

Фармакогенетика и Фармакогеномика





- Независимая научная организация в области экономической оценки программ здравоохранения
- Более 180 исследований в области экономической оценки медицинских технологий
- Опубликовано около 190 научных работ в рецензируемых медицинских журналах
- Партнёры – 36 ведущих зарубежных и российских фармацевтических компаний

Основные направления научных исследований

- разработка научно-методических основ фармакоэкономических, фармакоэпидемиологических исследований и оценки качества жизни
- развитие методологии проведения оценки медицинских технологий

ПОЛНЫЙ СПЕКТР УСЛУГ ПО ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ

- фармакоэкономические исследования
- фармакоэпидемиологические исследования
- наблюдательные неинтервенционные исследования
- не прямые сравнительные исследования
- оценка технологий здравоохранения
- оценка качества жизни, связанного со здоровьем
- систематический литературный обзор и мета-анализ
- разработка математических моделей и локальная адаптация
- анализ больших баз данных
- формирование доказательной базы
- разработка клинико-экономического досье
- экспертиза качества исследований
- образовательные услуги
- информационно-консультационные услуги



Награждён в 2013 и в 2014 гг. Всероссийской социальной премией в области организации здравоохранения, фармакоэкономики и рациональной фармакотерапии «Da.Signa»

№1, 2015 г.

Главный редактор

Сычёв Дмитрий Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последипломного образования, г. Москва

Заместитель главного редактора

Лифшиц Галина Израилевна — д.м.н., профессор Медицинского факультета Новосибирского государственного университета, зав. лабораторией персонализированной медицины Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск

Научный редактор

Загородникова Ксения Александровна — к.м.н., доцент кафедры терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

Члены редколлегии

Батулин Владимир Александрович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии Ставропольского государственного медицинского академии, г. Ставрополь

Вавилин Валентин Андреевич — д.м.н., проф., руководитель лаборатории фармакокинетики и метаболизма лекарств НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАН, г. Новосибирск

Генерозов Эдуард Викторович — к.б.н., доцент, зав. лабораторией молекулярной генетики человека в ФГБУН НИИ ФХМ ФМБА России, г. Москва

Готов Андрей Сергеевич — к.б.н., научный сотрудник ООО «Биоглот», с.н.с., НИИАГ им. Д.О. Отта СЗО РАН, г. Санкт-Петербург

Дурнев Андрей Дмитриевич — д.м.н., проф., член-корр. РАН, руководитель лаборатории лекарственной токсикологии НИИ им. В.В. Зукосова, г. Москва

Затейщиков Дмитрий Александрович — д.м.н., профессор кафедры кардиологии и общей терапии Учебно-научного медицинского центра УДП РФ, г. Москва

Казиков Руслан Евгеньевич — к.б.н., начальник отдела клинической фармакогенетики и персонализированной медицины Центра клинической фармакологии НЦ ЭСМП Минздрава, г. Москва

Клейменова Елена Борисовна — д.м.н., зам. директора Медицинского центра Банка России, г. Москва

Ларионова Валентина Ильинична — д.м.н., проф., Санкт-Петербургского Педиатрического университета, г. Санкт-Петербург

Издательская группа

Заведующий редакцией:

Белоусов Дмитрий Юрьевич — генеральный директор ООО «Издательство ОКИ», г. Москва

E-mail: clinvest@mail.ru

Сайт: www.lzdat-oki.ru

Тел.: +7 (910) 449-22-73

Дизайн, вёрстка: www.Design2pro.ru

Типография: ООО «Тверской Печатный Двор», г. Тверь, с. Никольское, д. 26

Подписано в печать: 12.05.2015 г.

Тираж: 400 экз. Свободная цена.

Учредитель: ООО «Издательство ОКИ»

Подписка на журнал на 2016 г.: объединённый каталог «Пресса России» в каждом почтовом отделении РФ — индексу 45073.

Отсутствует плата за опубликование рукописей аспирантов

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Редакция не несёт ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах.

НАШИ ПРОЕКТЫ:

Сайты:

PharmacoKinetics.ru
ClinVest.ru
Clinical-Pharmacy.ru
PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru

Журналы:

Фармакокинетика и Фармакодинамика
Качественная клиническая практика
Клиническая фармакология
Фармакогенетика и Фармакогеномика

WEB-порталы:

HealthEconomics.ru
Market-Access-Solutions.ru
lzdat-oki.ru

Центр фармакоэкономических исследований
Market Access Solutions
Издательство ОКИ

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Фармакогенетика и фармакогеномика:

самые близкие к клинике

направления персонализированной медицины

Сычёв Д.А. 3

АКТУАЛЬНЫЕ ОБЗОРЫ

Половые различия как платформа

для понимания фармакологического статуса женщин

Решетько О.В., Луцевич К.А. 4

Генетические, патофизиологические и клинические аспекты антиагрегантной терапии (обзор литературы)

Зеленская Е.М., Слепухина А.А., Кох Н.В.,
Апарцин К.А., Лифшиц Г.И. 12

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Этнические различия в распределении частот аллелей и генотипов по полиморфному маркеру rs1801275

гена IL-4R, ассоциированного с развитием лекарственной аллергии при применении β-лактамов антибиотиков

Грознова И.В., Мирзаев К.Б., Казаков Р.Е.,
Гафуров Д.М., Маммаев С.Н., Сычёв Д.А. 20

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыт внедрения фармакогенетического тестирования по CYP2C19 для персонализации применения

антиагрегантов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в многопрофильном стационаре

Каралкин П.А., Беляков И.С., Паршина О.В.,
Мирзаев К.Б., Отделенов В.А., Сычёв Д.А.,
Клейменова Е.Б., Назаренко Г.И. 24

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Экономическая целесообразность

фармакогенетического тестирования

при назначении антипсихотиков: обзор литературы

Иващенко Д.В., Сосин Д.Н., Кирничная К.А., Ершов Е.Е.,
Тараскина А.Е., Иванов М.В., Сычев Д.А., Насырова Р.Ф.,
Незнанов Н.Г. 30

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Трансляционная медицина: новая надежда или коварный замысел фармацевтической промышленности?

Ашихмин Я.И. 40

№1, 2015 г.

Editor-in-chief

Sychev Dmitry Alekseevich — PhD, professor, Head of department of clinical pharmacology and therapy, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Deputy Editor-in-chief

Lifshits Galina Israelevna — PhD, professor, Head of personalized medicine laboratory in the Institute of chemical biology and fundamental medicine SB RAS, professor Department of internal medicine, Faculty of medicine Novosibirsk State University, Novosibirsk

Science editor

Zagorodnikova Ksenia Alexandrovna — MD, assistant of professor of Department of clinical pharmacology and therapy Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

MEMBERS OF EDITORIAL BOARD

Durnev Andrey Dmitrievich — PhD, professor, Member-correspondent of RAS, Head of laboratory of drug toxicology, Research Institute named after V.V. Zakusov, Moscow

Generozov Eduard Viktorovich — PhD, associate professor, Head of laboratory of human molecular genetics research Institute in FGBUN FHM FMBA of Russia, Moscow

Glotov Andrey Sergeyevich — PhD, researcher in LLC «Bioglot», c.n.s., NIIAG named after D.O. Otta NWB RAS, St. Petersburg

Kazakov Ruslan Evgenievich — PhD, head of Department of clinical pharmacogenetics and personalized medicine in the Center of Clinical Pharmacology NC ESMP Ministry of Health, Moscow

Khokhlov Alexander Leonidovich — PhD, professor, Head of Department of clinical pharmacology, Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl

Kleimenova Elena Borisovna — PhD, Deputy of director in the Medical Center of the Bank of Russia, Moscow

Larionova Valentina Ilinichna — PhD, professor, St. Petersburg Pediatric University, St. Petersburg

Moskowskyi Sergey Alexandrovich — PhD, Head of Department of personalized medicine FGBU «IBMC» RAS, Moscow

Nasyrova Regina Faritovna — PhD, leading researcher in St. Petersburg neuropsychiatric research institute named after V.M. Bekhterev, St. Petersburg

Piatkova Irina — PhD, UWS Blacktown Molecular Research Laboratory, Western Sydney Local Health District, NSW, Australia

Reshetko Olga Vilorovna — PhD, professor, Head of Department of Pharmacology, Saratov State Medical University named after Razumovsky, Saratov

Savelyeva Marina Ivanovna — PhD, leading researcher a group of clinical and pharmacological technologies SIC Russian Medical Academy of Postgraduate Education (RMAPO), professor of the Department of clinical pharmacology and therapy RMAPO, Moscow

Shnayder Natalia Alekseyevna — PhD, professor, Head of Department of medical genetics and clinical neurophysiology IPO Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk

Sirotkina Olga Vasilyevna — PhD, professor of the Department of clinical laboratory diagnostics and genetics FMITS named after V.A. Almazov, St. Petersburg

Suleymanov Salavat Sheykhovich — PhD, Academician RANS, Khabarovsk

Vavilin Valentin Andreyevich — PhD, professor, Head of laboratory pharmacokinetics and drug metabolism Institute of Molecular Biology and Biophysics SB RAS, Novosibirsk

Zateyschikov Dmitry Alexandrovich — PhD, professor Department of cardiology and general therapy Teaching and Research Medical Center UDP RF, Moscow

FROM EDITOR

Pharmacogenetics and pharmacogenomics: the closest to the clinic direction of personalized medicine
Sychev D.A. 3

CURRENT REVIEWS

Sex differences as a platform for understanding the pharmacological status of women
Reshetko O.V., Lutsevich K.A. 4

Genetic, pathophysiological and clinical aspects of antiplatelet therapy (review)
Zelenskaya E.M., Slepukhina A.A., Koch N.V., Apartsyn K.A., Lifshits G.I. 12

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

Ethnic differences in the distribution of allele and genotype frequencies for polymorphic markers rs1801275 gene *IL-4R*, associated with the development of drug allergy in the application of β -lactam antibiotics
Groznova I.V., Mirzaev K.B., Kazakov R.E., Gafurov D.M., Mammayev S.N., Sychev D.A. 20

PHARMACOGENETIC STUDIES

Experience of implementing pharmacogenetic testing for CYP2C19 for personalize application of antiplatelet agents in patients with cardiovascular diseases in a multidisciplinary hospital
Karalkin P.A., Belyakov I.S., Parshina O.V., Mirzaev K.B., Otdelnov V.A., Sychev D.A., Kleimenova E.B., Nazarenko G.I. 24

PHARMACOECONOMICS

The economic feasibility of pharmacogenetic-based prescribing of antipsychotics: a review
Ivashchenko D.V., Sosin D.N., Kirnichnaya K.A., Ershov E.E., Taraskina A.E., Ivanov M.V., Sychev D.A., Nasyrova R.F., Neznakov N.G. 30

EXPERT OPINION

Translational medicine: new hope or artful design of big pharma?
Ashikhmin Y.I. 40

PUBLISHING GROUP

Head of Publishing Group:
Belousov Dmitry Urievich — CEO in LLC «Publishing OCl», Moscow

E-mail: clinvest@mail.ru
Website: www.Izdat-Ok.ru
Tel.: +7 (910) 449-22-73

Design, layout: www.Design2pro.ru

Printing house: LLC «Tver Pechatnyi Dom», Tver, village Nikolskoe, 26

Signed in print: 12.05.2015

Circulation: 400 copies. Free price.

Founder: LLC «Publishing OCl»

Subscription on 2016: common catalog «Press of Russia» in every post office in the Russian Federation - index 45073.

Publication of manuscripts is free for post-graduate students

Copyright material does not necessarily reflect the views of the publisher.
We take no responsibility for the information contained in promotional materials.

OUR PROJECTS:

Sites:

PharmacoKinetics.ru
ClinVest.ru
Clinical-Pharmacy.ru
PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru

Journals:

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
Good Clinical Practice
Clinical Pharmacy
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics

WEB-portals:

HealthEconomics.ru
Market-Access-Solutions.ru
Izdat-Ok.ru

Center of Pharmacoeconomics research
Market Access Solutions
Publisher OCl



ФАРМАКОГЕНЕТИКА И ФАРМАКОГЕНОМИКА: САМЫЕ БЛИЗКИЕ К КЛИНИКЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

Персонализированная медицина — это новая доктрина современного здравоохранения в основе которой лежит практическое применение новых молекулярных технологий (т.н. «omics» — геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика, микробиомика) для совершенствования оценки предрасположенности (прогнозирование) к болезням и их профилактики и лечения (с использование вмешательств, включая применение лекарственных средств и хирургических методов).

Актуальность этого направления подтверждено в Послании Федеральному собранию 12 декабря 2013 года Президента РФ В.В. Путина, в котором говорилось о том, что «Минздрав и РАН должны сделать приоритетными фундаментальные и прикладные исследования в области медицины), включающие геномные исследования». Целесообразность развития персонализированной медицины в России как нового подхода в здравоохранении обозначалась в выступлениях Министра здравоохранения РФ В.И. Скворцовой: «Стратегия развития медицинской науки... призвана... обеспечить вхождение страны в новую персонализированную медицину, предполагающее не уход от традиционной медицины, а формирование на основе традиционного базиса персонализированного подхода к каждому человеку с учётом индивидуальной фармакокинетики».

Персонализированная медицина представляет собой подход к оказанию медицинской помощи на основе индивидуальных характеристик пациентов (выявляемых с помощью современных молекулярных технологий — «omics») для чего они должны быть распределены в подгруппы в зависимости от предрасположенности к болезням и ответу на то или иное вмешательство (профилактическое или лечебное). При этом профилактические и лечебные вмешательства должны быть применены у тех, кому они действительно пойдут на пользу, будут безопасны и приведут к экономии затрат бюджета. При этом, общепризнанно, что самой перспективной технологией персонализированной медицины является фармакогенетическое тестирование, которое наиболее «близко» к внедрению в реальную клиническую практику и уже, для некоторых лекарственных средств, применяется, в т.ч. и в России.

Поиск в PubMed за 2004 год выявил 538 публикаций, содержащих термин «фармакогенетика», в 2015 году — уже более 15 500 публикаций. Отечественная база научных публикаций E-LIBRARY в 2015 году содержит более 800 публикаций на русском языке в названиях которых имеется термин «фармакогенетика». Быстрое увеличение числа публикаций показывает, что это направление вызывает повышенный интерес со стороны не только учёных, но и практикующих российских врачей. Тем более, что необходимость фармакогенетического тестирования пациентов уже появляется в инструкциях по медицинскому применению некоторых лекарственных средств, руководствах и рекомендациях международных и отечественных медицинских профессиональных ассоциаций. Уже сейчас фармакогенетическое тестирование стало доступно в крупных медицинских центрах, коммерческих лабораториях не только в Москве и Санкт-Петербурге, но и в других регионах страны.

В тоже время, отечественная фармакогенетика имеет глубокие корни, и историю её развития мы обязательно отразим на страницах журнала, однако следует отметить огромный вклад в её развитие наших учителей — академиков Бочкова Н.П., Середенина С.Б., Кукеса В.Г. Рубрика «Фармакогенетика» существует во многих отечественных журналах.

С этих позиций логично, что нашему издателю — генеральному директору ООО «Издательство ОКИ» Дмитрию Юрьевичу Белоусову и группе специалистов в различных областях медицины, которые занимаются фармакогенетикой и вошедшие в Редакционный совет, пришло понимание того, что в России остро необходим междисциплинарный рецензируемый журнал, посвящённый этому направлению. Мы планируем, что на страницах нашего журнала в оригинальных и обзорных статьях будет представляться не только информация о самых последних достижениях фармакогенетики и фармакогеномики, но и о прикладных аспектах её использования в клинике: вопросы методологии внедрения, показаний к применению, клинической интерпретации, фармакоэкономические аспекты. Мы будем публиковать и статьи по смежным направлениям клинической фармакологии так или иначе связанным с вопросами персонализации применения лекарственных средств у пациентов. Однако журнал — это не только «бумажный вариант», но и сайт журнала (<http://pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru>) в котором мы будем размещать самые последние новости по интересующим нас темам, анонсы мероприятий и много ещё чего интересного.

Мы планируем периодичность выпуска журнала 4 раза в год, индексацию в базе РИНЦ с 2015 г., а в 2016 году войти в перечень изданий, рекомендованных ВАК России.

Перед Вами первый номер журнала и это является для нас всех волнительным моментом. Сейчас нам важен интерес читателей к новому журналу, поэтому мы будем рады Вашим статьям, а также любым предложениям и замечаниям по работе журнала и конечно же цитированию Вами статей, опубликованных у нас.

В Добрый путь!

**Главный редактор
д.м.н., профессор
Сычёв Дмитрий Алексеевич**

Половые различия как платформа для понимания фармакологического статуса женщин

Решетько О.В., Луцевич К.А.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ, г. Саратов

Резюме. Существуют многочисленные пробелы в понимании связанных с полом различий в действии лекарственных средств (ЛС). Эти различия важны, так как они потенциально оказывают влияние на эффективность фармакотерапии или на нежелательные эффекты ЛС. Установлено, что нежелательные эффекты, вызываемые ЛС, наиболее часто наблюдаются у женщин, чем у мужчин. Связанные с полом особенности обычно вовлекают различия в фармакокинетике (то есть, всасывание, распределение, метаболизм и экскрецию) или фармакодинамике (взаимоотношение между эффектом и концентрацией в месте действия) ЛС. В качестве первого шага к индивидуализированной или персонализированной медицине предлагается направить усилия на изучение половых различий, как в фундаментальной науке, так и в клинической практике.

Ключевые слова: половые различия, фармакокинетика, фармакодинамика, лекарственная экспозиция, нежелательные лекарственные реакции

Sex differences as a platform for understanding the pharmacological status of women

Reshetko O.V., Lutsevich K.A.

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Russia

Abstract. There are still many gaps in the understanding of sex-related differences in drug action. These differences are important since they are potentially affecting the clinical effectiveness of the therapy or impacting on its side effects. It has been established that side effects produced by drugs are more frequent in women than in men. Sex-based effects usually involve differences in pharmacokinetics (i.e., the way the drug is absorbed, distributed, metabolized, and excreted) or pharmacodynamics (the relationship between drug effect and drug concentration at the site of action). Sex-based medicine could be the first step in offering individualized or personalized medicine that would consider individual differences both in basic science and in clinical practice.

Keywords: sex differences, pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug disposition, adverse drug reactions

Автор, ответственный за переписку:

Решетько Ольга Вилоровна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ; e-mail: reshetko@yandex.ru; адрес: г. Саратов, 410012, ул. Большая Казачья, 112

Введение

Одной из главных проблем современной клинической фармакологии, связанной с назначением большинства лекарственных средств (ЛС), является межиндивидуальная вариабельность фармакологического ответа, существенным образом зависящая от индивидуальных различий в лекарственном метаболизме и фармакокинетике. При этом большинство важных генетических детерминант охватывают гены, кодирующие синтез белков как вовлеченных в процессы абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции (ADME; Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion), так и таргетных белков ЛС [1, 2]. Вместе с тем в последнее десятилетие стало более понятно, каким образом на фармакологический ответ могут оказывать влияние вариации на уровне одного

гена (фармакогенетика), сообщества генов и/или целого генома (фармакогеномика). В перспективе решение проблемы лежит через внедрение в клиническую практику концепции персонализированной медицины с пониманием, в частности, взаимосвязи генотипа с различными фенотипическими признаками, ведущее к эффективному и безопасному оказанию лекарственной помощи пациенту [3]. В качестве первого шага к персонализированной медицине предлагается направить усилия на изучение половых различий, как в фундаментальной науке, так и в клинической практике [4]. Между тем, обзор исследований, опубликованных в 2004 г. в девяти влиятельных медицинских журналах, показал, что среди включённых в них участников женщины составили всего 37% (24%, когда ограничивались испытаниями ЛС), и только в 13% исследований полученные данные стратифицировались

по половому признаку [5]. Это свидетельствует о меньшей применимости у женщин принципов доказательной медицины, при этом недостаточно включать оба пола в исследование, необходимо также проведение анализа половых различий. Хотя в последние годы сделаны попытки улучшить положение дел, среди специалистов продолжает вызывать озабоченность отсутствие данных о правильном режиме дозирования, безопасности и эффективности большинства ЛС у женщин репродуктивного возраста, а также у беременных и их плодов, фармакологических эффектах на плаценту в течение гестации [6]. Следовательно, чтобы женщины не были отстранены от достижений современной фармакотерапии, в первую очередь, необходимы исследования, направленные на определение факторов, детерминирующих половые различия в фармакокинетике (ФК) и фармакодинамике (ФД).

