987.

111. *Kumar R., Knick V.B., Rudolph S.K.* et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation from mouse to human with pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor with potent antitumor and antiangiogenic activity // *Mol. Cancer Ther.* 2007. Vol. 6. No. 7. P. 2012–2021.
112. *Miyamoto S., Kakutani S., Sato Y.* et al. Drug review: Pazopanib // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2018. Vol. 48. No. 6. P. 503–513.
113. *Powles T., Bracarda S., Chen M.* et al. Characterisation of liver chemistry abnormalities associated with pazopanib monotherapy: a systematic review and meta-analysis of clinical trials in advanced cancer patients // *Eur. J. Cancer.* 2015. Vol. 51. No. 10. P. 1293–1302.
114. *Qosa H., Avaritt B.R., Hartman N.R.* et al. In vitro *UGT1A1* inhibition by tyrosine kinase inhibitors and association with drug-induced hyperbilirubinemia // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2018. Vol. 82. No. 5. P. 795–802.
115. *Johnson T., Xu C., Choueiri T.* et al. Genome-wide association study (GWAS) of efficacy and safety endpoints in pazopanib- or sunitinib-treated patients with renal cell carcinoma (RCC) // *J. Clin. Oncol.* Wolters Kluwer. 2014. Vol. 32. No. 15. P. 4503.
116. *Motzer R.J., Johnson T., Choueiri T.K.* et al. Hyperbilirubinemia in pazopanib- or sunitinib-treated patients in COMPARZ is associated with *UGT1A1* polymorphisms // *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2013. Vol. 24. No. 11. P. 2927–2928.
117. *Xu C.-F., Reck B.H., Xue Z.* et al. Pazopanib-induced hyperbilirubinemia is associated with Gilbert's syndrome *UGT1A1* polymorphism // *Br. J. Cancer.* 2010. Vol. 102. No. 9. P. 1371–1377.
118. *Henriksen J.N., Böttger P., Hermansen C.K.* et al. Pazopanib-Induced Liver Toxicity in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Effect of *UGT1A1* Polymorphism on Pazopanib Dose Reduction, Safety, and Patient Outcomes // *Clin. Genitourin. Cancer.* 2020. Vol. 18. No. 1. P. 62–68. P. e2.
119. *Xu C.-F.* et al. *HLA-B*57:01* Confers Susceptibility to Pazopanib-Associated Liver Injury in Patients with Cancer // *Clin. cancer Res. an Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2016. Vol. 22. No. 6. P. 1371–1377.
120. *Kantarjian H.M., Giles F., Gattermann N.* et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-posi-

- tive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance // *Blood*. 2007. Vol. 110. No. 10. P. 3540–3546.
121. *Le Coutre P., Ottmann O.G., Giles F.* et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia // *Blood*. 2008. Vol. 111. No. 4. P. 1834–1839.
 122. *Kantarjian H., Giles F., Wunderle L.* et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. No. 24. P. 2542–2551.
 123. *Larson R.A., Hochhaus A., Hughes T.P.* et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up // *Leukemia*. 2012. Vol. 26. No. 10. P. 2197–2203.
 124. *Gresse M., Kim T.D., le Coutre P.* Nilotinib // *Recent results cancer Res. Fortschritte der Krebsforsch. Prog. dans les Rech. sur le cancer*. 2018. Vol. 212. P. 69–85.
 125. *Singer J.B., Shou Y., Giles F.* et al. *UGT1A1* promoter polymorphism increases risk of nilotinib-induced hyperbilirubinemia // *Leukemia*. 2007. Vol. 21. No. 11. P. 2311–2315.
 126. *Giles F.J., Yin O.Q., Sallas W.M.* et al. Nilotinib population pharmacokinetics and exposure-response analysis in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2013. Vol. 69. No. 4. P. 813–823.
 127. U. S. Food and Drug Administration. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. URL: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling> (дата обращения: 28.07.2021).
 128. European Medicines Agency. URL: <https://www.ema.europa.eu/en> (дата обращения: 28.07.2021).
 129. Swissmedic. URL: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home.html> (дата обращения: 28.07.2021).
 130. Health Canada — Canada.ca. URL: <https://www.canada.ca/en/health-canada.html> (дата обращения: 28.07.2021).
 131. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. URL: <https://www.pmda.go.jp/english/> (дата обращения: 28.07.2021).
 132. *Otsubo Y., Asahina Y., Noguchi A.* et al. Similarities and differences between US and Japan as to pharmacogenomic biomarker

