*Цитата* ***ГОСТ55:***

*«Слышал, что в Японии вообще индивидуально подбирают дозировку DTG (от10 до 50мг это max)»*

Вот это второй раз на этом форуме слышу. Погуглил. Не нашел. А нашел вот такое исследование на 107 японцах: “Impact of UGT1A1 gene polymorphisms on plasma dolutegravir trough concentrations and neuropsychiatric adverse events in Japanese individuals infected with HIV-1.” Yagura, Hirokietal. Возможно, ноги слуха «про индивидуальный подбор дозировки DTGв Японии» растут отсюда.

Давайте разберем данное японское исследование.

**Введение.**

Итак, исследование посвящено влиянию мутаций полиморфизма в гене человекаUGT1A1, ответственном за выработку (экспрессию) фермента уридин-5'-дифосфатглюкуронилтрансферазы1A1 (УДФ-ГТ-1А1). Данный фермент отвечает за вывод из организма [билирубина](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%80%D1%83%D0%B1%D0%B8%D0%BD), [тироксина](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%BA%D1%81%D0%B8%D0%BD), [эстрогенов](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%AD%D1%81%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%B3%D0%B5%D0%BD), [андрогенов](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%B3%D0%B5%D0%BD%D1%8B), [наркотиков](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B0%D1%80%D0%BA%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%BA), многих медикаментов,[токсинов](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D0%BE%D0%BA%D1%81%D0%B8%D0%BD%D1%8B) и др. В данный список входит и DTG. Причем DTG преимущественно выводится (метаболизируется) данным ферментом (около 70%), а оставшиеся 30% выводятся изоферментами семейства CYP3Aсистемы цитохромаP450 и иными ферментами. Таким образом, несложно догадаться, что мутация в гене UGT1A1, приводящая к повышенной выработке (иными словами, повышенной транскрипционной активности гена UGT1A1) фермента УДФ-ГТ-1А1, либо повышенной его активности, скорее всего, повлияет на уменьшение концентрации DTGв плазме/организме пациента, а мутация в гене UGT1A1, приводящая к пониженной выработке/экспрессии фермента УДФ-ГТ-1А1 либо пониженной его активности, скорее всего, повлияет на увеличение концентрации DTGв плазме/организме пациента.

**Первым основанием** для данного японского исследования от 2017г. послужилипару других, более ранних японских исследований, в которых было выявлено, что **мутации полиморфизма в гене UGT1A1**, приводящие к пониженной выработке фермента УДФ-ГТ-1А1 и к его пониженной активностисвязаны с гомозиготными аллелями данного гена \*28 и \*6 соответственно (грубо говоря, две вариации генаUGT1A1, возникшие вследствие определенных мутаций, которымприсвоены в качестве идентификации номера \*28 и \*6, при этом одинаковые и в материнской и в отцовской гомологичных хромосомах), а также, что в исследовании, проведенном среди пациентов кавказских и афро-американских популяций, где доля людей с мутантным аллелемUGT1A1\*28 достигает 30 – 40 %, было зафиксировано повышение максимальной концентрацииDTGCmax в 1,3 – 1,4 раза по сравнению с пациентами с нормальным аллелемUGT1A1.

**Вторым основанием** для данного исследования послужили участившиеся жалобы принимающих DTG пациентовна **нейропсихические побочные явления**.

Таким образом, японские исследователи, зная, что доля людей в азиатских популяциях с мутантным аллелемUGT1A1\*28 достигает 10 – 13%, а доля азиатов с мутантным аллелемUGT1A1\*6 достигает 16%, справедливо **решили проверить:**

**А)** влияет ли наличие разных комбинаций мутантных аллелей \*28 и \*6 гена UGT1A1[мутантные гомозиготы \*6/\*6 и \*28/28 и мутантная гетерозигота \*6/\*28, а также полумутантныегетерозиготы -/\*6 и -/\*28 (в одной хромосоме нормальный аллель, в другой мутантный)] среди японских пациентов на повышенный уровень DTGв плазме;

**Б)** влиет ли, в случае выявления предполагаемой зависимости в пункте А, наличие разных комбинаций мутантных аллелей \*28 и \*6 гена UGT1A1 среди японских пациентов, принимающих DTGна частоту нейропсихических побочных явлений.

**Дизайн исследования.**

Набрали группу из 107 пациентов-японцев с характеристиками из таблицы ниже:



Т.е. 48% имели нормальные аллели UGT1A1, а оставшиеся 52%, имели мутантные аллели \*6 и \*28 в тех или иных комбинациях.

Образцы крови для замера концентрации DTG в плазме собирали через 22 – 26 часов после приема последней дозы ДТГ, который принимали в течение 10 дней или дольше.

Для изучения взаимосвязи генотипа UGT1A1 и концентрации DTG в плазме крови на частоту возникновения нейропсихических побочных явлений брали 5 основных симптомов: головокружение, головная боль, бессонница, беспокойство и тревога.