Половые различия: фактор вариабельности фармакологического ответа

Для объяснения межиндивидуальных различий в фармакологическом ответе необходимо прояснить участие большого числа факторов. Возраст, вес, индекс массы тела, пол, гормональный статус (беременность, менструальный цикл или использование пероральных контрацептивов), раса, этничность, почечная и печёночная функции, генетический полиморфизм, патологическое состояние, сопутствующая терапия, курение, приём алкоголя и характер питания — все эти факторы могут вносить вклад в вариабельность фармакологического ответа [7]. ЛС с вариабельным распределением в организме с большей вероятностью демонстрируют непредсказуемый терапевтический ответ, как увеличивая риск нежелательных эффектов, так и меньший, нежели ожидаемый, терапевтический эффект у индивидуальных субъектов. Неудивительно, что фармакокинетическая вариабельность в первую очередь затрагивает ЛС с узким терапевтическим индексом и/или используемых в случае угрожающих жизни заболеваний. Для всех этих ЛС клинический ответ должен рассматриваться с целью коррекции и индивидуализации режима дозирования. Там, где это сделать нельзя, перед коррекцией дозы должен проводиться терапевтический мониторинг концентрации препарата в плазме. Таким образом, развитие персонализированной фармакотерапии в большой степени зависит от знания всех факторов, влияющих на лекарственную экспозицию, изменяя способность организма к ответу, величину ответа и взаимоотношение концентрация-ответ [8].

На сегодня имеется достаточно доказательств важной роли физиологических различий между мужчинами и женщинами в распространении, течении и исходах болезней, а также «ответа» на их лечение [9]. К сожалению, в медицинском исследовании термины «пол» и «гендер» довольно часто используются как взаимозаменяемые, что может вводить в заблуждение. В контексте клинической фармакологии (например, фармакокинетики, фармакодинамики, биотрансформации и фармакоге-

нетики) правильным и научно обоснованным термином является «пол», определяемый физиологией и генетикой индивида. Неподходящее использование терминов «пол» и «гендер» приводит к недооценке важности истинных биологических различий. Благодаря этому продолжает сохраняться архаичное понятие, что данные полученные в клинических исследованиях с участием мужчин (first-in-man) могут быть легко обобщены и перенесены на женщин [10]. Тем не менее, неоспоримо, что имеют место существенные как биологические, так и социальные различия в образе жизни женщин и мужчин, хотя систематические исследования с акцентом на социальные причины болезни и здоровья почти отсутствуют.

Пример половых различий в отношении болезней позволяет наблюдать фундаментальные биологические различия между мужчинами и женщинами. При этом физиологические и генетические различия между мужчинами и женщинами могут оказывать влияние как на ФК, так и на ФД ЛС [11-13]. Более низкая масса тела у женщин наиболее яркий пример полового различия. У женщин меньше как размеры внутренних органов, так и объём плазмы, различная скорость протекания биохимических реакций, на X-хромосоме отсутствуют копии многих генов, присутствующих на Y-хромосоме, сцепленной с мужским полом. Этиология половых различий распространяется дальше половых хромосом к таким явлениям, как, например, импринтинг, когда наследуемые от отца и матери гены подвержены экспрессии различными путями. Экспрессия и регуляция генов, вероятно, находятся под влиянием гормональных различий между мужчинами и женщинами. Геномный импринтинг, размеры тела и органов, содержание жировой ткани, течение фармакокинетических процессов ЛС могут повлиять на фармакологический ответ. Другие факторы, такие как время транзита через желудочно-кишечный тракт, функция печёночных ферментов, клиренс креатинина подвержены влиянию не только пола, но и возраста [14-17]. Таким образом, собранные вместе вышеуказанные факторы определяют анатомические, физиологические, биохимические и эндокринные различия между мужчинами и женщинами, влияя на распределение препарата в организме и фармакологический ответ на него. Вместе с тем наблюдаемые в клинических испытаниях ЛС половые различия в ФК часто объясняются разницей в массе тела субъектов с последующей коррекцией фармакокинетических параметров [18]. Следовательно, помимо основных физиологических различий с целью оптимизации анализа результатов лечения требуется понимание влияния пола в качестве одной из важных вариабельных, влияющих на назначение ЛС.

Среди известных факторов риска развития неблагоприятных побочных реакций (НПР) ЛС: пожилой возраст, полифармация, заболевания печени и почек, а также женский пол. Moore T.J. и соавт. провели анализ сообщений о НПР, поступивших в Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США между 1998 и 2005 гг., показав, что серьёзные не-

желательные явления (СНЯ) у пациентов возрастали в 4 раза быстрее, чем темпы роста назначения рецептурных препаратов за исследуемый период. Более того, наблюдалось половое различие в сообщениях об этих событиях: 56% отчётов поступило от женщин и 44% от мужчин [19]. Показано, что для женщин по сравнению с мужчинами риск НПР повышен в 1,5-1,7 раза с более тяжёлой формой их проявления [20-22]. Обнаружено, что для всех категорий ЛС, исключая противомикробные препараты, женщины имели более высокий риск для проявления СНЯ, чем мужчины. Причём риск у женщин был также выше и для всех серьёзных неблагоприятных случаев [23]. Однако в другом исследовании отмечено, что антибактериальные и противовоспалительные средства в большей степени становятся причиной НПР у женщин по сравнению с мужчинами [24]. Связанные с полом различия в частоте НПР могут быть вследствие особенностей ФК или ФД, полифармации, когда женщины принимают больше препаратов, чем мужчины, увеличивая риск нежелательных реакций от лекарственных взаимодействий, или в потреблении отдельных фармакотерапевтических категорий ЛС. Только из-за различия в массе тела, женщины часто получают более высокие дозы ЛС, что в результате приводит к более высоким сывороточным концентрациям и лекарственной экспозиции, независимо от других фармакокинетических различий. С другой стороны, фармакодинамические факторы (изменения количества лекарственных мишеней или ответов) могут увеличить чувствительность женщин к отдельным препаратам [25]. Это тот случай, когда свободная концентрация препарата и длительность его присутствия в организме сходны у мужчин и женщин, однако у женщин может наблюдаться модификация фармакологического ответа [17].

В последние годы половое различие в ФК и последующая дифференциальная восприимчивость к НПР получило признание регуляторных органов. К примеру, в 2013 г. FDA США сделало рекомендацию снизить для женщин наполовину дозу снотворного препарата золпидема [26]. Систематический анализ 14 исследований показал, что у женщин чаще, чем у мужчин нарушается способность управления транспортным средством после приёма накануне вечера золпидема (10 мг). Этот нежелательный эффект связан с уменьшением клиренса золпидема у женщин и значительно более высокой сывороточной концентрацией препарата, чем у мужчин [27]. Между тем связанные с полом различия в ФК и ФД ЛС не могут быть единственным объяснением более частого проявления НПР у женщин. Так, в одном из исследований обнаружено, что женщины в среднем использовали 1,9 препаратов, в то время как мужчины — 1,3 [21]. Полифармация также может быть фактором, способствующим НПР, когда наблюдалась выше доля женщин (83%), чем мужчин (72%), получавших регулярно консультацию своих лечащих врачей, что, вероятно, приводило к повышенному уровню отчетности о НЯ [21]. Не исключено, что различия в проявлении НПР могут поддерживаться биологическими механизмами [28, 29]. Половые

различия в проявлении анафилактикоидных реакций и индуцированных медикаментами сердечных аритмий, включающих желудочковую тахикардию типа «пируэт» (*torsade de pointes*), указывает на другие факторы. У женщин в отличие от мужчин в норме более длительный интервал QT, что предрасполагает к появлению *torsade de pointes* вследствие приёма противоаритмических средств (амиодарон, дизопирамид), антибактериальных препаратов (эритромицин, моксифлоксацин), антидепрессантов (имипрамин, амитриптилин) и нейролептиков (хлорпромазин) [30].

Связанная с полом межиндивидуальная вариабельность в фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных средств

Фармакокинетический профиль ЛС зависит от абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции (ADME). Эти процессы требуют взаимодействия лекарственного вещества с многочисленными белками организма-хозяина. Первоначально абсорбция и распределение ЛС происходит на уровне транспортёров из разных семейств и зависит, главным образом, от молекулярной структуры препарата [31, 32]. Важно отметить, что параллельно с процессом абсорбции происходит процесс элиминации препарата, складывающийся из биотрансформации (метаболизма) и собственно экскреции. При этом все этапы ФК ЛС находятся под контролем соответствующих генов. Причём наибольшее клиническое значение имеет полиморфизм генов, контролирующих синтез и работу ферментов лекарственного метаболизма, а также транспортных белков, участвующих в абсорбции и элиминации ЛС. Экспрессия различных аллельных вариантов может приводить к синтезу ферментов с изменённой активностью, что может быть причиной изменения скорости метаболизма (замедление или ускорение).

Фармакокинетические методы позволяют произвести расчёт оптимальной и индивидуальной дозировки препарата при выполнении следующих условий. При поступлении препарата в системный кровоток его концентрация постепенно возрастает, достигая максимального (пикового) значения $C_{\max}$ в момент времени $T_{\max}$ и затем начинает убывать. Первоначальная концентрация препарата после внутривенной инъекции или нагрузочной дозы и $C_{\max}$ зависят от объёма распределения (V_d). Средняя стационарная концентрация зависит от клиренса препарата (CL_t). Для большинства ЛС параметры V_d и CL_t зависят от индекса массы тела. Однако только для некоторых препаратов режим дозирования рассчитывается исходя из массы тела. Биодоступность (F) ЛС представляет собой часть принятой внутрь дозы препарата, достигшей системного кровотока в неизменённом виде и в виде активных метаболитов, образовавшихся в процессе абсорбции и в результате пресистемного метаболизма при первичном прохождении через печень. Определяется биодоступность при сравнении площадей под кривой «концентрация-время» (AUC). Важно отметить, что данный параметр даёт

информацию в отношении общего уровня, а не скорости абсорбции, так что величина $C_{\max}$ и $T_{\max}$ после приёма дозы ЛС внутрь может различаться, даже если биодоступность остаётся постоянной. В зависимости от способа назначения ЛС пересекает несколько барьеров, что способствует уменьшению его биодоступности.

Продemonстрированы половые различия процессов ADME ЛС, и хорошо известным примером служит более быстрое всасывание алкоголя у женщин по сравнению с мужчинами [33]. Женщины также более восприимчивы как к острым, так и хроническим эффектам алкоголя [34]. Это может быть частично приписано различиям в V_d и активности в желудке фермента алкогольдегидрогеназы [35]. При приёме внутрь абсорбция ЛС определяется, главным образом, пассивной диффузией в тонком кишечнике. У женщин опорожнение желудка и тонкой кишки происходит медленнее, чем у мужчин, оказывая влияние на фармакокинетические показатели применяемых перорально препаратов [36]. В этой связи при назначении на голодный желудок необходимо время между приёмами пищи и препарата (например, каптоприла, фелодипина, ампициллина и лоратадина) [37]. Половые различия отмечены также в составе желчных кислот человека, что может оказывать влияние на растворимость ЛС. Мужчины имеют высокие концентрации холевой кислоты, в то время как у женщин повышено содержание хенодзоксихолевой кислоты [7]. Установлено, что секреция желудочного сока, время опустошения желудка, желудочно-кишечный кровоток, активность пресистемного метаболизма и транспортёров влияют на абсорбцию ЛС при пероральном назначении [38, 39]. Хотя имеется мало информации, рассматривающей влияние пола на эти факторы, тем не менее, в ранних работах установлена возможность изменения в биодоступности некоторых субстанций [36]. Сообщается также, что некоторые гормоны могут модифицировать секрецию желудочного сока и, следовательно, значение pH в желудке [40]. Последствие таких изменений — значительная задержка начала действия дозированных форм в кишечнорастворимых оболочках, и растворимость ЛС, и скорость растворения могут быть модифицированы [41]. Однако противоречивые результаты были опубликованы с доказательством отсутствия изменения в фармакокинетических параметрах. Как было отмечено, невозможно *a priori* предсказать, в каких случаях должны присутствовать различия между женщинами и мужчинами в абсорбции лекарственных форм с кишечнорастворимой оболочкой. Также половым различиям в ЖК ЛС может способствовать желудочно-кишечный кровоток [42]. Продemonстрировано, что обычно у женщин уменьшенный кровоток в органах, следствием чего может быть замедление скорости и, возможно, пониженная степень абсорбции ЛС [43]. Однако данные, оценивающие влияние желудочно-кишечного кровотока у женщин при изучении ЖК ЛС, отсутствуют [36].

На биодоступность ЛС могут оказывать влияние пресистемный метаболизм и транспортные белки [44, 45]. Половые различия в лекарственном метаболизме имеют

место, как в желудке, так и печени, вовлекая многочисленные метаболические пути, и важным является то, что фармакокинетические различия ведут к изменению фармакодинамического ответа [46, 47]. Транспортные белки играют важную роль в транспортировании ЛС как внутрь клеток, так и в интерстициальную среду, и, следовательно, вовлечены в гепато-билиарную и почечную экскрецию [44]. В процессах абсорбции, распределения и выведения ЛС участвует гликопротеин Р, кодирующийся геном *MDR1*. Этот транспортер представляет собой АТФ-зависимый генный продукт множественной лекарственной резистентности из семейства транспортеров, локализованный на цитоплазматических мембранах различных клеток и осуществляющий выброс во внеклеточное пространство различных ЛС [48-50]. Так, в кишечнике он находится в роли своеобразного насоса, «выкачивающего» ЛС из клетки в просвет кишечника. Располагаясь в гепатоцитах, гликопротеин Р способствует выведению ЛС в желчь. Гликопротеин Р эпителия почечных канальцев участвует в активной секреции ЛС в мочу. Показано, что синтетические и эндогенные половые гормоны регулируют экспрессию гликопротеина Р и ингибируют его функцию в стенке кишечника, повышая лекарственную абсорбцию [51]. У мужчин печёночная экспрессия гликопротеина Р выше. Это приводит к быстрому транспорту, укорачивая период полуэлиминации ($T_{1/2}$) препаратов, являющихся субстратами этого транспортера (например, хинидина и дигоксина). У женщин пониженная экспрессия гликопротеина Р и более высокие значения равновесной концентрации дигоксина в плазме могут объяснять рост уровня смертности среди пациенток с хронической сердечной недостаточностью [52, 53]. Так как ретроспективный анализ не показал увеличения смертности среди женщин с низкой концентрацией дигоксина в сыворотке, было предложено пациенткам с хронической сердечной недостаточностью назначать низкие дозы дигоксина и проводить мониторинг его содержания в крови [54].

По сравнению с мужчинами женщины имеют более высокий процент жира, но низкое содержание воды в организме, что может повлиять на объём распределения (V_d) некоторых ЛС. Для липофильных препаратов, таких как опиоиды и производные бензодиазепина, V_d обычно выше у женщин. После накопления в жировой ткани, которая выступает в качестве резервуара, $T_{1/2}$ этих липофильных препаратов в организме женщин увеличивается с потенциальным появлением токсических эффектов. Отсюда предлагается назначать женщинам производные бензодиазепина в более низких дозах, чем мужчинам. Так как среди женщин содержание жира в организме может возрасти несоразмерно с возрастом, зависимость от пола несоответствия в распределении липофильных препаратов могут с возрастом также увеличиваться [33, 37, 55]. Напротив, V_d водорастворимых препаратов, таких как мышечные релаксанты, у женщин меньше, что ведёт к высокой первоначальной их концентрации в плазме. Также продemonстрирована на 20-30% выше чувствительность женщин к мышечно-расслабляющим эффектам векуро-

ния, рокурония и панкурония. Следовательно, необходимо для женщин уменьшить дозу мышечного релаксанта, если целью является краткосрочное действие препарата (например, во время анестезии) [56]. Также сообщается, что у женщин по сравнению с мужчинами меньше объем плазмы, так же как ниже скорость тока крови в органах и пониженная концентрация кислого α_1 -гликопротеина — белка, связывающего ЛС нейтрального и основного характера. В отличие от альбумина, экспрессия кислого α_1 -гликопротеина находится под контролем циркулирующих в крови половых гормонов [57]. Как приём пероральных контрацептивов, так и беременность добавочно уменьшают в плазме содержание кислого α_1 -гликопротеина. Показано, что свободная (несвязанная) фракция различных ЛС (диазепам, хлордиазепоксид и имипрамин) значительно выше в плазме у женщин, чем у мужчин.

Следует отметить, что среди процессов ADME половые различия в метаболизме ЛС рассматриваются как самая главная причина особенностей ФК у мужчин и женщин [58]. Несмотря на большие вариации в лекарственном метаболизме (биотрансформации) среди индивидов, поправка на рост, вес, площадь поверхности и состава тела устраняет некоторые, но не все зависимые от пола различия. Эти различия наблюдались для таких препаратов как никотин, хлордиазепоксид, флуразепам, ацетилсалициловая кислота (аспирин) и гепарин [17]. Метаболизм ЛС затрагивает две различные фазы, которые могут быть подвержены влиянию как генетических, так и средовых переменных [59, 60]. В первой фазе система цитохрома P450 (CYP), вовлечённая в лекарственный метаболизм, является доминирующей окислительной ферментной системой, играющая важную роль в распределении ЛС и отвечающая за биотрансформацию 70-80% всех ЛС [61]. Всего идентифицировано 18 генных семейств CYP, и в основном лекарственный метаболизм опосредуется CYP1, CYP2, and CYP3 [62, 63]. Связанная с полом активность ферментов CYP может быть причиной различия как терапевтической эффективности ЛС, так НПР между мужчинами и женщинами [17, 55, 64-69].

CYP1A2 представляет собой изофермент с более высокой активностью у мужчин, участвующий в метаболизме антипсихотических препаратов оланзапина и клозапина. Следовательно, клиренс этих препаратов протекает быстрее у мужчин, чем у женщин [16, 58]. У женщин вследствие замедленного метаболизма этих препаратов наблюдается улучшение психотических симптомов. В то же время проявляются побочные эффекты, ассоциируемые с лекарственным приёмом, например, прибавка в весе и метаболический синдром [55]. При назначении ЛС во время сопутствующего использования пероральных контрацептивов или при беременности в зависимости от специфики препарата и состояния пациента необходима коррекция дозы, так как уменьшается активность CYP1A2 [64, 70].

Отмечается более высокая экспрессия и активность изофермента CYP2B6 у женщин, чем у мужчин, активность которого также варьирует среди разных этнических

групп. Так, она ниже у латиноамериканцев, чем у белых и афроамериканцев. Напротив, латиноамериканки показали более высокий уровень активности CYP2B6, когда сравнивались с белыми женщинами и афроамериканками. Таким образом, препараты, первоначально метаболизируемые CYP2B6, могут быть менее эффективны у женщин (особенно латиноамериканок), чем у мужчин [65].

Выраженный генетический полиморфизм демонстрирует изофермент CYP2D6, участвуя в биотрансформации >20% всех ЛС, к которым относятся анальгетики (например, кодеин), антидепрессанты (например, ингибиторы обратного захвата серотонина), и галоперидол [16, 55, 62]. Этничность представляет ключевой фактор для генетической вариации, и распространенность «экстенсивных» или «активных» метаболизаторов и «медленных» метаболизаторов варьирует среди разных этнических групп. Среди «экстенсивных» метаболизаторов, уровень активности CYP2D6 выше у женщин, чем у мужчин [55]. Возрастающая активность CYP2D6 наблюдается во время беременности [64, 68].