- information in drug labels // *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2012. Vol. 27. No. 1. P. 142–149.
133. *Shimazawa R., Ikeda M.* Differences in pharmacogenomic biomarker information in package inserts from the United States, the United Kingdom and Japan // *J. Clin. Pharm. Ther.* 2013. Vol. 38. No. 6. P. 468–475.
134. *Ehmann F., Caneva L., Prasad K.* et al. Pharmacogenomic information in drug labels: European Medicines Agency perspective // *Pharmacogenomics J.* 2015. Vol. 15. No. 3. P. 201–210.
135. *Jeiziner C., Suter K., Wernli U.* et al. Pharmacogenetic information in Swiss drug labels – a systematic analysis // *Pharmacogenomics J.* 2021. Vol. 21. No. 4. P. 423–434.
136. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения: 28.07.2021).
137. *Yim W. W., Yetisgen M., Harris W. P., Kwan S. W.* Natural Language Processing in Oncology: A Review // *JAMA Oncol.* 2016. Vol. 2. No. 6. P. 797–804.
138. U. S. Food and Drug Administration. Prescribing information for “XELODA”. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=020896> (дата обращения: 28.07.2021).
139. European Medicines Agency. Prescribing information for “Xeloda”. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeloda> (дата обращения: 28.07.2021).
140. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение капецитабина «Капецитовер®». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3582ee35-df68-4fbd-8363-15471d600dd5&t= (дата обращения: 28.07.2021).
141. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата капецитабина «Капецитабин Д-р Редди’с». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=577201c0-cef1-4103-834c-2eab4f66cc29&t= (дата обращения: 28.07.2021).
142. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата капецитабина «Капецитабин-ТЛ». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5e862786-4c46-402c-a5c8-17d52645e736&t= (дата обращения: 28.07.2021).

143. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата капецитабина «Тутабин®». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bcb2bdb1-57fe-4f84-a479-fad59b726e7e&t= (дата обращения: 28.07.2021).
144. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата капецитабина «Кселода®». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=09943125-d3fe-4303-b77f-7f2d1d26e2a4&t= (дата обращения: 28.07.2021).
145. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата капецитабина «Капецитабин» (ООО «Нанофарма Девелопмент»). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e6dd6a54-7dac-4fe5-9f68-dcb413fc9945&t= (дата обращения: 28.07.2021).
146. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата капецитабина «Капецитабин» (ООО «Озон Медика»). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fddd08d7-7f55-49bb-9ac7-a6454124b27d&t= (дата обращения: 28.07.2021).
147. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата капецитабина «Капецитабин» (ООО «Джодас Экспоим»). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=23be3b8b-d005-4b8f-b503-63cad2059882&t= (дата обращения: 28.07.2021).
148. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата капецитабина «Ксалвобин». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=757fda52-78b2-4f23-8dc0-f080dfic7caa&t= (дата обращения: 28.07.2021).
149. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата капецитабина «Капаметин® ФС». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6c2cf23a-2100-4a30-9716-5daf3d7fb818&t= (дата обращения: 28.07.2021).
150. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата капецитабина