**Результаты исследования.**

* В результате была выявлена зависимость между мутациями полиморфизма в гене UGT1A1, приводящими к возникновению аллелей UGT1A1\*6 или UGT1A1\*28 и повышенной концентрацией DTG в плазме пациентов. Так, медиана концентрации DTG в плазме пациентов с нормальным аллелем UGT1A1 составила 0,82 мкг/мл, гомозиготных пациентов с аллелем UGT1A1\*6 – 1,43 мкг/мл, гетерозиготных пациентов с аллелем UGT1A1\*6 – 1,29 мкг/мл, гетерозиготных пациентов с аллелем UGT1A1\*28 – 1,2 мкг/мл, гетерозиготных пациентов с аллелем UGT1A1\*6 – 1,29 мкг/мл, гетерозиготных пациентов с аллелем UGT1A1\*6/\*28 – 1,37 мкг/мл, гомозиготных пациентов с аллелем UGT1A1\*28 – 1,18 мкг/мл. Правда, в последних двух вариантах (\*28/\*28 и \*6/\*28) исследователи отмечают, что статистически значимой разницы с группой с нормальным аллелем не обнаружено, что скорее всего связано с малой выборкой в этих группах (3 чел. - \*28/\*28 и 4 чел. - \*6/\*28). Общая медиана концентрации DTG в плазме пациентов среди всех 107 пациентов составила 1,06 мкг/мл.



* Также была выявлена зависимость между частотой возникновения нейропсихических побочных явлений (NP-AEs) и повышенной концентрацией DTG в плазме.



* Как следствие, на основе данных результатов исследователи выявили зависимость между генотипами гена UGT1A1 и частотой возникновения нейропсихических побочных явлений (NP-AEs).



* А вот, что оказалось неожиданно для самих исследователей, так это то, что повышенная концентрация DTG и, как следствие, наличие более высокой частоты возникновения нейропсихических побочных явлений (NP-AEs) оказались связанными с возрастом менее 40 лет.



* При этом, что интересно, в исследовании не было выявлено статистически значимой разницы между концентрацией DTGв плазме и массой тела пациентов (за границу между пониженной и нормальной массой тела японца была взята масса тела в 60 кг).

**Выводы и обсуждение результатов.**

1. На основе данного исследования выяснилось, что концентрация DTGв плазме японских пациентов с аллелемUGT1A1\*6 в гомозиготном варианте, приблизительно, в **1,7 раза** выше по сравнению с пациентами с нормальным аллелемUGT1A1, а учитывая, что среди азиатов частота людей с данным аллелем в гомозиготном варианте составляет около 16%, то, грубо, можно предположить, что каждый 6-ой пациент, принимающий DTG, потенциально, может иметь повышенный его уровень в плазме и, как следствие, повышенный риск возникновения проблем с ЦНС.
2. Интересно также отметить, что в более раннем исследовании была выявлена зависимость между пациентами с наличием аллеляUGT1A1\*6 в гомозиготном варианте и повышенной концентрацией RALв плазме в **10 раз** по сравнению с «нормальноаллельными» пациентами. Исследователи предполагают, что такая разница междуотличиями в концентрациях RALи DTG между «мутантами» и нормальными пациентами может быть связана с тем, что RALпрактически полностью метаболизируется при участии фермента УДФ-ГТ-1А1, кодируемого геном UGT1A1, а вот DTG – лишь на 70%, а остальные 30% DTGметаболизируются ферментами семейства CYP3A и иными ферментами.
3. Неожиданным для исследователей оказался факт понижения концентрации DTGс возрастом. Т.к. обычно с возрастом концентрация препаратов в крови, как правило, возрастает, в связи с пониженным метаболизмом. Данный парадокс, исследователи готовы были бы объяснить: либо снижением абсорбции DTG в желудочно-кишечном тракте с возрастом, либо повышенным клиренсом DTG из-за низкого уровня альбумина плазмы, приводящего к увеличению несвязанной фракции DTG плазмы, либо изменением состава тела в сторону увеличения процента жира, которое влияет на распределение высокорастворимых в липидах лекарств. Однако исследователи отмечают, что эти причины кажутся маловероятными в данном исследовании, поскольку эти физиологические изменения проявляются у пожилых людей, а 93% испытуемых в этом исследовании были в возрасте 20-50 лет. Для выяснения причины возрастного эффекта необходимо дальнейшее исследование, отмечают они.
4. Интересно, что масса тела в данном исследовании особо не коррелировала с концентрацией DTG в плазме. Возможно, конечно, выборка по данным параметрам была недостаточной (недостаточно разнообразной в том числе), но все же факт остается фактом.

**P.S.** в свете данного исследования у меня возникает лишь 2 версии «слуха о индивидуальном подборе дозировки DTGв Японии»:

1) это, лишь, слух;

2) перед началом приема DTG в Японии у всех пациентов берут анализ генотипирования на наличие мутаций в гене UGT1A1, приводящих к возникновению аллелей UGT1A1\*6 и UGT1A1\*28, а затем каким-то образом подбирают пониженную дозировку DTG данным пациентам. Но, думаю, это очень сомнительно, т.к., во-первых, для железной уверенности в данном понижении дозировки японцы, скорее всего, бы перестраховывались и брали бы после генотипирования, как минимум, пару замеров уровня DTG в плазме, что мне видится очень затруднительным и сомнительным в рутинном режиме. А, во-вторых, интересно, как именно они уменьшают дозу DTG на основе информации о наличии аллелей UGT1A1\*6 и UGT1A1\*28 у пациента? В каких процентах? Ведь еще каких-либо исследований на данную тему, проливающих свет на количественную связь снижения дозы DTG у «мутантных UGT1A1» пациентов и уровня DTG в плазме точно не проводилось.