Наиболее из экспрессируемых семейства CYP в печени и доминирующим в I фазе метаболизма является изофермент CYP3A4 [33, 58]. Его экспрессия (белка и мРНК) и активность выше у женщин, чем у мужчин. Такие препараты, как циклоспорин, эритромицин, нимодипин и кортизол являются субстратами CYP3A4, демонстрируя быстрый клиренс среди женщин [17]. Хотя CYP3A4 также ответственен почти за 60% CYP-опосредованного метаболизма золпидема, в действительности общий клиренс препарата медленнее у женщин, чем у мужчин. Так как тестостерон может стимулировать активность CYP3A в метаболизме некоторых лекарственных препаратов, было постулировано повышение метаболизма золпидема у мужчин. Напротив, низкий уровень тестостерона у женщин может быть причиной замедления CYP3A4-опосредованного метаболизма золпидема. В результате у женщин замедленный клиренс и увеличенный риск остаточных эффектов золпидема на следующий день (*risk of morning-after activity impairment*) [71]. Greenblatt D.L. и von Moltke L.L. проанализировали 38 наборов данных для 14 препаратов, являющихся субстратами P450 3A (CYP3A), но не субстратами гликопротеина P, тестированных у здоровых молодых мужчин и женщин. Авторы пришли к выводу, что пол имеет небольшое и статистически значимое влияние на метаболизм CYP3A, хотя, возможно, это не оказывает влияния в клинической практике. Данное исследование указывает на то, что необходимо получить дополнительные параметры, чтобы с определенностью охарактеризовать половые различия в лекарственном метаболизме [72]. В 2010 г. был опубликован мета-анализ зависимых от пола различий распределения мидазолама при внутривенном и пероральном введении. Показано, что женщины имели более высокий клиренс, чем мужчины, у которых наблюдались более высокие значения AUC. Причём половые различия более выражены наблюдались при внутривенном введении мидазолама, и между полами отсутствовало различие в пероральной биодоступности

препарата, что предполагает значительно более высокую активность CYP3A у женщин, чем у мужчин [73]. В работе *Chetty M. и соавт.* сделана попытка смоделировать, каким образом различные субстраты метаболизируются изоферментами CYP3A. Авторы пришли к заключению, что отсутствие консенсуса в литературе относительно половых различий в метаболизме ЛС может быть объяснено дизайном исследований с пониженной мощностью и несовместимыми методологически [74]. Отмечается, что большинство ЛС, метаболизируемых изоферментом CYP3A4, являются также субстратами гликопротеина Р. Это затрудняет определение роли этого транспортера в связанных с полом различиях в пероральной ФК ЛС. В то же время группу препаратов, являющихся субстратами гликопротеина Р, но в их метаболизме CYP3A4 не участвует, представляют фторхинолоны [75]. Некоторые исследования были выполнены путём сравнения влияния пола на пероральную ФК ряда препаратов из этой группы (ципрофлоксацина, офлоксацина, левофлоксацина, грейпфлоксацина и гатифлоксацина). Во всех случаях более высокие уровни содержания препаратов в плазме достигались у женщин по сравнению с мужчинами [76, 77]. Тем не менее, различия исчезали, когда данные были скорректированы к весу тела индивидов. Эти взятые вместе результаты, по-видимому, указывают, что гликопротеин Р не играет важной роли в связанных с полом различиях в пероральной ФК ЛС, что, однако, требует дальнейшего исследования.

Ферменты II фазы метаболизма представлены уридиндифосфат (UDP)-глюкуронозилтрансферазами (UGTs), сульфотрансферазами, N-ацетилтрансферазами или метилтрансферазами [37]. Являясь суперсемейством с двумя главными подсемействами — UGT1 и UGT2, UGTs наиболее доминирующие ферменты II фазы в печени, почках и кишечнике [78]. У мужчин уровень активности большинства ферментов II фазы выше, чем у женщин [17]. Как эстрогены, так и андрогены регулируют экспрессию ферментов подсемейства UGT2B, и активность UGTs возрастает во время беременности [79]. Оксазепам метаболизируется главным образом изоферментом UGT2B15 и у женщин более длительный $T_{1/2}$, чем у мужчин [80]. Конъюгация с глюкуроновой кислотой также главный метаболический путь для антиретровирусных препаратов. Среди ВИЧ-инфицированных пациентов больше случаев НПР и, возможно, выше эффективность

назначенных антиретровирусных препаратов наблюдалась у женщин, и такой феномен мог быть вследствие пониженной скорости глюкуронидации и медленного клиренса этих препаратов у женщин, чем у мужчин [49]. Как глюкуронидация, так и сульфатная конъюгация являются основными путями для элиминации ацетаминофена. У женщин клиренс ацетаминофена медленнее, чем у мужчин, но половое различие, по-видимому, смещается с использованием комбинированных эстроген-прогестерон пероральных контрацептивов, которые увеличивают уровень активности UGTs [81].

Как почечный кровоток, так и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) выше у мужчин, чем у женщин [17]. Следовательно, женщины демонстрируют замедленный клиренс ЛС, которые активно выводятся через почки (дигоксин, метотрексат, габапентин и прегабалин) [14, 37, 43].

Заключение

Вариабельность между пациентами показателей исходов лечения может возникать из-за разницы в лекарственной экспозиции и/или фармакологическом ответе. В целом фармакологический статус женщин менее изучен, чем у мужчин, что является проблемой, заслуживающей особого внимания. На первый план для оптимизации показателей исходов лечения пациентов, помимо основных физиологических различий, должно выходить понимание половых различий. Фармакологический ответ зависит от множества факторов, и половая принадлежность индивидуума — один из первых изучаемых факторов, оказывающих влияние на лекарственный метаболизм и действие ЛС в организме. Следовательно, дизайн клинических и доклинических исследований с целью индивидуализации фармакотерапии должен иметь подход, основанный на половых характеристиках испытуемых. Начинают появляться данные о связанных с полом специфических эффектах как на ФК, так и на безопасность и эффективность многочисленных ЛС. Тем не менее, участие женщин в клинических исследованиях остаётся недостаточным, особенно в первые фазы испытания новых ЛС. В настоящее время растут знания о связанных с полом фармакодинамических различиях, идентифицированных на молекулярном уровне. В понимании половых различий, в настоящее время, становится очевидной роль фармакогеномики и фармакогенетики.

Литература

1. Fuhr U., Jetter A., Kirchheiner J. Appropriate phenotyping procedures for drug metabolizing enzymes and transporters in humans and their simultaneous use in the “cocktail” approach. // Clin Pharmacol Ther 2007; 81:270-283.
2. Daly T.M., Dumaual C.M., Miao X., et al. Multiplex assay for comprehensive genotyping of genes involved in drug metabolism, excretion, and transport. // Clin Chem 2007; 53:1222-1230.
3. insburg G.S., Willard H.F. Genomic and personalized medicine: Foundations and applications. // Transl Res 2009; 154:277-287.
4. Tingen C.M., Kim A.M., Wu P.H., Woodruff T.K. Sex and sensitivity: the continued need for sex-based biomedical research and implementation. // Women's Health 2010; 6:511-516.
5. Geller S.E., Adams M.G., Carnes M. Adherence to federal guidelines for reporting of sex and race/ethnicity in clinical trials. // J Women's Health 2006; 15:1123-1131.
6. Mattison D.R. Pharmacokinetics in real life: sex and gender differences. // Popul Ther Clin Pharmacol 2013; 20:e340-e349.

7. Nicolas J.M., Espie P., Molimard M. Gender and interindividual variability in pharmacokinetics. // Drug Metab Rev 2009; 41:408-421.
8. Huang S.M., Temple R. Is this the drug or dose for you?: Impact and consideration of ethnic factors in global drug development, regulatory review, and clinical practice. // Clin Pharmacol Ther 2008; 84:287-294.
9. Bren L. Does sex make a difference? // FDA Consum Mag 2005; 39:10-15.
10. Uhl K., Parekh A., Kweder S. Females in clinical studies: where are we going? // Clin Pharmacol Ther 2007; 81:600-602.
11. Federman D.D. The biology of human sex differences. // N Engl J Med 2006; 354:1507-1514.
12. Gray J. Why can't a woman be more like a man? // Clin Pharmacol Ther 2007; 82:15-17.
13. Mattison Faye A.C., Mattison D.R. Sex differences in drug development. // Blickpunkt DER MANN 2008; 6:21-25.
14. Anderson G.D. Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. // J Women's Health 2005; 14:19-29.
15. Mode A., Gustafsson J.A. Sex and the liver — a journey through five decades. // Drug Metab Rev 2006; 38:197-207.
16. Schwartz J.B. The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. // Clin Pharmacol Ther 2007; 82:87-96.
17. Soldin O.P., Chung S.H., Mattison D.R. Sex differences in drug disposition. // J Biomed Biotechnol 2011; 2011:187103.
18. Parekh A., Fadiran E., Uhl K., Throckmorton D. Adverse effects in women: implications for drug development and regulatory policies. // Expert Rev Clin Pharmacol 2011; 4:453-466.
19. Moore T.J., Cohen M.R., Furberg C.D. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. // Arch Intern Med 2007; 167:1752-1759.
20. Kando J.C., Yonkers K.A., Cole J.O. Gender as a risk factor for adverse events to medications. // Drugs 1995; 50:1-6.
21. Tran C., Knowles S.R., Liu B.A., Shear N.H. Gender differences in adverse drug reactions. // J Clin Pharmacol 1998; 38:1003-1009.
22. Zopf Y., Rabe C., Neubert A., et al. Women encounter ADRs more often than do men. // Eur J Clin Pharmacol 2008; 64:999-1004.
23. Evans R.S., Lloyd J.F., Stoddard G.J., et al. Risk factors for adverse drug events: a 10-year analysis. // Ann Pharmacother 2005; 39:1161-1168.
24. Zopf Y., Rabe C., Neubert A., et al. Gender-based differences in drug prescription: relation to adverse drug reactions. // Pharmacology 2009; 84:333-339.
25. Coker S.J. Drugs for men and women — how important is gender as a risk factor for TdP? // Pharmacol Ther 2008; 119:186-194.
26. Chu T. Gender differences in pharmacokinetics. // US Pharm 2014; 39(9):40-43.
27. Verster J.C., Roth T. Gender differences in highway driving performance after administration of sleep medication: a review of the literature. // Traffic Inj Prev 2012; 13:286-292.
28. Anthony M., Berg M.J. Biologic and molecular mechanisms for sex differences in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics: Part I. // J Women's Health Gend Based Med 2002; 11:601-615.
29. Anthony M., Berg M.J. Biologic and molecular mechanisms for sex differences in pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics: Part II — workshop held at the National Institutes of Health, May 4—6, 1999. // J Women's Health Gend Based Med 2002; 11:617-629.
30. Drici M.D., Clement N. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome. // Drug Saf 2001; 24:575-585.
31. Zhang L., Strong J.M., Qiu W., et al. Scientific perspectives on drug transporters and their role in drug interactions. // Mol Pharmacol 2006; 3:62-69.
32. Kim R.B., Zamek-Gliszczynski M.J., Hoffmaster K.A., et al. Transporters and drug discovery: why, when, and how. // Mol Pharmacol 2006; 3:26-32.
33. Ciccone G.K., Holdcroft A. Drugs and sex differences: a review of drugs relating to anaesthesia. // Br J Anaesth 1999; 82:255-265.
34. Frezza M., di Padova C., Pozzato G., et al. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. // N Engl J Med 1990; 322:95-99.
35. Parlesak A., Billinger M.H.U., Bode C., Bode J.C. Gastric alcohol dehydrogenase activity in man: influence of gender, age, alcohol consumption and smoking in a Caucasian population. // Alcohol Alcoholism 2002; 37:388-393.
36. Carrasco-Portugal M.C., Flores-Murrieta F.J. Gender differences in the pharmacokinetics of oral drugs. // Pharmacol Pharm 2011; 2:31-41.
37. Whitley H.P., Lindsey W. Sex-based differences in drug activity. // Am Fam Physician 2009; 80:1254-1258.
38. Martinez M.N., Amidon G.L. A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: a review of fundamentals. // J Clin Pharmacol 2002; 42:620-643.
39. Aichhorn W., Gasser M., Weiss E.M., et al. Gender differences in pharmacokinetics and side effects of second generation antipsychotic drugs. // Curr Neuropharmacol 2005; 3:73-85.
40. Gandhi M., Aweeka F., Greenblatt R.M., Blaschke T.F. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. // Annu Rev Pharmacol Toxicol 2004; 44:499-523.
41. Donovan M.D. Sex and racial differences in pharmacological response: Effect of route of administration and drug delivery system on pharmacokinetics. // J Women's Health 2005; 14:30-37.
42. Fletcher C.V., Acosta E.P., Strykowski J.M. Gender differences in human pharmacokinetics and pharmacodynamics. // J Adolesc Health 1994; 15:619-629.
43. Schwartz J.B. The influence of sex on pharmacokinetics. // Clin Pharmacokinet 2003; 42:107-121.
44. Giacomini K.M., Huang S.M., Tweedie D.J., et al. Membrane transporters in drug development. // Nat Rev Drug Discov 2010; 9:215-236.
45. Kadono K., Akabane T., Tabata K., et al. Quantitative prediction of intestinal metabolism in humans from a simplified intestinal availability model and empirical scaling factor. // Drug Metab Dispos 2010; 38:1230-1237.
46. Krecic-Shepard M.E., Barnas C.R., Slimko J., et al. Gender-specific effects on verapamil pharmacokinetics and pharmacodynamics in humans. // J Clin Pharmacol 2000; 40:219-230.
47. Kennedy M. Hormonal regulation of hepatic drug-metabolizing enzyme activity during adolescence. // Clin Pharmacol Ther 2008; 84:662-673.
48. Marzolini C., Paus E., Buclin T., Kim R.B. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. // Clin Pharmacol Ther 2004; 75:13-33.

49. *Oforokun I.* Sex differences in the pharmacologic effects of antiretroviral drugs: potential roles of drug transporters and phase 1 and 2 metabolizing enzymes. // *Top HIV Med* 2005; 13:79-83.
50. *Buchanan F.F., Myles P.S., Cicuttini F.* Patient sex and its influence on general anaesthesia. // *Anaesth Intensive Care* 2009; 37:207-218.
51. *Frohlich M., Albermann N., Sauer A., et al.* In vitro and ex vivo evidence for modulation of P-glycoprotein activity by progestins. // *Biochem Pharmacol* 2004; 68:2409-2416.
52. *Rathore S.S., Wang Y., Krumholz H.M.* Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. // *N Engl J Med* 2002; 347:1403-1411.
53. *Rodenburg E.M., Stricker B.H., Visser L.E.* Sex differences in cardiovascular drug-induced adverse reactions causing hospital admissions. // *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74:1045-1052.
54. *Adams K.F. Jr., Patterson J.H., Gattis W.A., et al.* Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. // *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:497-504.
55. *Rubinow D.R., Moore M.* Sex-dependent modulation of treatment response. // *Dialogues Clin Neurosci* 2004; 6:39-51.
56. *Pleym H., Spigset O., Kharasch E.D., et al.* Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. // *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47:241-259.
57. *Beierle I., Meibohm B., Derendorf H.* Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. // *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 37:529-547.
58. *Waxman D.J., Holloway M.G.* Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes. // *Mol Pharmacol* 2009; 76:215-228.
59. *Lewis D.F.* 57 varieties: the human cytochromes P450. // *Pharmacogenomics* 2004; 5:305-318.
60. *Zamek-Gliszczynski M.J., Hoffmaster K.A., Nezasa K., et al.* Integration of hepatic drug transporters and phase II metabolizing enzymes: mechanisms of hepatic excretion of sulfate, glucuronide, and glutathione metabolites. // *Eur J Pharm Sci* 2006; 27:447-486.
61. *Zanger U.M., Schwab M.* Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. // *Pharmacol Ther* 2013; 138:103-141.
62. *Nebert D.W., Wikvall K., Miller W.L.* Human cytochromes P450 in health and disease. // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2013; 368:20120431.
63. *Franconi F., Campesi I.* Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women. // *Br J Pharmacol* 2014; 171:580-594.
64. *Tracy T.S., Venkataramanan R., Glover D.D., Caritis S.N.* Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A activity) during pregnancy. // *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:633-639.
65. *Lamba V., Lamba J., Yasuda K., et al.* Hepatic CYP2B6 expression: gender and ethnic differences and relationship to CYP2B6 genotype and CAR (constitutive androstane receptor) expression. // *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307:906-922.
66. *Higashi E., Fukami T., Itoh M., et al.* Human CYP2A6 is induced by estrogen via estrogen receptor. // *Drug Metab Dispos* 2007; 35:1935-1941.
67. *McGready R., Stepniowska K., Seaton E., et al.* Pregnancy and use of oral contraceptives reduces the biotransformation of progutanol to cycloguanil. // *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59:553-557.
68. *Wadelius M., Darj E., Frenne G., Rane A.* Induction of CYP2D6 in pregnancy. // *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62:400-407.
69. *Sinues B., Fanlo A., Mayayo E., et al.* CYP2A6 activity in a healthy Spanish population: effect of age, sex, smoking, and oral contraceptives. // *Hum Exp Toxicol* 2008; 27:367-372.
70. *Zaigler M., Rietbrock S., Szymanski J., et al.* Variation of CYP1A2-dependent caffeine metabolism during menstrual cycle in healthy women. // *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38:235-244.
71. *Cubala W.J., Wiglusz M., Burkiewicz A., et al.* Zolpidem pharmacokinetics and pharmacodynamics in metabolic interactions involving CYP3A: sex as a differentiating factor. // *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66:955.
72. *Greenblatt D.J., von Moltke L.L.* Gender has a small but statistically significant effect on clearance of CYP3A substrate drugs. // *J Clin Pharmacol* 2008; 48:1350-1355.
73. *Hu Z.Y., Zhao Y.S.* Sex-dependent differences in cytochrome P450 3A activity as assessed by midazolam disposition in humans: a meta-analysis. // *Drug Metab Dispos* 2010; 38:817-823.
74. *Chetty M., Mattison D., Rostami-Hodjegan A.* Sex differences in the clearance of CYP3A4 substrates: exploring possible reasons for the substrate dependency and lack of consensus. // *Curr Drug Metab* 2012; 13:778-786.
75. *Aminimanizani A., Beringer P., Jelliffe R.* Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the newer fluoroquinolone antibacterials. // *Clin Pharmacokinet* 2001; 40:169-187.
76. *Overholser B.R., Kays M.B., Forrest A., Sowinski K.M.* Sex-related differences in the pharmacokinetics of oral ciprofloxacin. // *J Clin Pharmacol* 2004; 44:1012-1022.
77. *Zhang X., Overholser B.R., Kays M.B., et al.* Gatifloxacin pharmacokinetics in healthy men and women. // *J Clin Pharmacol* 2006; 46:1154-1162.
78. *Mackenzie P.I., Bock K.W., Burchell B., et al.* Nomenclature update for the mammalian UDP glycosyltransferase (UGT) gene superfamily. // *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15:677-685.
79. *Hu D.G., Mackenzie P.I.* Estrogen receptor alpha, fos-related antigen-2, and c-Jun coordinately regulate human UDP glucuronosyltransferase 2B15 and 2B17 expression in response to 17beta-estradiol in MCF-7 cells. // *Mol Pharmacol* 2009; 76:425-439.
80. *Court M.H., Hao Q., Krishnaswamy S., et al.* UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B15 pharmacogenetics: UGT2B15 D85Y genotype and gender are major determinants of oxazepam glucuronidation by human liver. // *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 310: 656-665.
81. *Abernethy D.R., Divoll M., Greenblatt D.J., Ameer B.* Obesity, sex, and acetaminophen disposition. // *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31:783-790.

Генетические, патофизиологические и клинические аспекты антиагрегантной терапии (обзор литературы)

Зеленская Е.М.^{1,2}, Слепухина А.А.¹, Кох Н.В.^{1,2}, Апарцин К.А.³, Лифшиц Г.И.^{1,2,3}

¹ — Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск

² — Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск

³ — Иркутский Научный Центр СО РАН, г. Иркутск

Резюме. Краткая характеристика современных классов антиагрегантных препаратов, их показания и противопоказания; на основании мета-анализов оценены эффективность и безопасность их применения.

Ключевые слова: антитромбоцитарная терапия, тиенопиридины, клопидогрел, тикагрелор, тиклопидин, аспирин, блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов

Genetic, pathophysiological and clinical aspects of antiplatelet therapy (review)

Zelenskaya E.M.^{1,2}, Slepukhina A.A.¹, Koch N.V.^{1,2}, Apartsyn K.A.³, Lifshits G.I.^{1,2,3}

¹ — Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk

² — Novosibirsk State University, Novosibirsk

³ — Irkutsk Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk

Abstract. A brief description of the modern classes of antiplatelet drugs, their indications and contraindications; the efficacy and safety of use based on meta-analyzes assessment.