- «Капецитабин» (АО «Фармасинтез-Норд»). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=76ff2bf5-4ec6-4637-ac57-454ab2dc3bc3&t= (дата обращения: 28.07.2021).
151. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата капецитабина «Капецитабин» (ЗАО «БИОКАД»). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a4aa20f6-18bf-48dd-af44-ac0083bffbef&t= (дата обращения: 28.07.2021).
152. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата капецитабина «Кабecin». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=14dff6e7-52e1-495b-979b-7677202a85e8&t= (дата обращения: 28.07.2021).
153. U. S. Food and Drug Administration. Prescribing information for “FLUOROURACIL”. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=012209> (дата обращения: 28.07.2021).
154. U. S. Food and Drug Administration. Prescribing information for “CARAC”. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=020985> (дата обращения: 28.07.2021).
155. *Cohen P. R.* Topical application of 5-fluorouracil 5 percent cream associated with severe neutropenia: discussion of a case and review of systemic reactions after topical treatment with 5-fluorouracil // *Dermatol. Online J.* 2018. Vol. 24. No. 4.
156. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата фторурацила «ФТОРУРАЦИЛ» (ООО «ИРВИН 2»). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=082974ce-aac5-4ac5-9183-b476f8475145&t= (дата обращения: 28.07.2021).
157. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата фторурацила «Фторурацил» (АО «Фармасинтез-Норд»). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=09899355-e368-48e8-af15-c20a1bfa2674&t= (дата обращения: 28.07.2021).

158. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата фторурацила «Фторурацил-ДЕКО». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b696de0b-af07-4a14-998a-cb69c83baf77&t= (дата обращения: 28.07.2021).
159. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата фторурацила «Фторурацил-РОИЦ®». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c5c34c5e-0f29-43b6-9864-b4395fa22eea&t= (дата обращения: 28.07.2021).
160. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата фторурацила «Фторурацил-Дарница». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3a1310c0-2c11-4ed6-9ff7-88f7fcc3f56&t= (дата обращения: 28.07.2021).
161. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата фторурацила «Фторурацил-ЛЭНС®». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=781b79b7-9d79-4eb1-8ee5-993742c984e3&t= (дата обращения: 28.07.2021).
162. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата фторурацила «Фторурацил-Тева». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c05407a5-5a48-444a-bf8e-95418da4f5cc&t= (дата обращения: 28.07.2021).
163. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата фторурацила «5-Фторурацил-Эбеве». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=80c70fbf-42de-40aa-98db-6aeda682786f&t= (дата обращения: 28.07.2021).
164. *Miwa M., Ura M., Nishida M.* et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue // *Eur. J. Cancer.* 1998. Vol. 34. No. 8. P. 1274–1281.
165. *Schüller J., Cassidy J., Dumont E.* et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2000. Vol. 45. No. 4. P. 291–297.

166. Hoff P.M., Cassidy J., Schmoll H.J. The evolution of fluoropyrimidine therapy: from intravenous to oral // *Oncologist*. 2001. Vol. 6. No. S4., Suppl. 4. P. 3–11.
167. European Medicines Agency. Prescribing information for “Tey-suno”. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/teysuno> (дата обращения: 28.07.2021).
168. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата тегафура «ФТОРАФУР®». URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1faa6ae4-fba1-4773-9297-6a61bf8d3af2&t= (дата обращения: 28.07.2021).
169. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата тегафура «УФТ». URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0788d256-89bb-4d99-a14b-fa1d6f5354e0&t= (дата обращения: 28.07.2021).
170. U. S. Food and Drug Administration. Prescribing information for “PURIXAN”. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=205919> (дата обращения: 28.07.2021).
171. U. S. Food and Drug Administration. Prescribing information for “TABLOID”. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=012429> (дата обращения: 28.07.2021).
172. European Medicines Agency. Prescribing information for “Xaluprine”. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xaluprine> (дата обращения: 28.07.2021).
173. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата меркаптопурина «Меркаптопурин». URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=04939058-6ecb-4b35-81f7-96c31e2868fa&t= (дата обращения: 28.07.2021).
174. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата меркаптопурина «Меркаптопурин-натив». URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c665744d-2bed-4746-8651-4164d8656522&t= (дата обращения: 28.07.2021).
175. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата меркаптопурина «Пури-Нетол». URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/>

- Grls_View_v2.aspx?routingGuid=44ad6675-26a6-461a-9ae8-6be55b2ba22a&t= (дата обращения: 28.07.2021).
176. U. S. Food and Drug Administration. Prescribing information for “Soltamox”. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021807> (дата обращения: 28.07.2021).
177. *Hwang G. S., Bhat R., Crutchley R. D., Trivedi M. V.* Impact of *CYP2D6* polymorphisms on endoxifen concentrations and breast cancer outcomes // *Pharmacogenomics J.* 2018. Vol. 18. No. 2. P. 201–208.
178. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата тамоксифена «Тамоксифен» (АО «Новосибхимфарм»). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=00b17718-6132-49a6-9aea-b2e207c63e64&t= (дата обращения: 28.07.2021).
179. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата тамоксифена «Веро-тамоксифен». URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3b21f2da-d8f7-453c-bb90-492d8e88d869&t= (дата обращения: 28.07.2021).
180. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата тамоксифена «Тамоксифен» (ООО «Озон Медика»). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3d7845b8-a06c-43de-b800-8f19aff4a74e&t= (дата обращения: 28.07.2021).
181. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата тамоксифена «Тамоксифен» («Орион Корпорейшн»). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7595497f-388e-422b-9ea1-7adea260950c&t= (дата обращения: 28.07.2021).
182. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата тамоксифена «Тамоксифен Гексал». URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6d55c879-9d2d-4361-8a34-a2ab90b9fe85&t= (дата обращения: 28.07.2021).
183. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата тамоксифена

- «Синфен». URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3433c265-c828-4afb-8da5-7ece48c4a071&t= (дата обращения: 28.07.2021).
184. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата тамоксифена «Тамоксифен» (АО «ФП „Оболенское“»). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3d7845b8-a06c-43de-b800-8f19aff4a74e&t= (дата обращения: 28.07.2021).
185. Wang X., Wang N., Zhong L. et al. Prognostic value of depression and anxiety on breast cancer recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis of 282,203 patients // *Mol. Psychiatry*. 2020. Vol. 25. No. 12. P. 3186–3197.
186. Grassi L., Nanni M. G., Rodin G. et al. The use of antidepressants in oncology: a review and practical tips for oncologists // *Ann. Oncol.* 2018. Vol. 29. No. 1. P. 101–111.
187. U. S. Food and Drug Administration. Prescribing information for “СAMPTOSAR”. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=020571> (дата обращения: 28.07.2021).
188. U. S. Food and Drug Administration. Prescribing information for “ONIVYDE”. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=207793> (дата обращения: 28.07.2021).
189. Innocenti F., Undevia S. D., Ramirez J. et al. A phase I trial of pharmacologic modulation of irinotecan with cyclosporine and phenobarbital // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 76. No. 5. P. 490–502.
190. Toffoli G., Cecchin E., Corona G. et al. The role of *UGT1A1**28 polymorphism in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. No. 19. P. 3061–3068.
191. Brandi G., Biasco G., Mirarchi M. G. et al. A phase I study of continuous hepatic arterial infusion of Irinotecan in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma // *Dig. Liver Dis.* 2011. Vol. 43. No. 12. P. 1015–1021.
192. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата иринотекана «Иринова». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?