Keywords: antiplatelet therapy, thienopyridine, clopidogrel, ticagrelor, ticlopidine, aspirin, glycoprotein IIb / IIIa receptor inhibitors

Автор, ответственный за переписку:

Зеленская Елена Михайловна, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, 630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 8; e-mail: helenzlnsk@gmail.com

Введение

Основную роль в формировании атеротромботической патологии играют реакции свёртывания крови. В норме эти процессы обеспечивают гемостаз и создают условия для последующего восстановления целостности повреждённого сосуда, но при наличии изменений свойств сосудистой стенки и реологических свойств крови реакции свёртывания крови являются ключевым звеном процессов, приводящих к образованию тромботических масс и окклюзии сосудов [1].

Различные этапы каскада реакций свёртывания могут выступать в качестве мишеней для антитромботической или антиагрегантной терапии [2]. Показаниями для назначения антиагрегантной терапии являются вторичная профилактика острых нарушений мозгового кровообращения, острого коронарного синдрома (ОКС) [3], лечение стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) [4]. Рекомендована обязательная профилактика кардиоваскулярных тромбозов и у больных группы высокого

риска — пациентов с сахарным диабетом [3, 5], артериальной гипертензией, дислипидемией, ожирением [5, 6], заболеваниями периферических сосудов [7, 8]. Кроме того, антитромбоцитарная терапия (АТТ) используется в качестве альтернативы варфарину при ревматических пороках митрального клапана, после операции на клапанах и при нарушениях сердечного ритма (фибрилляции / трепетании предсердий) [9]. Особенностью АТТ является большая продолжительность её применения: она используется в течение нескольких лет, десятилетий, в идеале — пожизненно.

Различные этапы каскада реакций свёртывания могут выступать в качестве мишеней для АТТ. Одним из классических препаратов, используемых с этой целью, стала ацетилсалициловая кислота (АСК) (коммерческое наименование — аспирин). АСК и сейчас широко используется в качестве дезагреганта, но наличие серьёзных побочных эффектов (ультцерогенное действие) и противопоказаний (бронхиальная астма, индуцированная приёмом салицилатов) вынуждает к поиску других антиагрегантных

препаратов, лишённых этих недостатков [10, 11]. Такими препаратами стали тиенопиридины.

Тиенопиридины являются необратимыми ингибиторами тромбоцитарных $P2Y_{12}$ -рецепторов и, таким образом, действуют на путь активации тромбоцитов, на который аспирин влияет слабо — ответ на стимуляцию аденозиндифосфатом. Тиклопидин — тиенопиридин первого поколения — показал свою большую эффективность по сравнению с ацетилсалициловой кислотой, но также не лишён серьёзных побочных эффектов: на фоне приёма тиклопидина часто описывались случаи развития нейтропении. Другим препаратом этой группы стал клопидогрел, широко используемый в настоящее время, как один из основных препаратов при назначении антитромботической терапии. Ещё один представитель семейства тиклопидинов — тикагрелор — отличается от других препаратов этой же группы механизмом и обратимостью действия [12]. На данный момент появилась новая группа антиагрегантных препаратов — блокаторы $GP IIb/IIIa$ рецепторов тромбоцитов, но спектр их применения достаточно узок.

Ацетилсалициловая кислота

Терапия антиагрегантами длительное время была представлена только одним антиагрегантом — АСК, которая уже несколько десятилетий остаётся её стандартом. АСК необратимо ингибирует циклооксигеназу-1, что, в свою очередь, приводит к блокированию синтеза тромбоксана A_2 .

Несмотря на наличие побочных эффектов, применение АСК оправдано как при первичной профилактике острых сосудистых нарушений у пациентов с высоким риском их возникновения, так и при вторичной профилактике при уже свершившихся сосудистых катастрофах.

Назначение аспирина противопоказано в следующих случаях: при обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при геморрагическом диатезе, детям в возрасте до 12 лет, при беременности (последний триместр), повышенной чувствительности к салицилатам. Для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий рекомендуются малые дозы препарата — 75-150 мг/сут ежедневно, в острых ситуациях 250-500 мг однократно, затем переход на поддерживающую терапию малыми дозами [13].

Тиенопиридины

Со второй половины 80-х годов XX века стали появляться антиагреганты — ингибиторы АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, антагонисты рецептора $P2Y_{12}$, тиенопиридины. Механизм их действия заключается в обратимом или необратимом ингибировании рецепторов тромбоцитов $P2Y_{12}$, что приводит через каскад внутриклеточных реакций к ингибированию связи фибриногена с рецептором $GP IIb/IIIa$ и блокированию заключительной стадии агрегации тромбоцитов с АДФ. Эта группа представлена несколькими препаратами —

тиклопидином, клопидогрелом, тикагрелором, прасугрелом, которые относятся к необратимым ингибиторам $P2Y_{12}$ -рецепторов.

Тиклопидин — один из первых препаратов рассматриваемой группы. На данный момент он не применяется для длительного лечения больных с ИБС, в частности, в связи с возможными побочными явлениями в виде развития нейтропении, панцитопении и повышения содержания липидов низкой и очень низкой плотности. Тиклопидин используют в основном в кардиохирургической практике в виде коротких (до 1-2 мес.) курсов АТТ после операции аортокоронарного шунтирования или чрескожной транслюмбальной баллонной ангиопластики.

Противопоказаниями к применению препарата являются геморрагические диатезы, в том числе геморрагические инсульты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз в анамнезе, тяжёлые поражения печени, гиперчувствительность к препарату, беременность и кормление грудью. Препарат назначают в дозе 500 мг/сут в 2 приёма. Терапевтический эффект наступает только через 3-5 дней после начала лечения и сохраняется в течение 10 дней после отмены препарата [12].

Клопидогрел — наиболее известный представитель группы тиенопиридинов. Он, как тиклопидин и прасугрел, относится к пролекарствам. Препарат имеет сложный метаболизм. Его всасывание в кишечнике и поступление в кровь связано с Р-гликопротеином, кодируемым геном MDR1 (ABCB1). 85% дозы превращаются в неактивное карбоксильное производное за счёт действия эстераз плазмы. Оставшиеся 15% дозы претерпевают двухступенчатое окисление под действием изоформ цитохрома P450, превращаясь сначала в 2-оксо-клопидогрель, а затем в активное тиольное производное. Оно, в свою очередь, необратимо ингибирует связывание АДФ с $P2Y_{12}$ -рецепторами тромбоцитов. В дальнейшем происходит ингибирование связывания фибриногена с рецептором $GP IIb/IIIa$ и снижение агрегации. Кроме того, в настоящее время часто используется назначение двойной антиагрегантной терапии клопидогрелом и АСК. Так, показано, что у пациентов с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST, получавших клопидогрел в дополнение к аспирину и стандартной фибринолитической терапии, выявлено меньше ишемических осложнений [13].

Клопидогрел переносится лучше, чем тиклопидин, быстрее развивает свой эффект (уже через 2 ч после приёма 75 мг). Описаны некоторые побочные эффекты клопидогрела. По сообщениям ВОЗ, геморрагические осложнения возникали в 28% (130 из 460) случаев после применения клопидогрела [14].

Для этого средства характерна вариабельность терапевтического ответа: процент резистентных пациентов колеблется от 5 до 40% в зависимости от популяции [15, 16], что также следует учитывать при назначении антитромботической терапии. Особенное внимание привлекает такое нежелательное клиническое последствие, как ретромбоз стента.

Условно факторы, играющие роль в вариабельности ответа на клопидогрел, могут быть разделены на 3 категории: генетические (полиморфные варианты генов MDR1, изоформы CYP, P2Y₁₂, GP IIb/IIIa), клеточные (ускоренный распад тромбоцитов, усиление действия АДФ, снижение активности цитохромов CYP450, дополнительные пути регуляции активности рецепторов P2Y₁, P2Y₁₂) и клинические (ошибочное назначение, низкий комплаенс, недостаточная дозировка, сниженное всасывание, лекарственные взаимодействия, курение, сахарный диабет или инсулинорезистентность, избыточная масса тела).

Высокая остаточная агрегация тромбоцитов после приёма клопидогрела, развивающаяся вследствие разных причин, рассматривается как самостоятельный прогностический маркер для ближних и дальних клинических исходов [17]. Таким образом, важным становится вопрос подбора оптимальной индивидуальной дозы клопидогрела до его назначения. Одним из методов, подходящим для этого, является генетическое тестирование, результаты которого помогут отнести пациента к группе с усиленным, экстенсивным или ослабленным метаболизмом лекарственного препарата, что в дальнейшем будет важным для подбора адекватной дозы клопидогрела [18, 19].

Показано, что наибольший вклад в метаболизм клопидогрела осуществляют полиморфные варианты цитохрома CYP2C19 и белок Р-гликопротеин, кодируемых геном MDR1 [20].

Цитохром CYP2C19 является представителем группы ферментов семейства цитохрома P450 и представляет собой фермент S-мефенитонингидроксилазу. Низкая активность фермента ассоциирована с риском развития инфаркта миокарда или ишемического инсульта — у пациентов со сниженной активностью фермента отмечалось увеличение риска смерти от сердечно-сосудистых событий на 53%. Ген, кодирующий цитохром CYP2C19, локализован в 10 хромосоме, локус 10q24. Данный локус входит в состав большого кластера, содержащего гены CYP2C19, CYP2C18, CYP2C19, CYP2C9, CYP2C8, и связанного со сниженным ответом на клопидогрел по результатам полногеномного анализа ассоциаций [21].

Аллельный вариант CYP2C19*2 (rs4244285) относится к протромбогенным вариантам цитохрома CYP2C19. Замена G<A (Gly681Ala) ассоциирована с высокой остаточной агрегацией тромбоцитов после приёма клопидогрела, усилением тромбообразования и общим ухудшением прогноза у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, особенно, после установки стента. В большей мере это относится к гомозиготам A/A (*2/*2), носители этого ге-

нотипа относятся к группе медленных метаболизаторов, но пациенты-гетерозиготы G/A (*1/*2) также характеризуются сниженной скоростью метаболизма клопидогреля. В настоящее время обсуждается возможность назначения больших доз клопидогреля для таких пациентов, но однозначных рекомендаций пока не выработано [22].

Другой вариант, CYP2C19*3, также приводит к снижению активности цитохрома, что связывают с повышенным риском развития тромботических процессов. Для данного варианта также выделяют пациентов с промежуточным метаболизмом, носителей генотипа *1/*3 (G/A), и пациентов-носителей генотипа *3/*3 (A/A), характеризующихся замедленным метаболизмом клопидогреля. Однако, полиморфный вариант CYP2C19*3 встречается реже, чем вариант *2: частота носительства варианта CYP2C19*2 составляет 25%, частота носительства варианта CYP2C19*3 — менее 1%. Вариант CYP2C19*17, приводит к повышению активности цитохрома CYP2C19 (табл. 1), что обуславливает ускоренный обмен субстратов фермента, в том числе и клопидогреля. Это может способствовать увеличению образования активного метаболита препарата, и, соответственно, усилению эффекта на принятую дозу [23]. У пациентов в таком случае было отмечено увеличение риска кровотечений, особенно у гомозигот по данному аллелю. АДФ-индуцированная агрегация у гомозиготных пациентов наименьшая, а риск кровотечений — максимален. В то же время, не было отмечено достоверного влияния CYP2C19*17 на частоту возникновения тромбозов стентов. [24].

В зависимости от сочетаний аллельных вариантов генов пациента можно отнести к той или иной группе, отличающихся по скорости метаболизма (табл. 2) [25].

Другим фактором, оказывающим влияние на метаболизм клопидогреля, является активность Р-гликопротеина. Р-гликопротеин (альтернативные названия ABCB1, MDR1) представляет собой продукт гена ABCB1, локализованного в 7 хромосоме и содержащего 28 экзонов. В состав белка входят 1280 аминокислотных остатков. Этот гликопротеин является одним из самых хорошо изученных представителей семейства ABC-транспортёров (ATP-binding cassette family). Данная группа белков осуществляет АТФ-зависимый транспорт различных субстратов через цитоплазматическую мембрану.

ABC-транспортёры содержат два блока, представленных полипептидной цепочкой или объединённых в димер. В структуре данных белков имеются нуклеотид-связывающий домен (NBD) и трансмембранный домен, содержащий 6 спиралей. Каждый NBD имеет высококон-

Таблица 1

Полиморфные варианты гена CYP2C19 и связанные с ними изменения активности цитохрома CYP2C19

Вариант	Действие	Частота встречаемости аллелей	Частота носительства
*2 (rs4244285)	Снижение функции (доминантный)	15%	25%
*3 (rs4986893)	Снижение функции	<1%	<1%
*4 (rs28399504)	Снижение функции (рецессивный)	<1%	2%
*17 (rs12248560)	Повышение функции	20%	35%

Таблица 2

Типы метаболизма в зависимости от генотипа CYP2C19

Тип метаболизма	Генетические варианты
Ультрабыстрый	*17/*17, *1/*17
Экстенсивный	*1/*1
Промежуточный	*1/*2, *1/*3
Сниженный	*2/*2, *2/*3, *3/*3
Неизвестно	*2/*17, *3/*17

сервативные А и В мотивы, консервативный С-мотив или линкерный пептид и петли Q, D и H. АТФ-связывающий сайт формируется при взаимодействии участков полипептидной цепи белка. Таким образом, формируется воронка, диаметр которой в самой широкой части достигает 50 ангстрем. Центральная часть обладает высоким сродством к субстрату и имеет название «on-site», в то время как внешняя часть характеризуется низкой аффинностью и носит название «off-site» [26].

Работа Р-гликопротеина в настоящее время рассматривается как механизм, защищающий организм от ксенобиотиков, ограничивающий их абсорбцию из желудочно-кишечного тракта и обеспечивающий их выделение из клеток в желчь или мочу. Кроме того, Р-гликопротеин обеспечивает защиту мозга, яичек и тканей плода, благодаря экспрессии этого белка в гистогематических барьерах. Кроме того, MDR1 мРНК были обнаружены в лейкоцитах следующих групп: CD56⁺, CD8⁺, CD4⁺, CD15⁺, CD19⁺, CD14⁺ [27].

Р-гликопротеин имеет широкую субстратную специфичность и способен транспортировать множество структурно несходных веществ. Чаще всего субстраты являются гидрофобными или амфифильными.

В настоящее время, обнаружено более 20 SNP в гене MDR1. Большая часть полиморфизмов не приводят к изменению активности белка, но могут влиять на синтез мРНК и её стабильность. Но имеются также и варианты, приводящие к изменению активности данного белка. Так показано, что носители варианта 3435ТТ характеризуются более низкой скоростью всасывания лекарственных средств в кишке, чем носители дикого типа 3435СС [28]. Данный эффект обусловлен тем, что появление данного генетического варианта вносит изменения в структуру АТФ-связывающего домена, кроме того обсуждается влияние данного полиморфизма С3435Т на экспрессию Р-гликопротеина [29].

Показано, что для носителей гаплотипа С3435Т характерно снижение концентрации активного метаболита клопидогреля в плазме, что связывают с ухудшением клинического прогноза [30].

Таким образом, полиморфные варианты генов CYP2C19 и ABCB1 становятся факторами, влияющими на всасывание клопидогреля и его метаболизм, что изменяет его активность и, как следствие, терапевтический эффект. Следовательно, определение полиморфизмов этих генов может быть удобным методом в процессе подбора оптимальной дозы клопидогреля перед началом терапии [31].

Эффективность клопидогреля выше, а риск возникновения нейтропении, тромбоцитопении, панцитопении, геморрагий и диспептических расстройств меньше, чем у тиклопидина.

Противопоказания к применению те же, что и у тиклопидина. Для первичной профилактики артериальных тромбозов препарат принимают в дозе 75-150 мг/сут однократно, в острых ситуациях — нагрузочная доза составляет 300-600 мг на приём, поддерживающая доза — 75-150 мг.

Прасугрел характеризуется более быстрым по сравнению с клопидогрелем началом терапевтического действия. Образование активного метаболита в печени также происходит под действием изоферментов системы цитохрома Р450 и требует нескольких этапов. Индивидуальная вариабельность эффекта препарата не исключается. В исследовании TRITON-TIMI 38 [10, 30] у больных с ОКС как с подъёмом, так и без подъёма сегмента ST на ЭКГ и запланированным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) терапия прасугрелом по сравнению с клопидогрелем ассоциировалась с достоверно меньшим числом сердечно-сосудистых событий, но с большим риском возникновения гемодинамически значимых кровотечений, включая фатальные. Назначение прасугреля при ОКС ограничено случаями запланированного ЧКВ у лиц, не имеющих высокого риска развития геморрагических осложнений.

Назначение прасугреля противопоказано пациентам с инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе, не рекомендовано в возрастной группе лиц старше 75 лет, за исключением больных с сахарным диабетом и повторным инфарктом миокарда, а также при массе тела менее 60 кг. Не следует назначать прасугрел при предполагаемом экстренном аортокоронарном шунтировании (АКШ). Действие препарата не изучено у больных с ОКС, получавших тромболитическую терапию. Нагрузочная доза прасугреля составляет 60, поддерживающая — 10 мг, она может быть назначена в комбинации с АСК на срок не менее 12 месяцев у больных, перенёсших ОКС. У пациентов с массой тела менее 60 кг возможно применение в поддерживающей дозе 5 мг.

Тикагрелор, в отличие от перечисленных препаратов, не является пролекарством, а представляет собой активное действующее вещество, которое метаболизируется посредством изофермента CYP3A4 с образованием активного метаболита. Степень ингибирования P2Y₁₂-рецепторов определяется прежде всего содержанием тикагрелора в плазме и, в меньшей, — его активного метаболита. Период полувыведения составляет около 12 ч, в связи с чем препарат назначается дважды в сутки. Как и прасугрел, тикагрелор характеризуется более быстрым началом терапевтического действия и обеспечивают более выраженное и стойкое ингибирование активации тромбоцитов по сравнению с клопидогрелем. В то же время восстановление функции тромбоцитов после отмены тикагрелора происходит быстрее по сравнению с клопидогрелем. Его отличие от прочих ингибиторов P2Y₁₂ также заключается в обратимом ингибировании этих рецепторов [12, 32].

Противопоказаниями являются активное патологическое кровотечение, внутричерепное кровоизлияние в анамнезе, умеренная или тяжёлая печёночная недостаточность, совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами СУР3А4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодоном, ритонавиром и атазанавиром), детский и подростковый возраст в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов, повышенная чувствительность к компонентам препарата. Нагрузочная доза препарата составляет 180 мг однократно, поддерживающая доза — 90 мг 2 раза сутки.

Эффективность тиенопиридинов как в виде монотерапии, так и в комбинации с аспирином (75-150 мг) или двойная антиагрегантная терапия (ДАТ), доказана во многих крупных клинических исследованиях [10-13, 15-17, 36-38, 40-43]. Среди всех возможных вариантов сочетания антиагрегантов наиболее часто используют комбинацию аспирина и клопидогрела [15-17, 25, 31, 40, 41].

Блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов

Блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов — это относительно новая группа антитромбоцитарных препаратов, которые предотвращают образование тромбоцитарного тромба на конечном этапе этого процесса. Активированные IIb/IIIa рецепторы тромбоцитов взаимодействуют с молекулой фибриногена, способствуя образованию плотного тромбоцитарного сгустка, пронизанного нитями фибрина.

К этой группе препаратов относятся абциксистаб, эптифибатид и тирофибан.

В связи с тем, что при внутривенном введении постоянная концентрация в плазме поддерживается только при условии непрерывной инфузии, а после её прекращения быстро снижается, эти препараты применяются только в острых ситуациях — при ОКС, особенно у тех пациентов, у которых по экстренным показаниям проводится тромболитическая терапия, коронарная ангиопластика или аортокоронарное шунтирование, и только в условиях стационара. Необходимо отметить, что этот вид антиагрегантной терапии противопоказан при острых нарушениях мозгового кровообращения [33].