- routingGuid=2974089e-eb06-4cd1-b9d4-4fbbad6be58b&t= (дата обращения: 28.07.2021).
193. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата иринотекана «ИРИНОТЕКАН». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=53447d0d-c16c-4362-a3f2-73bb0df7dd09&t= (дата обращения: 28.07.2021).
194. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата иринотекана «Иринотекан-Тева». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2eb8c99d-0fe4-4e98-bf77-fc045b5a9c99&t= (дата обращения: 28.07.2021).
195. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата иринотекана «Кампто® ЦС». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9402cd6b-7562-4274-9c9a-c50e39313db7&t= (дата обращения: 28.07.2021).
196. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата иринотекана «Камптера». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e1a32e3a-7b38-4ea6-8e6b-5337fd2b069f&t= (дата обращения: 28.07.2021).
197. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата иринотекана «ИРИНОТЕКАН-ДЖ». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=31ec27d5-6a20-4182-a9d4-47899d4e9739&t= (дата обращения: 28.07.2021).
198. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата иринотекана «Иритеро®». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4161af52-854d-4942-b27c-ef4acadbcbad&t= (дата обращения: 28.07.2021).
199. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата иринотекана «Иринотекан медак». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=83d61a8f-752b-4886-b6ce-2e74c3fc84ea&t= (дата обращения: 28.07.2021).
200. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата иринотекана «Иринотел». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?

- routingGuid=cfac6721-995e-4259-a7ee-aa4625101293&t= (дата обращения: 28.07.2021).
201. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата иринотекана «Иринотекан». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b19abe27-bbf8-4b8b-9e15-aba23a77c392&t= (дата обращения: 28.07.2021).
202. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата иринотекана «Иринотекан-Филаксис». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=97742773-66ff-4257-a203-0f1af8a670eb&t= (дата обращения: 28.07.2021).
203. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата иринотекана «Иринотекан-Тева» (Израиль). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=36a29c3b-a43b-4008-8657-cfd5960d4abb&t= (дата обращения: 28.07.2021).
204. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата иринотекана «Иритен®». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a5958680-142e-4c12-9b2d-4ac51617e891&t= (дата обращения: 28.07.2021).
205. *Chen X., Liu L., Guo Z. et al. UGT1A1 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities and treatment outcome in Asians with Lung Cancer: a meta-analysis // Cancer Chemother. Pharmacol. 2017. Vol. 79. No. 6. P. 1109–1117.*
206. U. S. Food and Drug Administration. Prescribing information for “CISPLATIN”. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=018057> (дата обращения: 28.07.2021).
207. European Medicines Agency. Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) June 2010 plenary meeting. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/monthly-report-pharmacovigilance-working-party-phvwp-june2010-plenary-meeting_en.pdf (дата обращения: 28.07.2021).
208. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата цисплатина «Цисплатин-Келун Казфарм». URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5ad92514-946f-4dd0-a37b-ad3b40858b10&t= (дата обращения: 28.07.2021).

209. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата цисплатина «Цисплатин». URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e3f88caf-466b-45e0-8956-607ef8909345&t= (дата обращения: 28.07.2021).
210. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата цисплатина «Цисплатин-ПОИЦ®». URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4fdb9c59-0f6c-4d0a-a796-ae454b853b88&t= (дата обращения: 28.07.2021).
211. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата цисплатина «Цисплатин-ЛЭНС®». URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ab80f8c9-ff79-406d-bfc8-14dc7ddb025a&t= (дата обращения: 28.07.2021).
212. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата цисплатина «Диспланор». URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b30620f1-0a66-45aa-86e2-edf80d652c8b&t= (дата обращения: 28.07.2021).
213. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата цисплатина «Кемоплат». URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0380df65-2d66-4351-b89f-bd40a3f9f071&t= (дата обращения: 28.07.2021).
214. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата цисплатина «Цисплатин-Тева». URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=753f8059-3322-4d74-90ee-33ffa7cfa038&t= (дата обращения: 28.07.2021).
215. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата цисплатина «Цитоплатин®». URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=17bb9eae-59d3-4db5-889b-4271bd07b324&t= (дата обращения: 28.07.2021).
216. U. S. Food and Drug Administration. Prescribing information for “TASIGNA”. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=022068> (дата обращения: 28.07.2021).