Противопоказаниями к применению данной группы препаратов являются гиперчувствительность, внутрибрюшное кровотечение, кровотечение из ЖКТ в анамнезе (в т.ч. за последние 6 нед.), нарушение мозгового кровообращения, в т.ч. в анамнезе (в пределах 2-х лет или при наличии значительных резидуальных неврологических проявлений), геморрагические диатезы, приём пероральных антикоагулянтов в течение предшествующих 7 дней, тромбоцитопения менее 100 000 клеток/мкл, обширная хирургическая операция или тяжёлая травма (в т.ч. в предшествующие 1,5 мес.), внутричерепное новообразование, тяжёлая артериальная гипертензия, васкулиты, беременность, грудное вскармливание,

детский возраст. Абциксистаб используется болюсно, за 10-60 мин до коронарной ангиопластики по 0,25 мг/кг, затем инфузионно со скоростью 10 мкг/мин в течение 12 ч. Тирофибан — при остром коронарном синдроме в дозе 0,4 мкг/кг-мин в течение 30 мин, затем по 0,1 мкг/кг-мин, при ЧКВ — 10 мкг/кг, затем 0,15 мкг/кг-мин, начиная за 4 ч до процедуры, во время неё и в последующие 18-24 ч. Эптифибатид при ОКС вводят болюсно по 180 мкг/кг, затем в виде непрерывной инфузии по 2 мкг/кг-мин (при уровне креатинина сыворотки ниже 1,912 ммоль/л) или 1 мкг/кг-мин (при уровне креатинина сыворотки 1,912-3,824 ммоль/л) продолжительностью не более 72 ч. При чрескожной транслюминальной коронароангиографии перед началом манипуляции вводят внутривенно болюсно 180 мкг/кг, затем в виде непрерывной инфузии по 2 мкг/кг-мин (при уровне креатинина сыворотки ниже 1,912 ммоль/л) или 1 мкг/кг-мин (при уровне креатинина сыворотки 1,912-3,824 ммоль/л). Через 10 мин после начала инфузии повторно вводят 180 мкг/кг в виде болюса. Инфузию продолжают в течение 18-24 ч.

Исследование эффективности и безопасности антиагрегантных средств

Масштабный обзор исследований по эффективности и безопасности антиагрегантной терапии за последнее десятилетие представлен российским обществом кардиологов в 2011 г. [34].

Положительное влияние АСК на показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе в острую стадию ИМ, впервые доказано в исследовании ISIS-2 [35]. Терапия АСК продолжалась в этом исследовании в течение одного месяца, однако отличия в смертности от сердечно-сосудистых причин сохранялись через 1 и 2 года по сравнению с тромболизисом стрептокиназой.

О способности антиагрегантов улучшать выживаемость больных после перенесённого ИМ при длительном назначении по сравнению с плацебо можно судить по результатам мета-анализа Сообщества исследователей по антитромботической терапии (Antithrombotic Trialists' Collaboration), опубликованного в 2002 г. [36]. Этот анализ объединил 287 исследований по вторичной профилактике с помощью антиагрегантов, в которых на протяжении длительного времени отслеживались «твёрдые конечные точки», в первую очередь серьёзные сердечно-сосудистые события — нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или сердечно-сосудистая смерть. Двенадцать из этих исследований включали больных, перенёвших ИМ, в них участвовало более 18 тыс. человек. Средняя продолжительность терапии антиагрегантами составила 27 мес. Это способствовало статистически значимому ($p < 0,0001$) снижению вероятности повторного нефатального инфаркта миокарда (с 6,5% — в контрольной группе до 4,7% — в группе лиц, лечившихся антиагрегантами), статистически значимому ($p = 0,002$) снижению вероятности нефатального инсульта (с 1,4% — в контрольной группе до 0,9% — в группе

лечения) и статистически значимому ($p = 0,0006$) снижению вероятности сердечно-сосудистой смерти (с 10,3% — в контрольной группе до 9,2% — в группе лечения).

В исследовании STAI [37], проводившееся у больных нестабильной стенокардией, оценивали эффект добавления тиклопидина (250 мг 2 раза в день) к стандартной терапии, не включавшей АСК. Наблюдение за больными продолжалось в течение 6 мес. Частота достижения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или нефатальный ИМ) составила 13,6% в контрольной группе и 7,3% в группе лечения тиклопидином (относительный риск снизился на 46,3%, $p = 0,009$).

В ряде исследований тиклопидин изучался как препарат, препятствующий возникновению тромбозов после установки стентов. В наиболее крупном из этих исследований (STARS [38]) показано, что комбинированное назначение тиклопидина и АСК достоверно лучше предупреждало возникновение первичной конечной точки (смерть, реваскуляризация, тромбоз в области стента, ИМ), чем монотерапия аспирином и комбинированная терапия аспирином и варфарином у больных после успешного стентирования коронарных артерий. Во всех исследованиях, где использовался тиклопидин, выявлялись и его типичные побочные действия, помимо увеличенного риска кровотечения, особенно со стороны крови (нейтропения, тромбоцитопеническая пурпура), которые оказались нехарактерными для других представителей этого класса препаратов и в последующем сильно ограничили его применение.

Доказательством эффективности клопидогрела являются несколько крупнейших рандомизированных клинических испытаний, на результатах которых строятся принципы его использования в клинике. В исследование CURE включено более 12 тыс. больных с ИМ без подъёма сегмента ST [39] или острым коронарным синдромом [40]. Клопидогрел назначали в течение 9-12 мес. в добавление к АСК (75-325 мг), его эффект сравнивали с эффектом монотерапии аспирином. Добавление клопидогрела давало статистически достоверное снижение частоты смертности от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ и инсульта (9,3% — в основной группе и 11,4% — в контрольной группе, $p < 0,001$).

Одновременно клопидогрел существенно увеличивал риск серьёзных кровотечений (3,7% — в основной группе и 2,7% — в контрольной группе, $p = 0,001$), однако разница в частоте угрожающих жизни кровотечений была статистически недостоверна (2,1% — в основной группе и 1,8% — в контрольной группе). В исследовании COMMIT [41] у более чем 45 000 больных с острым ИМ (в 80% из которых диагностирован ИМ с подъёмом сегмента ST) сравнивали эффект монотерапии АСК и двойной антиагрегантной терапии аспирином и клопидогрелом. При назначении двойной антиагрегантной терапии риск смерти, повторного ИМ и инсульта был на 9% ниже, чем при назначении только аспирина ($p = 0,002$). Но добавление клопидогрела достоверно не увеличивало риск кровотечения, в том числе у больных старше 70 лет и у

больных, получавших фибринолитики. Длительность наблюдения за больными в исследовании COMMIT не превышала 4 нед. (в среднем 15 дней), поэтому прямых выводов о целесообразности более длительной двойной антиагрегантной терапии из него сделать нельзя [42].

Прасугрел изучался в исследовании TRITON-TIMI 38 [10, 30]. В него включены 3 534 больных с ИМ с подъёмом сегмента ST, которые получали либо прасугрел (60 мг в день), либо клопидогрел (75 мг в день). Наблюдение продолжалось до 15 мес., промежуточный анализ выполнялся через 30 дней. Первичной конечной точкой были смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт [10]. Через 30 дней выявлены достоверные отличия в частоте первичных конечных точек (6,5% — в основной группе и 9,5% — в контрольной группе, $p = 0,0017$). Отличия между препаратами сохранялись также через 15 мес. (10,0% — в основной группе и 12,4% — в контрольной группе, $p = 0,0221$). Не выявлено отличий в частоте серьёзных кровотечений. Кроме того, анализ в подгруппах продемонстрировал, что прасугрел по сравнению с клопидогрелом увеличивает риск кровотечений у больных, перенёсших инсульт, у лиц с массой тела менее 60 кг, а также у пациентов старше 60 лет. Это дало основание в дальнейшем внести ограничения на назначение прасугрела у этих категорий больных.

Первой крупной работой, в которой изучалось действие тикагрелора, стало исследование PLATO [43]. В него включено 18 624 больных с острым ИМ, которым впоследствии выполнялось аортокоронарное шунтирование или другие инвазивные вмешательства. Тикагрелор назначали по 90 мг 2 раза в день, клопидогрел по 75 мг 1 раз в день. Также все больные получали аспирин. Первичными конечными точками служили сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт. Тикагрелор достоверно лучше снижал вероятность достижения первичной конечной точки, чем клопидогрел (частота первичной конечной точки составила 8,95 и 10,65% в год соответственно).

Тикагрелор не увеличивал частоту кровотечений, в том числе фатальных, а также частоту переливаний крови. В отличие от прасугрела в исследовании TRITON-TIMI 38 [10], [30], тикагрелор не увеличивал по сравнению с клопидогрелом частоту кровотечений, связанных с аортокоронарным шунтированием. Общая смертность больных составила в группе клопидогрела 5,9%, в группе тикагрелора — 4,5% случаев ($p > 0,001$). Возможно, это было следствием высокой эффективности препарата, сочетающейся с приемлемой безопасностью. Этот факт, по мнению ряда исследователей, явно выделяет тикагрелор среди других препаратов из группы антиагрегантов и даёт право рассматривать его как новый стандарт терапии больных с острой коронарной патологией [44]. На данный момент именно он рекомендован Европейским обществом кардиологов для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов доказали свою роль в ряде крупных рандомизированных клинических исследований в лечении больных с острым ИМ. Поэтому соз-

даны лекарственные формы этих препаратов для приёма внутрь в надежде, что они будут так же эффективны при длительной профилактической терапии [43-45]. Однако ни в одном из исследований они не продемонстрировали преимуществ перед аспиринот, а при добавлении к АСК их эффект не отличался от плацебо. Есть основания полагать, что при длительном назначении эти препараты могут отрицательно влиять на показатели смертности.

Безопасность терапии антиагрегантами

Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии антиагрегантами (особенно ДАТ) достигается ценой существенного повышения риска побочных явлений, в первую очередь со стороны ЖКТ. Риск этих побочных явлений (образования язв и возникновения кровотечений) существенно возрастает при одновременном назначении ряда других лекарств, в первую очередь нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), кортикостероидов, антикоагулянтов.

АСК, как и другие НПВП, способна повреждать слизистую оболочку желудка, как за счёт прямого действия, так и в большей степени за счёт системного эффекта. Клопидогрел и другие антиагреганты из группы тиаенопиридинов обладают менее выраженным, чем АСК, повреждающим действием на слизистую оболочку желудка, однако они существенно замедляют заживление язв, вызванных другими лекарственными препаратами и *H. pylori*, в результате также нередко провоцируют язвенные кровотечения.

По данным рандомизированных клинических испытаний [39, 41] двойная антиагрегантная терапия (АСК + клопидогрел) увеличивает риск кровотечений из ЖКТ в 2-3 раза по сравнению с монотерапией АСК. Абсолютный риск кровотечения из ЖКТ на фоне двойной антиагрегантной терапии оценивается в интервале 0,6-2,0% [46]. Данные о влиянии кровотечений, вызванных антиагрегантами (в том числе двойной антиагрегантной терапией), на показатели смертности немногочисленны. Допол-

нительный анализ исследования VALIANT [47] оценил риск смерти от кровотечения как 2,5, при этом само кровотечение являлось достоверными предиктором смерти [48]. Всё это свидетельствует о том, что предупреждение кровотечения, как и предупреждение тромбоза должно являться целью лечения таких больных, соответственно оценка риска кровотечений должна являться необходимым компонентом их обследования.

Факторы риска кровотечений из ЖКТ на фоне терапии антиагрегантами

Риск побочных действий АСК со стороны ЖКТ находится в прямой зависимости от дозы препарата, поэтому её надо назначать в минимальных количествах, обладающих доказанным влиянием на агрегацию тромбоцитов. Применение кишечнорастворимых или буферных лекарственных форм АСК не имеет прямых доказательств их менее выраженного влияния на вероятность кровотечений из ЖКТ [13], хотя именно такие лекарственные формы использовались в ряде клинических исследований. Кровотечения, как правило, возникают у больных, в анамнезе у которых регистрировались язвенные кровотечения или другие осложнения язвы желудка. Кроме того, факторами риска кровотечения являются пожилой возраст, применение антикоагулянтов, кортикостероидов, НПВП, а также инфицирование *H. pylori*.

Согласно клиническим рекомендациям [3-5, 8, 9] важна оценка соотношения между пользой и риском от назначения терапии антиагрегантами. Всем больным с наличием язвенного анамнеза, и особенно с наличием язвенных кровотечений в анамнезе необходимо проводить тест на наличие *H. pylori*. В тех случаях, когда он даёт положительный результат, необходима терапия, направленная на эрадикацию. Считается, что после эрадикации *H. pylori* частота кровотечений на фоне терапии антиагрегантами у больных с язвенным анамнезом не отличается от таковой у больных без язвенного анамнеза.

Работа выполнена при поддержке Госконтракта №14.607.21.0066, уникальный идентификатор RFMEFI 6074 X 0025.

Литература

1. Киреева В.В., Лифшиц Г.И., Апарцин К.А. Трансляционные исследования факторов толерантности к повреждению сосудистой стенки и ее регенераторного потенциала. // Наука в современном информационном обществе: Матер. IV междунар. научн.-практ. конф. Научно-издательский центр «Академический». 2014. С. 52.
2. Furie B., Furie B.C. Mechanisms of thrombus formation. // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359, № 9. P. 938-949.
3. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH / ESC 2013. // Рос. кардиол. журн. 2014. № 1. С. 7-94.
4. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца ESC 2013. // Рос. кардиол. журн. 2014. № 7. С. 7-79.
5. Рекомендации по диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям EASD / ESC. // Рос. кардиол. журн. 2014. № 3. С. 7-61.
6. Лифшиц Г.И., Николаева А.А. Первичная профилактика артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца ведет в детство (обоснование концепции). // Семейные подходы к организации первичной профилактики ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Новосибирск, 2000. С. 6-28.
7. Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Вып. 8 Прил. 6. С. 163-188.
8. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012. Прил. 4. С. 2-73.
9. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ПКО, ВНОА, АССХ. // Рос. кардиол. журн. 2013. № 4. С. 5-100.
10. Wiviott S., Braunwald E., McCabe C., et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. // N. Engl. J. 2007. Vol. 357, № 20. P. 2001-2015.
11. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S., et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. // Circulation. 2008. Vol. 118. P. 1894-1909.

12. Angiolillo D.J., Ferreiro J.L. Platelet adenosine diphosphate P2Y₁₂ receptor antagonism: benefits and limitations of current treatment strategies and future directions. // *Rev. Esp. Cardiol.* 2010. Vol. 63, № 1. P. 60–76.
13. Korte W., Cattaneo M., Chassot P.-G. et al. Peri-operative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. Joint position paper by members of the working group on Perioperative Haemostasis of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), the working group on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (ASARI) and the Working Group Thrombosis of the European Society for Cardiology (ESC). // *Thromb. Haemost.* 2011. Vol. 105, № 5. P. 743–749.
14. Tenders M., Aboyans V., Bartelink M.-L., Baumgartner I. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий. // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2012. Прил. 4. С.2-73.
15. Jaremo P., Lindahl T.L., Fransson S.G., et al. Individual variations of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel. // *J Intern Med* 2002;252: 233–38.
16. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hiatt B.L., et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. // *Circulation* 2003;107:2908–13.
17. Parodi G., Marcucci R., Valenti R., Gori A. M., Migliorini A., Giusti B., Buonamici P., Gensini G. F., Abbate R., Antoniucci D. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. // *J. Am. Med. Assoc.* 2011. Vol. 306, № 11. P. 1260–1261.
18. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов. М., 2011.
19. Кнаур Н.Ю., Лишин Г.И., Воронина Е.Н., Колесова Н.В., Гуськова Е.В. Активность генетических маркеров для оптимизации персонализированной терапии клопидогрелом. // *Кардиология.* 2013. Т. 53. № 8. С. 72-75.
20. Simon T., Verstuyt C., Mary-Krause M., Quteineh L., Droue E., Meneveau N., Steg P.G., Ferrieres J., Danchin N., Becquemont L. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – V. 360. – N 4. – P. 363-375.
21. Shuldiner A.R., O'Connell J.R., Bliden K.P., Gandhi A., Ryan K., Horenstein R.B., Damcott C.M., Pakyz R., Tantry U.S., Gibson Q., Pollin T.I., Post W., Parsa A., Mitchell B.D., Faraday N., Herzog W., Gurbel P.A. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. // *J. Am. Med. Assoc.* – 2009. – V. 302. – N 8. – P. 849-857.
22. Barker C.M., Murray S.S., Teirstein P.S. Pilot study of the antiplatelet effect of increased clopidogrel maintenance dosing and its relationship to CYP2C19 genotype in patients with high on-treatment reactivity. // *J. Am. Col. Cardiol. Cardiovasc. Interv.* – 2010. – V. 3. – N. 10. – P. 1001-1007.
23. Sibbing D., Koch W., Gebhard D., Schuster T., Braun S., Stegherr J., Morath T., Schomig A., von Beckerath N., Kastrati A. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. // *Circulation.* – 2010. – V. 121. – N 4. – P. 512-518.
24. Sibbing D., Stegherr J., Latz W., Koch W., Mehilli J., Dorler K., Morath T., Schomig A., Kastrati A., von Beckerath N. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. // *Eur. Heart J.* – 2009. – V. 30. – N 8. – P. 916-922.
25. Ahmad T., Voora D., Becker R.C. The pharmacogenetics of antiplatelet agents: towards personalized therapy? // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2011. – V. 8. – N 10. – P. 560-571.
26. Ambudkar S.V., Kim I.W., Sauna Z.E. The power of the pump: mechanisms of action of P-glycoprotein (ABCB1). // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2006. – V. 27. – N 5. – P. 392-400.
27. Efferth T. Adenosine triphosphate-binding cassette transporter genes in ageing and age-related diseases. // *Ageing Res. Rev.* – 2003. – N. 2. – P. 11-24.
28. Cascorbi I. Role of pharmacogenetics of ATP-binding cassette transporters in the pharmacokinetics of drugs. // *Pharmacol Ther.* – 2006. – V. 112. – N. 2. – P. 457-473.
29. Wada M. Single nucleotide polymorphisms in ABCB1 and ABCB2 genes and their clinical impact in physiology and drug response. // *Cancer Lett.* – 2006. – V. 234. – N. 1. – P. 40-50.
30. Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D., Shen L., Walker J.R., Simon T., Antman E.M., Braunwald E., Sabatine M.S. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. // *Lancet.* – 2010. – V. 376. – N 9749. – P. 1312-1319.
31. Кнаур Н.Ю., Лишин Г.И. Молекулярно-генетический подход к оптимизации современной антиагрегантной терапии. // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН.* 2012. № 2-1. С. 143-152.
32. Лагуна П.С. Тикагрелор при остром коронарном синдроме: новые возможности повышения эффективности и безопасности лечения. // *Consillium medicum.* 2014. № 1. С. 51–56.
33. Сычев Д.А., Зятеков А.В., Кузес В.Г. Клиническая фармакогенетика антиагрегантов: взгляд клинического фармаколога. // *Рос. кардиол. журн.* 2007. № 4. С. 91–99.
34. Кутишенко Н.П., Толпыгина С. Н. Эффективность и безопасность антиагрегантной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. // *Рациональная терапия в кардиологии.* 2011. Т. 7, № 5, прил. С. 2–72.
35. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group, Randomised Trial of Intravenous Streptokinase, Oral Aspirin, Both, or Neither Among 17 187 Cases of Suspected Acute Myocardial Infarction: ISIS-2. // *Lancet.* 1988. Vol. 332. P. 349–360.
36. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. // *Br. Med. J.* 2002. Vol. 324. P. 71–86.
37. Balsano F., Rizzon P., Violi F., Scrutinio D., Cimminiello C., Aguglia F., Pasotti C., Rudelli G. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. // *Circulation.* 1990. Vol. 82. P. 17–26.
38. Leon M.B., Baim D.S., Popma J.J., Gordon P.C., Cutlip D.E., Ho K.K., Giambartolomei A., Diver D.J., Lasorda D.M., Williams D.O., Pocock S.J., Kuntz R.E. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 1665–1671.
39. CURE Study Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme. // *Eur. Heart J.* 2000. Vol. 21. P. 2033–2041.
40. Yusuf S., Zhao F., Mehta S. R., Chrolavicius S., Tognoni G., Fox K. K. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. P. 494–502.
41. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. // *Lancet.* 2005. Vol. 366. P. 1607–1612.
42. Stone G. Ticagrelor in ACS: redefining a new standard of care? // *Lancet.* 2010. Vol. 375. P. 263–265.
43. James S., Akerblom A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Husted S., Katus H., Skene A., Steg P.G., Storey R.F., Harrington R., Becker R., Wallentin L. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. // *Am. Heart J.* 2009. Vol. 157. P. 599–605.
44. Stone G. Ticagrelor in ACS: redefining a new standard of care? // *Lancet.* 2010. Vol. 375 (9711) P. 263-265.
45. Liu F., Craft R.M., Morris S.A., Carroll R.C. Lotrafiban: an oral platelet glycoprotein IIb/IIIa blocker. // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* 2000. Vol. 9. P. 2673–2687.
46. Armstrong P.C., Peter K. GP IIb/IIIa inhibitors: from bench to bedside and back to bench again. // *Thromb. Haemost.* 2012. Vol. 107. P. 808–814.
47. Moukarbel G.V., Signorovitch J.E., Pfeffer M.A., et al. Gastrointestinal bleeding in high risk survivors of myocardial infarction: the VALIANT Trial. // *Eur. Heart J.* 2009. Vol. 30. P. 2226–2232.
48. Mohammed A. High bolus tirofiban vs Abciximab in acute STEMI patients undergoing primary PCI – the tamip study. // *Balghith Heart Views.* 2012. Vol. 13, № 3. P. 85–90.

Этнические различия в распределении частот аллелей и генотипов по полиморфному маркёру rs1801275 гена IL-4R, ассоциированного с развитием лекарственной аллергии при применении β -лактамов антибиотиков

Грознова И.В.¹, Мирзаев К.Б.², Казаков Р.Е.³, Гафуров Д.М.⁴, Маммаев С.Н.⁵, Сычёв Д.А.⁶

¹ — управление экспертизы лекарственных средств №1 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

² — кафедра клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва

³ — отдел персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

⁴ — ГБУ РД «Лакская центральная районная больница», республика Дагестан

⁵ — кафедра госпитальной терапии, Дагестанская государственная медицинская академия, Махачкала

⁶ — кафедра клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва

Резюме. Цель исследования: определить частоты аллелей и генотипов по полиморфному маркёру rs1801275 гена IL-4R, ассоциированного с развитием лекарственной аллергии на β -лактамы антибиотиков, в популяциях европеоидов Московского региона и Республики Дагестан. У всех участников исследования были определены генотипы по полиморфному маркёру rs1801275 гена IL-4R методом аллель-специфической ПЦР (полимеразная цепная реакция) после предварительного выделения ДНК (деоксирибонуклеиновая кислота) из лейкоцитов цельной крови. В результате проведённого исследования определены частоты аллелей и генотипов по полиморфному маркёру rs1801275 гена IL-4R в популяциях европеоидов Московского региона (A — 0,668, G — 0,332; A/A — 0,394, A/G — 0,548, G/G — 0,058) и Республики Дагестан (A — 0,5375, G — 0,4625; A/A — 0,15, A/G — 0,775, G/G — 0,075). Показано, что такой фактор как этническая принадлежность, может влиять на распределение аллелей и генотипов по полиморфному маркёру rs1801275 гена IL-4R, а, следовательно, и генетически детерминированную предрасположенность к развитию лекарственной аллергии при применении β -лактамов антибиотиков.

Ключевые слова: полиморфный маркер rs1801275 гена IL-4R, этническая группа, аллель-специфическая ПЦР, частоты аллелей и генотипов

Ethnic differences in the distribution of allele and genotype frequencies for polymorphic markers rs1801275 gene IL-4R, associated with the development of drug allergy in the application of β -lactam antibiotics

Groznova I.V.¹, Mirzaev K.B.², Kazakov R.E.³, Gafurov D.M.⁴, Mammayev S.N.⁵, Sychev D.A.⁶

¹ — Office of Drug Expertise Center №1 expertise and control of finished drugs FGBU «Scientific Centre of Medical Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

² — Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

³ — Department of personalized medicine and clinical pharmacogenetics Center for Clinical Pharmacology FGBU «Scientific Centre of Medical Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

⁴ — SBD RD «Lak central regional hospital», the Republic of Dagestan

⁵ — Department of Hospital Therapy, Dagestan State Medical Academy, Makhachkala

⁶ — Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Abstract. Objective: to determine the frequency of alleles and genotypes of polymorphic markers rs1801275 gene IL-4Rα, associated with the development of drug allergy β-lactam antibiotics in europeoids populations in Moscow region and the Republic of Dagestan. All study participants were identified genotypes at polymorphic markers rs1801275 gene IL-4Rα by allele-specific PCR (polymerase chain reaction) after prior isolation of DNA (deoxyribonucleic acid) from whole blood leukocytes. As a result of the study determined the frequencies of alleles and genotypes of polymorphic markers rs1801275 gene IL-4Rα in europeoids populations of Moscow region (A — 0,668, G — 0,332; A / A — 0,394, A / G — 0,548, G / G — 0,058) and Republic of Dagestan (A — 0,5375, G — 0,4625; A / A — 0,15 A / G — 0,775, G / G — 0,075). It is shown that such factors as ethnicity may influence the distribution of alleles and genotypes of polymorphic markers rs1801275 gene IL-4Rα, and, consequently, the genetically determined predisposition to the development of drug allergy in the application of β-lactam antibiotics.

Keywords: polymorphic marker rs1801275 gene IL-4Rα, ethnic group, allele-specific PCR, frequency of alleles and genotypes

Автор, ответственный за переписку:

Грознова Ирина Евгеньевна — эксперт 1 категории Управления экспертизы лекарственных средств №1 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России); 123060, г. Москва, Первый Волоколамский проезд, дом 10; тел. +7 (926) 423-97-45; e-mail: groznova_ira@mail.ru

Введение

При проведении фармакогенетических исследований необходимо учитывать неравномерное распределение аллельных вариантов генов-кандидатов в разных этнических группах: аллель, редко встречающийся у одних народов, может оказаться распространённым у других [1]. Изучение распространённости полиморфизма в различных этнических группах целесообразно для оценки возможности проведения генотипирования для прогнозирования возникновения нежелательных реакций при применении тех или иных лекарственных средств. Кроме того, ассоциация полиморфного маркера с развитием нежелательных реакций может различаться между этносами.

В настоящее время наибольшее количество исследований по поиску генетических предикторов лекарственной аллергии на β-лактамы антибиотики посвящены полиморфному маркеру rs1801275 гена IL-4Rα (оценивались ассоциации с развитием гиперчувствительности немедленного типа при применении β-лактамов антибиотиков), но результаты, полученные разными авторами, не всегда однозначны [2-5].

Одной из причин неоднозначности результатов ассоциативных исследований являются этногенетические различия в распределении аллельных вариантов исследуемых генов [2].

Например, в исследовании, проведённом Zhang W. и др., продемонстрировано, что ассоциация полиморфизмов гена IL-4Rα, в том числе полиморфизма rs1801275, с бронхиальной астмой различается между этническими группами. В исследовании принимали участие китайцы, малайцы и представители индийской популяции. Частота полиморфизма значительно варьировалась среди этнических групп [6].

Таким образом, необходимо накопление сведений о частотах аллелей и генотипов по полиморфному маркеру rs1801275 гена IL-4Rα в различных этнических группах для прогнозирования возможности развития нежелатель-

ных реакций и для определения целесообразности проведения генотипирования для прогнозирования развития лекарственной аллергии при применении β-лактамов антибиотиков особенно в многонациональных государствах таких как Российская Федерация.

Цель исследования

Целью исследования являлось определение частоты аллелей и генотипов по полиморфному маркеру rs1801275 гена IL-4Rα в популяциях европеоидов Московского региона и Республики Дагестан.

Методы

Для проведения исследования были сформированы популяция европеоидов Московского региона и популяция европеоидов Республики Дагестан. В популяцию европеоидов Московского региона было включено 137 здоровых добровольцев обоего пола. В популяцию европеоидов Республики Дагестан было включено 40 здоровых добровольцев обоего пола (представители трёх этнических групп коренного населения Республики Дагестан: аварцы, даргинцы, лакцы). Т.е. исследование проводилось в различных этнических группах, чтобы выявить, влияет ли этническая принадлежность на распределение генотипов.

Все участники подписали Информированное согласие на участие в исследовании.

У всех участников исследования была проведена идентификация генотипов по полиморфному маркеру rs1801275 гена IL-4Rα методом аллель-специфической ПЦР. Метод аллель-специфической ПЦР основан на неспособности Taq-полимеразы инициировать синтез ДНК на праймерах, 3'-концевой нуклеотид которых некомплементарен матричной ДНК [7].

ДНК выделяли из лейкоцитов цельной крови с помощью коммерческого набора реактивов Genomic

DNA purification Kit №K0512, производства фирмы «Fermentas», Литва, в соответствии с инструкцией, вложенной в набор.

В исследовании для проведения ПЦР применялся амплификатор модели «Mastercycler» («Eppendorf AG», Германия).

ПЦР программа состояла из 30 циклов. Каждый цикл состоял из трёх стадий: денатурации, отжига и элонгации (синтеза). Предварительно была стадия инактивирования антитела, удерживающего полимеразу (при 95°C, в течение 2 мин). Денатурация геномной ДНК проводилась в течение 20 сек. при 95°C; отжиг праймеров — 20 сек. при 67°C; элонгация ДНК — 20 сек. при 72°C.

Праймеры для амплификации исследованного локуса были подобраны с помощью программы Vector NTI advance 10 («Invitrogen», США) в соответствии с требованиями метода (табл. 1). Их специфичность была проверена с помощью находящейся в свободном доступе программы primer BLAST (NCBI — National Center for Biotechnology Information (Национальный центр биотехнологической информации)).

Таблица 1

Праймеры для амплификации исследованного локуса

Последовательность праймеров	Размер амплифицируемого фрагмента
IL-4Rα-F-A — 5' — CCCCACCACTGGGCTATCA — 3'	266 пар нуклеотидов
IL-4Rα-F-G — 5' — CCCCACCACTGGGCTATCG — 3'	
IL-4Rα-R — 5' — TGTCCAGTCCAAAGGTGA — 3'	

Химический синтез олигонуклеотидов, использованных в качестве праймеров для проведения аллель-специфической ПЦР, выполнен ЗАО «Синтол», Россия.

Детекцию продуктов амплификации проводили методом горизонтального электрофореза в агарозном геле на основе 1% ТАЕ с добавлением бромистого этидия. Фрагменты ДНК после амплификации наносили в лунки агарозного геля. Для визуализации продуктов амплификации гена IL-4Rα использовали 1,5% агарозный гель.

Бромистый этидий, необходимый для окрашивания молекул ДНК, добавляли в гель при его приготовлении (4,5 мкл 0,5 мкг/мл раствора бромистого этидия на 60 мл агарозного геля).

Визуализировали продукты амплификации на трансиллюминаторе TCX-15 М производства «Vilber Lourmat» (Франция) в ультрафиолетовом свете при длине волны 312 нм.

Размеры амплифицированных фрагментов определяли с помощью маркера 100bp + 50bp DNA Ladder («Сибэнзим», Россия).

Для построения таблиц, диаграмм и статистической обработки данных были использованы приложения для персонального компьютера: Microsoft Excel 2010; Microsoft Word 2010.

Для сравнения частот генотипов по исследуемому по-

лиморфному локусу в популяциях европеоидов Московского региона и Республики Дагестан мы использовали критерий χ^2 .

Нулевая гипотеза (H0) — частоты генотипов распределены равновероятно между исследуемыми группами. Альтернативная гипотеза (H1) — существуют различия в распределении генотипов между исследуемыми группами. При $P \geq 0,05$ различия считали статистически незначимыми. Статистически значимыми считали различия при $P < 0,05$. Расчёт значения χ^2 проводился по следующей формуле:

$$\chi^2 = \sum [(O-E)^2/E],$$

где O — наблюдаемое число в клетке таблицы сопряжённости;

E — ожидаемое число в той же клетке [8].

Результаты

Исследуемые популяции были прогенотипированы по полиморфному маркеру rs1801275 гена IL-4Rα. В результате были получены распределения генотипов участников исследования (табл. 2), статистически значимо не различающиеся от ожидаемых в соответствии с уравнением Харди-Вайнберга.

Таблица 2

Распределение генотипов по полиморфному маркеру rs1801275 гена IL-4Rα в различных этнических группах

Генотип	Популяция европеоидов Московского региона (n= 137)	Популяция европеоидов Республики Дагестан (n= 40)
A/A	54	6
A/G	75	31
G/G	8	3

Определены частоты генотипов по полиморфному маркеру rs1801275 гена IL-4Rα: в популяции европеоидов Московского региона: A/A — 0,394; A/G — 0,548; G/G — 0,058; в популяции европеоидов Республики Дагестан: A/A — 0,15; A/G — 0,775; G/G — 0,075.

Результаты определения частот аллелей по полиморфному маркеру rs1801275 гена IL-4Rα в различных этнических группах представлены на рис. 1.

Исследована статистическая значимость различий по частотам распределения генотипов по полиморфному маркеру rs1801275 гена IL-4Rα в популяциях европеоидов Московского региона и Республики Дагестан.

При статистической обработке результатов мы использовали критерий χ^2 , так как в данном случае (число строк в таблице сопряжённости больше двух) все ожидаемые числа не меньше 1 и доля клеток с ожидаемыми числами меньше 5 не превышает 20% [8].

Рассчитанное фактическое значение $\chi^2 = 8,26$; df = 2. Рассчитанное фактическое значение больше табличного и $P = 0,02$ меньше уровня значимости 0,05. Полученные данные позволили отклонить нулевую гипотезу о том, что частоты генотипов распределены равновероятно

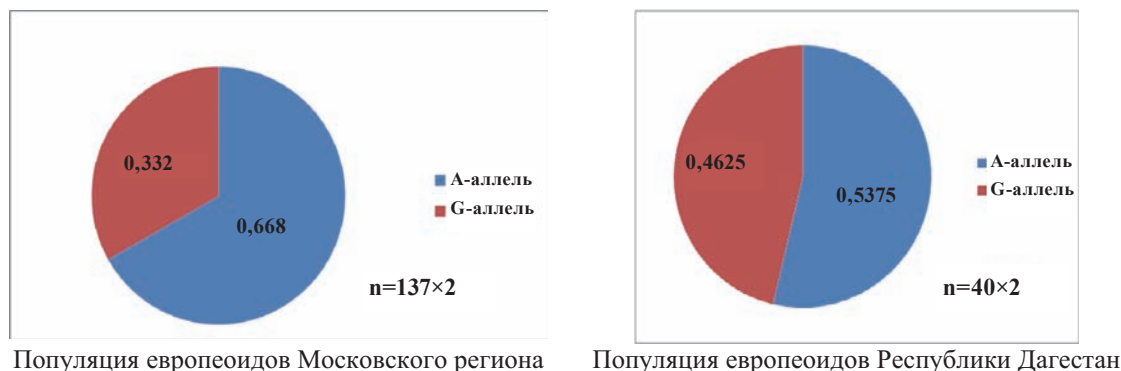


Рис. 1. Частоты аллелей по полиморфному маркеру rs1801275 гена IL-4Ra в популяции

между группами, и принять альтернативную о существовании различий в распределении генотипов между исследуемыми группами. Т.е. такой фактор, как этническая принадлежность, может влиять на распределение генотипов.

Таким образом, определены частоты аллелей и генотипов по полиморфному маркеру rs1801275 гена IL-4Ra в популяциях европеоидов Московского региона и Республики Дагестан. Показано, что существуют статистически значимые различия в распределении генотипов между исследуемыми группами ($P < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что такой фактор, как этническая принадлежность, может влиять на распределение генотипов, следовательно, и генетически детерминированную предрасположенность к развитию лекарственной аллергии при применении β -лактамов антибиотиков.

Обсуждение

Сравнивая полученные нами данные с результатами исследований, проведённых в России и за рубежом, можно сделать вывод, что частоты аллелей и генотипов варьируются среди этнических групп.

Например, в исследовании Кучера А.Н. и др. приведены сведения об изменчивости в том числе полиморфизма гена IL-4Ra (rs1801275) у представителей четырёх этнических групп Сибири (бурят, тувинцев, якутов и при-

шлого русского населения). Буряты, тувинцы и якуты относились к монголоидной расе, русские являлись европеоидами. В каждой этнической группе были обследованы 96 человек.

Во всех изученных этнических группах по полиморфному маркеру rs1801275 гена IL-4Ra преобладал аллель А. Минимальная частота аллеля А показана для якутов, максимальная — для русских и только для данной пары сравнения показаны статистически значимые различия по частотам аллельных вариантов [2]. В проведённом нами исследовании также преобладал аллель А.

Согласно данным NCBI для европеоидов частота аллеля А по полиморфному маркеру rs1801275 гена IL-4Ra находится в пределах 0,677 — 0,775 [2, 9]. Полученные нами значения частоты аллеля А по полиморфному маркеру rs1801275 гена IL-4Ra для изученных этнических групп выходят за границы оценок, приведённых для европеоидов в NCBI.

Несмотря на то, что сравниваемые нами группы принадлежат к одной расе (европеоиды), частоты генотипов по полиморфному маркеру rs1801275 гена IL-4Ra в них статистически значимо различаются. Поэтому следует учитывать полученные результаты при проведении исследований, направленных на изучение ассоциации полиморфизма гена IL-4Ra (rs1801275) с развитием нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов в популяциях европеоидов Московского региона и Республики Дагестан.

Литература

1. Игнатьев И.В. Полиморфизм гена MDR1: популяционные и фармакогенетические аспекты [диссертация]. — М., 2007. — 108 с.
2. Кучер А.Н., Бабушкина Н.П., Брагина Е.Ю., Ан А.Р., Рудко А.А., Фрейдин М.Б. и др. Изменчивость полиморфных вариантов генов интерлейкинов и их рецепторов у представителей четырех этнических групп Сибирского региона. // Медицинская генетика. — 2009. — Т. 8. — № 10. — С. 43-52.
3. Hershey G.K., Friedrich M.F., Esswein L.A., Thomas M.L., Chatila T.A. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the α subunit of the interleukin-4 receptor. N Engl J Med 1997 Dec 11;337(24):1720-5.
4. Kruse S., Japha T., Tedner M., Sparholt S.H., Forster J., Kuehr J. et al. The polymorphisms S503P and Q576R in the interleukin-4 receptor alpha gene are associated with atopy and influence the signal transduction. Immunology 1999 Mar;96(3):365-71.
5. Qiao H.L., Yang J., Zhang Y.W. Relationships between specific serum IgE, cytokines and polymorphisms in the IL-4, IL-4Ralpha in patients with penicillins allergy. Allergy 2005 Aug;60(8):1053-9.
6. Zhang W., Zhang X., Qiu D., Sandford A., Tan W.C. IL-4 receptor genetic polymorphisms and asthma in Asian populations. Respir Med 2007 Jan;101(1):186-90.
7. Патрушев Л.И. Генная и белковая инженерия. — М.: Наука, 2004. — 214 с.
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

Опыт внедрения фармакогенетического тестирования по CYP2C19 для персонализации применения антиагрегантов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в многопрофильном стационаре

Каралкин П.А.¹, Беляков И.С.¹, Паршина О.В.¹, Мирзаев К.Б.²,
Отделенов В.А.¹, Сычёв Д.А.^{1, 2}, Клейменова Е.Б.¹, Назаренко Г.И.¹

¹ — Медицинский центр Банка России, г. Москва

² — РМАПО, г. Москва

Резюме. Рассматривается влияние фармакогенетического тестирования, в основе которого лежит выявление генетического полиморфизма CYP2C19, ассоциированного с нарушением образования активного метаболита клопидогрела, на эффективность и безопасность данного препарата у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, находившихся на стационарном лечении в Медицинском центре Банка России. Проанализированы встречаемость аллелей и генотипов по CYP2C19, частота применения фармакогенетического тестирования по CYP2C19 в отделениях Медицинского центра Банка России, тактика выбора антиагрегантов по результатам фармакогенетического тестирования по CYP2C19, а также показания для применения подобного подхода в клинической практике.