217. European Medicines Agency. Prescribing information for “Tasigna”. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tasigna> (дата обращения: 28.07.2021).
218. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата нилотиниба «Нилотиниб» (ООО «АМЕДАРТ»). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7b98a3bc-b05f-46ee-aa8b-2912785c1b4e&t= (дата обращения: 28.07.2021).
219. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата нилотиниба «Нилотиниб» (ООО «Мамонт Фарм»). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=91fe3537-495f-447f-bcde-f5371958e374&t= (дата обращения: 28.07.2021).
220. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата нилотиниба «Тасигна®». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1c6fdbf6-7ca4-4930-aba2-14e46a6cbd8f&t= (дата обращения: 28.07.2021).
221. *Tian X., Zhang H., Heimbach T.* et al. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Overview of Nilotinib, a Selective Tyrosine Kinase Inhibitor // *J. Clin. Pharmacol.* 2018. Vol. 58. No. 12. P. 1533–1540.
222. *Hazarika M., Jiang X., Liu Q.* et al. Tasigna for chronic and accelerated phase Philadelphia chromosome–positive chronic myelogenous leukemia resistant to or intolerant of imatinib // *Clin. Cancer Res.* 2008. Vol. 14. No. 17. P. 5325–5331.
223. U. S. Food and Drug Administration. Prescribing information for “TYKERB”. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=022059> (дата обращения: 28.07.2021).
224. European Medicines Agency. Prescribing information for “Tyverb”. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tyverb> (дата обращения: 28.07.2021).
225. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата лапатиниба «Тайверб®». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=849b3d39-ec1f-425b-94b3-e5271c8f047e&t= (дата обращения: 28.07.2021).
226. *Schaid D.J., Spraggs C.F., McDonnell S.K.* et al. Prospective validation of *HLA-DRB1*07:01* allele carriage as a predictive

- risk factor for lapatinib-induced liver injury // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. No. 22. P. 2296–2303.
227. U. S. Food and Drug Administration. Prescribing information for “VOTRIENT”. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=022465> (дата обращения: 28.07.2021).
228. European Medicines Agency. Prescribing information for “Votrient”. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/votrient> (дата обращения: 28.07.2021).
229. *Bennouna J., Deslandres M., Senellart H.* et al. A phase I open-label study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of pazopanib in combination with irinotecan and cetuximab for relapsed or refractory metastatic colorectal cancer // Invest. New Drugs. 2015. Vol. 33. No. 1. P. 138–147.
230. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата пазопаниба «ПОТАРБИН®». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4bf6adb8-d015-486f-b610-30f28683821f&t= (дата обращения: 28.07.2021).
231. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата пазопаниба «Пазопаниб» (АО «Фармасинтез-Норд»). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=000ebd5b-daba-48f1-bf28-4b86c94856f0&t= (дата обращения: 28.07.2021).
232. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата пазопаниба «Пазопаниб» (ЗАО «ПрофитМед»). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a383ecff-f470-436b-9831-708bad5852ab&t= (дата обращения: 28.07.2021).
233. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата пазопаниба «Пазопаниб-ТЛ». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b1b83fe3-c823-4d2d-be79-d11ecseea21b&t= (дата обращения: 28.07.2021).
234. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата пазопаниба «Вотриент®». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e518a1f7-b0f0-4697-a287-295325937e4f&t= (дата обращения: 28.07.2021).

235. U. S. Food and Drug Administration. Prescribing information for “IRESSA”. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=206995> (дата обращения: 28.07.2021).
236. Kobayashi H., Sato K., Niioka T. et al. Effects of polymorphisms in *CYP2D6* and ABC transporters and side effects induced by gefitinib on the pharmacokinetics of the gefitinib metabolite, O-desmethyl gefitinib // *Med. Oncol.* 2016. Vol. 33. No. 6. P. 57.
237. Semba Y., Akiyoshi T., Hibino H., Imaoka A. et al. Profile of the inhibitory effects of gefitinib on *CYP2D6* variants in vitro // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2020. Vol. 58. No. 10. P. 539–542.
238. Swaisland H. C., Ranson M., Smith R. P. et al. Pharmacokinetic drug interactions of gefitinib with rifampicin, itraconazole and metoprolol // *Clin. Pharmacokinet.* 2005. Vol. 44. No. 10. P. 1067–1081.
239. European Medicines Agency. Prescribing information for “Iressa”. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/iressa> (дата обращения: 28.07.2021).
240. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата gefitiniba «Геф-тесса». URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=301d6bf7-7ff5-4ffb-98ef-61ac57fa1d62&t= (дата обращения: 28.07.2021).
241. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата gefitiniba «Гефитиниб» (ООО «Атолл»). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f6390cc6-952f-4cca-a2c7-9e63743b28bb&t= (дата обращения: 28.07.2021).
242. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата gefitiniba «Гефитиниб» (ООО «Джодас Экспоим»). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cff8c18d-4353-445a-8fde-0c3be89f9f70&t= (дата обращения: 28.07.2021).
243. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата gefitiniba «Иресса®». URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0cb420c5-597d-46c7-8552-90c67076c4a9&t= (дата обращения: 28.07.2021).
244. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата gefitiniba

- «ВАЛКИРА®». URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=67239566-7c6a-4bc4-a853-950d4a8b57f8&t= (дата обращения: 28.07.2021).
245. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата гефитиниба «ГЕТИНЕКС®». URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=69f5a515-b1fa-4ca1-9787-f345954c12b9&t= (дата обращения: 28.07.2021).
246. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата гефитиниба «Гефитиниб» (ООО «АМЕДАРТ»). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=04054c57-1df1-4483-92e0-cfa49fc11707&t= (дата обращения: 28.07.2021).
247. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата гефитиниба «ЛАНГОТЕР®». URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2f81893a-a72f-49ca-9c35-208ebfa92725&t= (дата обращения: 28.07.2021).
248. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата гефитиниба «Гефиба® онко». URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e9e7870b-c83b-4881-b562-5ee5edccesabe&t= (дата обращения: 28.07.2021).
249. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата гефитиниба «Гефитиниб Канон». URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a7c80135-810a-453f-95a9-9fbd6b97ff0&t= (дата обращения: 28.07.2021).
250. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата гефитиниба «Гефитиниб-ТЛ». URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5f3770f0-9ace-4895-81de-f39bca09885d&t= (дата обращения: 28.07.2021).
251. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата гефитиниба «Гефитиниб-натив». URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7dcb3b80-4ae8-42ce-8b9a-c26dadec9e10&t= (дата обращения: 28.07.2021).
252. PharmGKB. URL: <https://www.pharmgkb.org/> (дата обращения: 30.07.2021).

Научное издание

Богуш Татьяна Анатольевна, **Башарина** Анна Александровна,
Богуш Елена Александровна и др.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ
Фундаментальные и клинические аспекты

Монография

Под редакцией академика РАН *И. С. Стилиди*

Электронное издание сетевого распространения

Художественное оформление *К. В. Саутенков, П. В. Кирсанова*

Корректор *Е. Г. Якимова*. Верстка *М. А. Голуб*

Макет утвержден 25.02.2022. Формат 60×90/16. Уч.-изд. л. 6,0.

Усл. печ. л. 8,25. Изд. № 11954



ИЗДАТЕЛЬСТВО
МОСКОВСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА

119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 15
(ул. Академика Хохлова, 11).

Тел.: (495) 939-32-91; e-mail: secretary@msupress.com

<http://msupress.com>

Отдел реализации.

Тел.: (495) 939-33-23; e-mail: zakaz@msupress.com

ISBN 978-5-19-011693-9



9 785190 116939