Ключевые слова: фармакогенетика, CYP2C19, антиагреганты, клопидогрел, тикагрелор, внедрение, стентирование коронарных сосудов, ангиопластика

Experience of implementing pharmacogenetic testing for CYP2C19 for personalize application of antiplatelet agents in patients with cardiovascular diseases in a multidisciplinary hospital

Karalkin P.A.¹, Belyakov I.S.¹, Parshina O.V.¹, Mirzaev K.B.²,
Otdelnov V.A.¹, Sychev D.A.^{1, 2}, Kleimenova E.B.¹, Nazarenko G.I.¹

¹ — Medical Center Bank of Russia, Moscow

² — RMAPO, Moscow

Abstract. The influence of pharmacogenetic testing, which is based on the identification of genetic polymorphism of CYP2C19, associated with impaired formation of the active metabolite of clopidogrel. Estimated efficacy and safety of this drug in patients with cardiovascular disease who were hospitalized at the Medical Center the Bank of Russia. Analyzed allele and genotype CYP2C19, frequency of use of pharmacogenetic testing for CYP2C19 in the departments of Medical Center the Bank of Russia, the tactic of choice of antiplatelet agents on the results of pharmacogenetic testing for CYP2C19, and indications for use of this approach in clinical practice.

Keywords: pharmacogenetics, CYP2C19, antiplatelet agents, clopidogrel, ticagrelor, pharmacogenetic testing implementation, coronary stenting, angioplasty

Автор, ответственный за переписку:

Сычёв Дмитрий Алексеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАПО; тел. +7(495)915-30-04; e-mail: dimasychev@mail.ru

Введение

Межиндивидуальная чувствительность к лекарственным средствам (ЛС), влияющая на эффективность и безопасность фармакотерапии, остаётся серьёзной проблемой современной медицины. Одним из основных источников таких различий является генетически детер-

минированное изменение активности ферментов системы биотрансформации ЛС и ксенобиотиков — изоферментов цитохрома P450 (CYP). Цитохром P450 был впервые описан в 1958 году *Klingenberg M.* [1] и *Garfinkel D.* [2]. Основными изоферментами цитохрома P-450, участвующими в биотрансформации ЛС и детоксикации ксенобиотиков, являются CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6,

CYP2E1 и CYP3A4. Изменение нуклеотидной последовательности в генах, кодирующих изоферменты CYP, приводит к образованию функционально дефектных вариантов изоферментов или, наоборот, вариантов с высокой активностью. В результате, генетический полиморфизм изоферментов CYP может модулировать плазменные концентрации ЛС и тем самым стать причиной «неадекватного» фармакологического ответа в виде неблагоприятных побочных реакций (НПР). В случае же пролекарства (которым является клопидогрел) результатом станет неэффективность лечения из-за образования недостаточного количества активного метаболита, с соответствующими клиническими последствиями [3]. Именно CYP2C19 является основным ферментом, участвующим в превращении клопидогрела (представляет собой пролекарство) в активный метаболит, который собственно и обладает антиагрегантным действием. В свою очередь, активный метаболит клопидогрела препятствует тромбоцитарной агрегации посредством ингибирования связывания аденозиндифосфата (АДФ) с рецепторами на поверхности тромбоцитов. Неэффективность клопидогрела может быть обусловлена изменением фармакокинетики клопидогрела, вследствие генетических особенностей пациента. К таким генетическим факторам относится, прежде всего, полиморфизм гена *CYP2C19* [4], а также *CYP3A4* [5], *MDR1 (ABCB1)* — кодирующего кишечный транспортёр Р-гликопротеин [6, 7]. Роль полиморфизма *CYP2C19* в развитии лабораторной и клинической резистентности к клопидогрелу гена продемонстрирована в многочисленных исследованиях, объединённых в мета-анализы [8-13].

Агентство по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) в 2010 году внесло изменения в инструкцию по медицинскому применению оригинального препарата (Плавикс®), включив предупреждение о том, что препарат может быть малоэффективен у носителей функционально дефектных аллелей гена *CYP2C19* [14]. В 2011 году в Руководство европейского общества кардиологов (ESC) по лечению пациентов с острым коронарным синдромом, были включены рекомендации по фармакогенетическому тестированию с целью выбора антиагрегантного препарата у некоторых категорий пациентов (уровень доказательности IIb) [15]. А согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца (АНА) / Американской коллегии кардиологов (ACC), в фармакогенетическом тестировании нуждаются только пациенты из группы риска развития тромбоза стента (уровень доказательности IIIc) [16]. На основе анализа различных руководств можно сформулировать следующие показания для проведения фармакогенетического тестирования по CYP2C19:

- вмешательства на незащищённом стволе левой коронарной артерии (ЛКА) (АНА, 2011 г.) [16];
- бифуркационный стеноз ствола ЛКА (АНА, 2011) [16];
- стеноз единственной проходимой коронарной артерии (АНА, 2011 г.) [16];
- повторные чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) (АНА, 2011 г.) [16];

- тромбоз стента в анамнезе (СРПС, 2013 г.) [17];
- клинические факторы высокого риска (острый коронарный синдром (ОКС), сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность) (СРПС, 2013 г.) [17].

Цель исследования

Целью исследования была оценка результатов внедрения фармакогенетического тестирования по CYP2C19 для персонализации антиагрегантной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, находившихся на стационарном лечении в Медицинском центре Банка России.

Материалы и методы

Пациенты. Фармакогенетическое тестирование по CYP2C19 для персонализации антиагрегантной терапии проводится в Медицинском центре Банка России с 1 января 2012 года по настоящее время. За этот период фармакогенетическое тестирование по CYP2C19 проводилось всем госпитализированным пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, имевшим показания к применению клопидогрела и показания к проведению фармакогенетического тестирования [15, 16, 17]. Среди 105 прогенотипированных пациентов было 70 мужчин, 35 женщин европеоидной расы. Средний возраст колебался от 33 до 82 лет и в среднем составил 65±17 лет. Большая часть пациентов была с острым коронарным синдромом, остальные пациенты, перенёсшие ангиопластику и стентирование коронарных сосудов в плановом порядке. Всем пациентам врачи оформляли специально разработанную форму направления на фармакогенетическое тестирование по CYP2C19. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение фармакогенетического тестирования. Результаты фармакогенетического тестирования сохранялись в электронной системе хранения результатов лабораторных и инструментальных исследований Видар и были доступны для врачей, при этом давалась следующая клиническая интерпретация выявленных генотипов:

- При выявлении генотипа GG по аллельному варианту CYP2C19*2 — «У пациента не выявлен генотип, ассоциированный с резистентностью к антиагрегантному действию клопидогрела».
- При выявлении генотипов GA и AA по аллельному варианту CYP2C19*2 — «У пациента выявлен, генотип ассоциированный с резистентностью к антиагрегантному действию клопидогрела».

Все врачи прослушали лекцию врача-клинического фармаколога «Практические аспекты применения фармакогенетического тестирования для персонализации применения антиагрегантов» на которой обсуждались показания для проведения фармакогенетического тестирования [15, 16, 17] и регламентированные рекомендации по тактике выбора между клопидогрелом (Плавикс®)

и тикагрелором (Брилинта®) в зависимости от генотипа пациента (СРІС, 2013 г.) [17].

Характеристика пациентов приведена в табл. 1. Данные для анализа извлекали из историй болезни больницы Медицинской информационной системы Интерин (<http://www.interin.ru/>).

Таблица 1

Характеристика пациентов, которым проведено фармакогенетическое тестирование для персонализации антиагрегантной терапии

Характеристика	n (%)
Пол, мужчины / женщины	70 / 35
Возраст	65±17
Показания для применения клопидогрела:	
• ОКС	95 (91%)
• Плановое стентирование коронарных сосудов	10 (9%)
Хроническая сердечная недостаточность	60 (52%)
Нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин)	42 (40%)
Сахарный диабет 2 типа	17 (16%)

Генотипирование. ДНК из крови выделяли с помощью набора QiAmp Blood DNA Mini Kit (Qiagen, Германия). Исследование полиморфизмов в гене цитохрома CYP2C19 осуществляли методом ПЦР в реальном времени с помощью диагностических наборов CYP2C19-SNP-экспресс (НПФ «Литех», Россия) и SNPgenotyping (Life Technologies, США) на приборе LightCycler 480 (Roche, Швейцария) или 7500 Realtime PCR System (Life Technologies, США) в соответствии с рекомендациями производителя.

Фармакогенетическое тестирование по CYP2C19 подразумевало выявление аллельных вариантов CYP2C19*2 (полиморфизм rs4244285, замена Pro227Pro) и CYP2C19*3 (полиморфизм rs4986893, нонсенс замена Trp212*). Нуклеотидная замена CYP2C19*2, соответствующая замене

пролина на пролин в 227 позиции белка CYP2C19, приводит к появлению альтернативного сайта сплайсинга на 40 нуклеотидов выше исходного сайта экзона 5, что приводит к образованию усечённого (транскрированного) не функционального белка CYP2C19. В случае аллеля *3 замена нуклеотида приводит к нонсенс мутации и появлению стоп-кодона в 2 экзоне гена и аналогично замене Pro227Pro приводит к образованию не функционального белка.

Методы статистической обработки результатов. Применялись методы Хи-квадрат, точный критерий Фишера с использованием пакета статистических программ INSTAT.

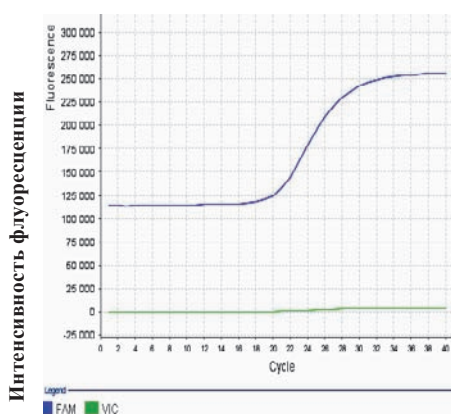
Результаты и их обсуждение

По результатам фармакогенетического тестирования по CYP2C19*2 соотношение генотипов было следующим:

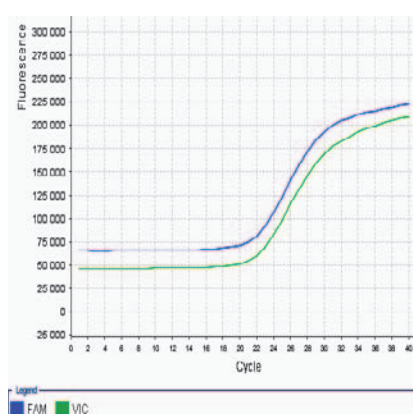
- генотип GG — 86 (82%) пациентов (рис. 1а);
- генотип GA — 14 (13%) пациентов;
- генотип AA — 5 (5%) пациентов.

Следует отметить, что носители генотипа GA (рис. 1б) были расценены как «промежуточные» метаболизаторы (IM), а генотипа AA (рис. 1в) — медленные метаболизаторы (PM) по CYP2C19, носительство которых ассоциировано с генетически детерминированной резистентностью к клопидогрелу, как указывалось выше. При этом частота аллеля G составила 89% (186 аллелей из 210 проанализированных), аллеля А — 11% (24 аллеля из 210 проанализированных).

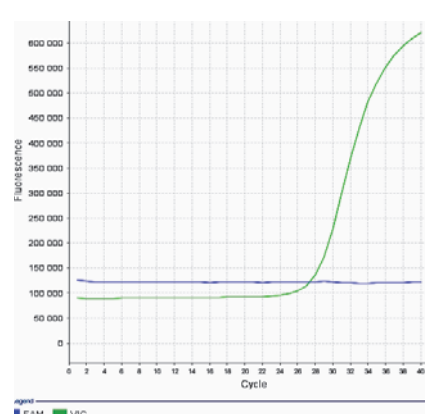
Полученное распределение генотипов по CYP2C19*2 подчиняется закону Харди-Вайнберга (табл. 2): реальные частоты генотипов статистически значимо не отличаются от расчётных ($\chi^2 = 2,938$, $p = 0,315$), что свидетельствует о низкой вероятности систематических, ошибок, как при формировании выборки, так и при выполнении фармакогенетического тестирования.



а. Аллельный вариант GG (не ассоциирован с резистентностью)



б. Аллельный вариант GA (ассоциирован с резистентностью, «промежуточные метаболизаторы»)



в. Аллельный вариант AA (ассоциирован с резистентностью к клопидогрелу, «слабые метаболизаторы»)

Рис. 1. Примеры фармакогенетического тестирования носителей различных генотипов по CYP2C19*2 методом ПЦР в реальном времени

Таблица 2
Распределение частот генотипов по CYP2C19*2 и его соответствие закону Харди-Вайнберга

Генотип	Частота генотипа реальная	Частота генотипа расчётная
GG	86 (82%)	83 (79,2%)
GA	14 (13%)	20 (19,6%)
AA	5 (5%)	2 (1,2%)

Ни у одного пациента не было обнаружено носительство аллельного варианта CYP2C19*3, что, вероятно, связано с тем, что данный аллельный вариант чаще встречается у представителей этнических групп монголоидной расы.

Чаще всего на фармакогенетическое тестирование пациентов отправляли врачи кардиологического отделения: 88 (84%) пациентов, затем хирургического — 7 (7%) пациентов и диспансерного отделения — 4 (4%) пациента (табл. 3). Остальные отделения редко использовали фармакогенетическое тестирование CYP2C19 из-за отсутствия в отделении пациентов, имевших показания к первичному назначению клопидогрела. При этом самым частым показанием к проведению фармакогенетического тестирования по CYP2C19 являлось наличие у пациентов ОКС — 95 (91%) пациентов.

Таблица 3
Отделения, врачи которых направляли на фармакогенетическое тестирование по CYP2C19

Отделения / специалисты МЦ Банка России	Количество проведённых фармакогенетических тестов по CYP2C19
Кардиология	88
Хирургия	7
Диспансерное	4
Терапия	2
Эндокринолог	2
Гематолог	2

Анализ тактики выбора антиагрегантов из группы ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов, доступных в Медицинском центре Банка России (клопидогрел / тикагрелор), показал, что среди 19 пациентов с генотипами GA и AA, ассоциированными с генетически детерминированной резистентностью к клопидогрелу, по результатам фармакогенетического тестирования тикагрелор был выбран 15 пациентам (79%), лечение оставлено без изменений 4 пациентам (21%). У 2 из 4 пациентов отсутствие изменений в лечении, вероятно было связано с тем, что данные пациенты не имели показаний к применению тикагрелора, регламентированных инструкцией (отсутствие у пациентов ОКС), у оставшихся 2 пациентов причины подобной тактики оказались не выясненными исходя из анализируемой медицинской документации. При выявлении генотипа GG у 86 пациентов, врачи во всех случаях продолжали лечение клопидогрелом (табл. 4). Итак, тикагрелор чаще назначался при выявлении генотипов GA и AA по CYP2C19*2, чем при генотипе GG (различия оценива-

лись с помощью точного критерия Фишера): $p < 0,0001$, OR 4,75 [95%ДИ 1,99-11,35]. Подобная замена при выявлении генотипов AA и GA была вполне адекватна и поддерживается экспертами [17], поскольку биотрансформация тикагрелора и клопидогрела различаются. Во-первых, тикагрелор не является пролекарством, во-вторых, в его метаболизме принимает участие не CYP2C19, а CYP3A4, который переводит его также в активный метаболит, антиагрегантный эффект которого сопоставим с исходным соединением. В связи с этим генетический полиморфизм CYP2C19 не влияет на антиагрегантное действие тикагрелора, поэтому он может применяться вместо клопидогрела у пациентов с указанными выше генотипами.

Таблица 4
Тактика применения антиагрегантов из группы блокаторов P2Y₁₂-рецепторов у пациентов в зависимости от генотипа по CYP2C19*2 по результатам фармакогенетического тестирования по CYP2C19

Генотип по CYP2C19*2	Продолжение приёма клопидогрела (%)	Замена клопидогрела на тикагрелор (%)
GG	86 (100%)	0
GA+AA	4 (21%)	15 (79%)

Следует отметить, что оценка агрегации тромбоцитов (АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов) оценивалась только у 1 пациента с генотипом GA по CYP2C19*2, у которого на фоне применения клопидогрела отмечалась «парадоксальная» чрезмерная антиагрегантная активность.

Был также проведён анализ частоты сердечно-сосудистых событий, включая смерть и повторные госпитализации по поводу сердечно-сосудистых осложнений (по данным из Интерина по повторным госпитализациям и летальным исходам). Из 19 пациентов с генотипами GA и AA недоступны данные по сердечно-сосудистым осложнениям у 4 пациентов из-за их открепления. Из оставшихся 15 пациентов повторные сердечно-сосудистые события были зарегистрированы у 13 (87%) пациентов:

- ОКС — 8 пациентов;
- плановое повторное стентирование коронарных сосудов — 3 пациента;
- ОНМК по геморрагическому типу — 1 пациент;
- смерть — 1 пациент.

Из-за не большого количества исходов статистический анализ полученных данных по сердечно-сосудистым событиям не возможен.

По данным анализа зарубежных и российских исследований [18-25] остаётся множество нерешённых вопросов в отношении коррекции антиагрегантной терапии клопидогрелом у носителей определённых аллелей гена CYP2C19, влияния полиморфизмов гена CYP2C19 на частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС), а также экономической эффективности внедрения фармакогенетического тестирования. В то же время, по нашим данным, носительство «проблемных» генотипов (GA и AA по аллельному

варианту CYP2C19*2) — частое явление и обнаружено у 18% пациентов стационара Медицинского центра Банка России, имеющих показания к применению клопидогрела. По мнению большинства из перечисленных экспертов, наиболее целесообразными вариантами являются: назначение тикагрелора или прасугрела, либо повышение дозы клопидогрела. Именно эти варианты изменения тактики антиагрегантной терапии в большинстве случаев выбирали врачи Медицинского центра Банка.

Заключение

Вопрос выбора оптимального антитромбоцитарного препарата у пациентов кардиологического профиля, учитывая все генетические, клинические и конституциональные особенности больного, на сегодняшний день остаётся дискуссионным. Для его окончательного решения требуется больше крупных рандомизированных контролируемых исследований. Несмотря на то, что хотя фармакогенетическое тестирование по CYP2C19 не позволяет определять оптимальные терапевтические дозы препаратов у конкретного человека, оно помогает выявлять пациентов с высоким риском неэффективности антиагрегантов (например, с высоким риском тромбоза стентов) и серьёзных неблагоприятных лекарственных реакций, персонализировано корректировать фармакотерапию, а также снижать затраты на лечение [17].

По результатам нашего исследования можно сделать следующие выводы:

- у пациентов, находящихся на стационарном лечении и имеющих показания к назначению клопидогрела носительство ассоциированного с резистентностью аллельного варианта CYP2C19*2 отмечается часто (гетерозигот — 13%, гомозигот — 5%). Аллельный вариант CYP2C19*3, характерный для азиатских этнических групп, не обнаружен у пациентов;

- полученное распределение генотипов по CYP2C19*2 подчиняется закону Харди-Вайнберга, что свидетельствует об низкой вероятности систематических ошибок как при формировании выборки, так и при выполнении самого фармакогенетического тестирования;
- пациентам, находившихся на стационарном лечении, фармакогенетическое тестирование по CYP2C19 чаще назначалось врачами отделения кардиологии по показанию — «острый коронарный синдром»;
- тикагрелор чаще назначался при выявлении генотипов GA и AA по CYP2C19*2, чем у пациентов с генотипом GG, что регламентируется инструкцией по медицинскому применению оригинального клопидогрела (Плавикса®) и повышения Консорциума по внедрению фармакогенетики в клиническую практику CPIC (2013 г.) [17].

В дальнейшем для повышения эффективности применения фармакогенетического тестирования по CYP2C19 необходимо рассмотреть вопрос о более широком его использовании по установленным различными руководствами показаниям (факторы обуславливающие высокий риск тромбоза коронарных стентов), в том числе для обоснования альтернативной тактики в виде тикагрелора на основе результатов фармакогенетического тестирования. Также представляется целесообразным использование фармакогенетического тестирования по CYP2C19 в сочетании с оценкой агрегации тромбоцитов на фоне приёма клопидогрела. При этом можно ожидать повышение эффективности и пользы для пациентов от проведения фармакогенетического тестирования по CYP2C19 в условиях многопрофильного стационара.

Литература

- Klingenberg M. et al. Pigments of liver microsomes. Arch.Biochem.Biophys. 1958;75:376-386.
- Garfinkel D. et al. Studies on pig liver microsomes. Enzymes and pigment composition of different microsomal fractions. Arch.Biochem.Biophys. 1958;77:493-509.
- Evans W.E., McLeod H.L. et al. Pharmacogenomics — drug disposition, drug targets, and side effects. N Engl J Med. 2003;348(6):538-49.
- Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D., et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. N Engl J Med. 2009;360(4):354-62.
- Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E., et al. Contribution of gene sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel. ArteriosclerThrombVasc Biol. 2006; 26(8):1895-900.
- Taubert D., von Beckerath N., Grimberg G., et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. ClinPharmacolTher. 2006; 80(5):486-501.
- Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M., et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. N Engl J Med 2009; 360(4):363-375.
- Weiss E.J., Bray P.F., Tayback M., et al. A Polymorphism of a Platelet Glycoprotein Receptor as an Inherited Risk Factor for Coronary Thrombosis. N Engl J Med 1996; 334:1090-1094.
- Trenk D., Hochholzer W., Fromm M.F., et al. Cytochrome P450 2C19 681G <A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. J Am CollCardiol. 2008;51:1925—1934.
- Shuldiner A.R., O'Connell J.R., Gurbel P.A. et al. Influence of CYP2C19 polymorphism on antiplatelet effects of clopidogrel and long-term recurrent ischemic event occurrence. JAMA. 2009; 302:849—858.
- Sibbing D., Stegheer J., Latz W., et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary

- intervention. *Eur Heart J* 2009; 30 (8): 916—922.
12. *Mega J.L., Simon T., Collet J.P. et al.* Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;304(16):1821-1830.
13. *Holmes M.V., Perel P., Shah T. et al.* CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;306(24):2704-2714.
14. FDA Drug Safety Communication: reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm> (28 April 2010).
15. *Steg P.G., James S.K., Atar D., et al.* ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2012; 33(20): 2569—2619.
16. *Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C., et al.* ACCF /AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. *JACC*. — 2011; 58(24):44-122.
17. *Scott S.A., Sangkuhl K., Stein C.M., Hulot J.S., Mega J.L., Roden D.M., Klein T.E., Sabatine M.S., Johnson J.A., Shuldiner A.R.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2013 Sep;94(3):317-23.
18. *Комаров А.Л., Панченко Е.П., Донников А.Е. и др.* Факторы, определяющие клиническую эффективность клопидогрела и прогноз больных со стабильной формой ишемической болезни сердца. // *Кардиология*. — 2011.- №2.- с. 8-18.
19. *Галаявич А.С., Валеева Д.Д., Миннетдинов Р.Ш. и др.* Полиморфизм гена CYP2C19 у больных инфарктом миокарда, применяющих клопидогрел. // *Кардиология*. — 2012.- №4.- с. 20-24.
20. *Кудзоева З.Ф., Бокерия Л.А., Бокерия О.Л.* Фармакогенетическое тестирование с использованием современных методик у пациентов, принимающих клопидогрел, как основа персонализированной медицины. // *Материалы XVII ежегодной сессии научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева*. — Москва. — 2013.- с. 111.
21. *Кнауэр Н.Ю., Лифшиц Г.И., Воронина Е.Н., Коледа Н.В., Гуськова Е.В.* Информативность генетических маркеров для оптимизации персонализированной терапии клопидогрелом. // *Кардиология*. — 2013.- т. 53.- №8.- с. 72-75.
22. *Голухова Е.З., Григорян М.В., Рябинина М.Н.* Современные аспекты фармакогенетики клопидогрела и его клиническое значение. // *Креативная кардиология*. — 2014.- №3.- с. 39-52.
23. *Мазуров А.В., Зюряев И.Т., Хаспекова С.Г., Якушкин В.В., Сироткина О.В., Руда М.Я.* // *Терапевтический архив*. — 2014.- т. 86.- №9.- с. 83-89.
24. *Меситская Д.Ф., Никитина Ю.М., Ломакин О.В., Щекочихин Д.Ю., Копылов Ф.Ю.* Влияние на прогноз оригинального и генерического клопидогрела в зависимости от различных полиморфизмов генов. // *Терапевтический архив*. — 2014.- т. 86.- №9.- 77-82.
25. *Сумароков А.Б., Мешков А.Н., Бурачкова Л.И., Учитель И.А.* Полиморфизм 416 Т<С гена CYP2C9 и чувствительность к клопидогрелу. // *Тромбоз, гемостаз и реология*. — 2014.- №1.- с. 53-61.

Экономическая целесообразность фармакогенетического тестирования при назначении антипсихотиков (обзор литературы)

Ивашченко Д.В.¹, Сосин Д.Н.¹, Кирничная К.А.¹, Ершов Е.Е.⁴, Тараскина А.Е.^{1,2},
Иванов М.В.¹, Сычев Д.А.³, Насырова Р.Ф.¹, Незнанов Н.Г.^{1,2}

¹ — ФГБУ «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

² — ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

³ — ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия постдипломного образования» Минздрава России, г. Москва

⁴ — СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кашенко», г. Санкт-Петербург

Резюме. Фармакогенетический подход активно внедряется во многие области медицины. Персонализация терапии психотропными препаратами, согласно официальным документам, ограничивается генотипированием CYP2D6 при определённых показаниях. Однако, за последние годы существенно расширен спектр генов-кандидатов, предлагаемых для генотипирования при назначении антипсихотиков. Зарубежный опыт показывает, что фармакогенетический подход способен повысить безопасность и эффективность курсового приёма нейролептиков. Но экономическое обоснование рациональности применения данной методики пока не получено. Авторы алгоритмов генотипирования проводили собственные фармакоэкономические исследования, но к таким результатам стоит относиться критично ввиду явного конфликта интересов. Проблема заключается в том, что в доступной литературе недостаточно проведённых по принципам доказательной медицины фармакоэкономических анализов использования фармакогенетического тестирования при назначении антипсихотиков. Данный обзор рассматривает актуальное состояние проблемы экономической целесообразности персонализации подбора антипсихотика и его дозы. Кроме того, обсуждаются недостатки проведённых исследований с целью исправления ошибок в будущих работах, в том числе планируемых к проведению в России.

Ключевые слова: фармакоэкономика, антипсихотики, фармакогенетика, генотипирование, эффективность, безопасность, персонализированная медицина, психофармакотерапия

The economic feasibility of pharmacogenetic-based prescribing of antipsychotics: a review

Ivashchenko D.V.¹, Sosin D.N.¹, Ershov E.E.⁴, Taraskina A.E.^{1,2},
Ivanov M.V.¹, Nasyrova R.F.¹, Neznakov N.G.^{1,2}

¹ — Saint-Petersburg Psychoneurological Research Institute named after V.M. Bekhterev

² — First Saint-Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov

³ — Russian State Academy of Postgraduate Education, Moscow

⁴ — St. GBUZ «Psychiatric Hospital №1 named after P.P. Kashchenko», St. Petersburg

Abstract. Pharmacogenetic-based approach is actively implemented into many fields of medicine. According to regulatory documents, the personalized treatment by psychotropic drugs is limited by genetic testing of CYP2D6 polymorphisms when indicated. However, in past years the range of candidate genes, providing for genotype-based prescribing of antipsychotics, was sufficiently enlarged. Overseas experience of research proves that pharmacogenetic testing can increase effectiveness and safety of antipsychotics. But the economic evaluation of genotype-based therapy in psychiatry was not yet received. Authors of existing algorithms of genotyping have conducted own research, but results of such studies must be considered with caution due to the conflict of interests. The problem is that the available literature does not include enough number of evidence-based pharmacoeconomic analyses of usefulness pharmacogenetic testing in order to prescribe antipsychotics. The present review consider the modern state of question about economic feasibility of personalized prescribing of antipsychotics and dose. The limitations of published research were discussed in order to avoid those in further studies including those, which will be conducted in Russia.

Keywords: pharmacoeconomics, antipsychotics, pharmacogenetics, genotyping, effectiveness, safety, personalized medicine, psychopharmacotherapy

Автор, ответственный за переписку:

Насырова Регина Фаритовна — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; e-mail: reginaf@bekhterev.ru

Введение

Фармакоэкономические исследования применяются для рационализации применения методов диагностики или лечения с позиций экономической выгоды. Трудно переоценить необходимость фармакоэкономического анализа в условиях современного здравоохранения: нерациональное назначение лекарственных средств и диагностических тестов существенно и необоснованно повышает расходы на лечение. Наиболее спорными являются инновационные методы, так как их доказательная база часто не достигает достаточного уровня на момент проведения анализа экономической эффективности. В частности, это справедливо для фармакогенетического тестирования. Не для всех классов препаратов данный метод одобрен, однако, уже проводится изучение сравнительной экономической целесообразности подбора терапии на основе генотипирования пациентов [1, 2]. В данном обзоре будут рассмотрены актуальные прикладные аспекты экономической выгоды фармакогенетического тестирования у пациентов, которым показана психофармакотерапия.

В настоящее время фармакоэкономический анализ хорошо разработан и многократно использован во всех областях медицины. Ниже мы рассмотрим основные понятия фармакоэкономики и наиболее часто применяемые виды анализа.

Анализ «стоимость болезни» (Cost-of-Illness Analysis — CoI) является базовой фармакоэкономической методикой, оценивающей экономическое бремя отдельных заболеваний. Затраты разделяют на прямые (связаны с заболеванием или терапией, не могут быть использованы по-другому), не прямые (затраты, косвенно связанные с заболеванием и потерянные ресурсы, которые не были произведены в связи с заболеванием), неосознаваемые (субъективно оцениваются пациентом и потому недоступны точному анализу: боль, страдание, невозможность водить автомобиль и т.п.). Структура учитываемых затрат определяется исследователем. Наибольший вклад вносят прямые затраты, информация о них может быть получена из прейскурантов услуг медицинских организаций, тарифов территориальных органов обязательного медицинского страхования. Однако, сложным остаётся решение вопроса о том, какие именно диагностические и лечебные мероприятия требуется учесть для конкретного заболевания. Существует пять методологических подходов, основывающихся на источнике данных о ведении пациентов с анализируемой патологией, путём оценки:

1. стандарта оказания медицинской помощи;
2. руководств по лечению пациентов;
3. экспертного мнения;
4. реальной клинической практики;
5. регистров пациентов.

Анализ «стоимости болезни» (Cost of Illness — CoI) может быть детализирован по типам затрат, особенностям пациентов, этапам проводимой терапии, анализируемой популяции, уровням организации здравоохранения, временному горизонту [3].

Анализ «эффективности затрат» (Cost-Effectiveness Analysis — CEA), пожалуй, наиболее прост в применении и интерпретации. Метод состоит в определении соотношения количества денежных средств, затраченных на использование лекарственного препарата, вида терапии или изделия медицинского назначения, к полученному в результате его применения эффекту. При проведении анализа новая методика сравнивается с уже существующими, в результате вычисляется коэффициент «эффективности затрат» (Cost-Effectiveness Ratio — CER) отношение стоимости лечения к достигнутому показателю эффективности. В качестве показателя эффективности может быть использован любой из критериев, описывающих состояние здоровья пациента. Предпочтительными считаются конечные точки, включающие инвалидизацию, выживаемость, продолжительность жизни, сохранённые годы жизни (Life Years Gained — LYG), добавленные годы качественной жизни, обусловленные здоровьем (Quality Adjusted Life Years — QALY). Однако, при невозможности длительного наблюдения допускается применение «суррогатных» точек — изменение состояния здоровья, лабораторных показателей, снижение числа повторных госпитализаций, осложнений у пациентов и др. Анализ проводится в три этапа — расчёт затрат, расчёт показателя эффективности и оценка полученных результатов. При интерпретации имеет коэффициент CER — низкие значения этих параметров говорят о предпочтительности метода с экономической точки зрения. Однако, если эффективность методик равная, но затраты отличаются, требуется дополнительное проведение анализа «минимизации затрат» (Cost-Minimization Analysis — CMA). В классической схеме анализа возможны 4 оценки:

1. доминантный метод (наименьшие затраты на единицу полезности и с наивысшей полезностью);
2. индифферентный метод (равные показатели CER у сравниваемых методик);
3. экономически целесообразный метод (высокие затраты, но эффективность оправдывает их);
4. «неприемлемый с экономической точки зрения» метод.

В случае, если CER новой методики ниже, но затраты довольно высоки, требуется расчёт инкрементального показателя приращения эффективности затрат (Incremental Cost-Effectiveness Ratio — ICER). Результат сопоставляется с порогом «готовности общества платить» (willingness to pay ratio — wtP), что зависит от значения внутреннего валового продукта (ВВП), и только тогда можно сделать вывод об экономической целесообразности применения данного метода [4].

Частным случаем предыдущего метода считается анализ «полезности затрат» (Cost-Utility Analysis — CUA). Суть метода заключается в определении соотношения затраченных средств и полученной полезности (утилитарности) между сравниваемыми методами терапии. Вместо единиц эффективности здесь используются единицы полезности. Коэффициент «полезности затрат»

(Cost-Utility Ratio — CUR), отражающий результат анализа, представляет собой отношение прямых и непрямых затрат к единицам полезности, в качестве которых могут выступать LYG или QALY. Понятие QALY является одной из ключевых характеристик, определяющих полезность метода и его экономическую выгоду. Значение данного показателя выражается в цифрах, однако способы получения QALY варьируют. Наиболее простым считается метод прямых оценок, включающий предложение пациенту визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), на которой он смог бы оценить качество жизни в настоящем и в гипотетическом состоянии, предполагаемом по итогам лечения. Помимо ВАШ, есть другие методики, которые предполагают заполнение стандартизированных опросников (SF-36, EQ-5D, HUI и других специфичных опросников), по результатам которых вычисляются единицы качественно прожитых лет. QALY — субъективная величина, но адекватна для оценки полезности метода с экономической точки зрения. Пациент делает вывод, полезно ли нахождение в предлагаемом состоянии. Кроме того, QALY может показать не только качество нахождения в определённом состоянии, но и переходов из одного состояния в другое с течением времени. На данный момент применение показателя QALY вне анализа «полезности затрат» невозможно по причине его недостаточной стандартизации. Метод CUA способен вычислить, сколько понесёт общество затрат за 1 единицу QALY при применении того или иного метода лечения, что в дальнейшем важно при принятии решения об экономической целесообразности методики [5, 6]. Чем меньше полученный коэффициент CUR, тем менее значимые затраты производятся на единицу полезности и тем более экономичной можно считать методику. Как и при анализе «эффективности затрат», приходится использовать инкрементальный показатель ICUR в случае, если соотношение CUR новой методики меньше, но затраты выше. ICUR показывает стоимость прироста одной единицы полезности, и экономическая целесообразность метода будет определяться уровнем wtp [4, 5].

Анализ «влияние на бюджет» (Budget Impact Analysis — BIA) следует считать дополнительным к анализу «эффективности затрат», так как BIA оценивает финансовые последствия внедрения и распространения новой методики. Возможны ситуации, когда результаты CEA и BIA будут противоречить друг другу. Анализ «влияние на бюджет» не просто вычисляет стоимость внедрения методики для бюджета страны или региона, но и подразумевает построение модели, содержащей характеристики данного заболевания, методы его лечения, последствия применения тех или иных медицинских технологий. Результаты используются при планировании бюджета здравоохранения [7].

Более сложные методы фармакоэкономического анализа предполагают построение многоуровневых моделей, способных учитывать разные сценарии применения новой методики. Каждая модель строится непосредственно исследователем во время планирования фармакоэкономического анализа.

Далее нами будет рассмотрен фармакогенетический подход к подбору антипсихотической фармакотерапии. Данный метод относительно новый, поэтому масштабных фармакоэкономических работ проведено не было. Наша цель — сформулировать выводы о полезности применения фармакогенетического тестирования в психиатрии на данном этапе развития здравоохранения, а также выявить наиболее приемлемые подходы к оценке его экономической целесообразности.

Фармакогенетическое тестирование при применении антипсихотиков

Антипсихотики широко применяются в современной психиатрии. Лечение антипсихотиками, однако, не всегда приводит к ожидаемому результату. По данным сетевого мета-анализа *Leucht S. с соавт.* (2012 г.), нейролептики сопоставимы по эффективности с большинством современных препаратов других классов. Однако, опубликованные данные не вполне утешительные: атипичные антипсихотики эффективны у 41% пациентов в остром периоде, поддерживающая же терапия способна предотвратить рецидив только у 22% (через 10 месяцев наблюдения) [10]. *Kennedy JL с соавт.* (2014 г.) представили обзор литературы с 1996 по 2012 гг., в котором обсуждается проблема фармакорезистентной шизофрении. Так, установлено, что антипсихотическая терапия на протяжении 23 недель была неэффективна у 60±18% пациентов; резистентная шизофрения увеличивает ежегодные расходы бюджета США не менее чем на 34 миллиарда долларов [11]. Фармакогенетический подход рассматривается как одна из мер повышения эффективности нейролептиков и преодоления проблемы лекарственной устойчивости [12, 13].

Генетические полиморфизмы разделяются на «фармакокинетические» и «фармакодинамические», в зависимости от того, на какое звено пути лекарственного препарата воздействует кодируемый геном белок. Генетические различия фармакокинетики выражаются в разной активности ферментов, метаболизирующих препарат, что приводит к повышенной или пониженной концентрации активных молекул в плазме крови. Примером фармакодинамических факторов может служить генетически детерминированная повышенная чувствительность рецепторов мозга к препарату [14].

«Фармакокинетические» генетические полиморфизмы. Основное звено фармакокинетики для всех лекарственных средств — это система ферментов цитохрома P450. Все пероральные антипсихотики преимущественно метаболизируются следующими ферментами: CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4 и CYP2C19. Генетические полиморфизмы генов данных ферментов изучаются достаточно давно. Мультиаллельная природа генов выражается в виде четырёх фенотипов: «ультрабыстрые» метаболизаторы (более чем 2 функциональных аллеля), «быстрые» метаболизаторы (2 функциональных аллеля), «промежуточные» метаболизаторы (гомозиготные дефектные аллели или гетерозиготы с носительством дефектной или

неактивной аллели), «медленные» метаболиты (2 неактивных аллеля в гомозиготе) [15]. Тип метаболизма влияет на концентрацию препарата в крови и как следствие — на его терапевтический эффект и выраженность побочных эффектов. Следует иметь в виду, является ли антипсихотик пролекарством или нет. В первом случае от скорости метаболизма будет зависеть, как быстро будет нарастать эффективная концентрация препарата в крови. Если препарат действует без трансформации, тогда уровень активности фермента влияет на инактивацию антипсихотика. Например, «ультрабыстрый» метаболит нуждается в большей дозе лекарства для достижения эффекта, но в меньшей — пролекарства, так как велик риск развития побочных эффектов [15-17]. Сложной для определения лечебного эффекта является ситуация, если препарат и его метаболиты имеют одинаковую активность.

Несмотря на многочисленные исследования, внедрение фармакогенетического подбора дозы антипсихотиков на основе генетических полиморфизмов цитохромов в клиническую практику пока не обрело широкие масштабы. Только для CYP2D6 известно более 80 генетических вариантов [18], что нашло отражение в рейтинговой системе определения фенотипа на основе генетического тестирования пациента [19]. Кроме того, этническая гетерогенность генотипов очень велика. Ассоциативные исследования достаточно часто находят связь между концентрацией препарата и генотипом CYP2D6, CYP3A4 и CYP1A2 [20-23]. Но эффективность антипсихотика не всегда связана с его концентрацией в крови, поэтому анализ «генотип цитохрома — эффективность нейролептика» в большинстве случаев приводил к негативным результатам, что отражено в двух мета-анализах [12, 25]. Гораздо перспективнее исследователям представляется прогнозирование побочных эффектов нейролептиков на основе генетических полиморфизмов CYP2D6, CYP3A4 и CYP1A2. Показана положительная ассоциация между «медленным» метаболизмом ферментов и такими нежелательными явлениями антипсихотиков, как экстрапиримидные и метаболические нарушения [26-28]. Но, как заключают авторы систематических обзоров, данные не несут того уровня доказательности, который необходим для применения полученных данных на практике [25, 29].

Второй по значимости фармакокинетический фактор — гликопротеин Р, отвечающий за транспорт антипсихотика через гематоэнцефалический барьер [30]. Этот транспортный белок кодируется геном MDR1 (другое название — ABCB1). В настоящий момент, роль полиморфизмов MDR1 в прогнозе терапевтического ответа на антипсихотическую терапию и развития побочных эффектов противоречива [31, 32]. Подробнее можно прочитать по следующим ссылкам [20, 24, 33].

«Фармакодинамические» генетические полиморфизмы. Генетические исследования значимости «фармакодинамических» маркеров включают гораздо больше генов-кандидатов, чем предыдущая группа. Это связано, в том числе, с тем, что за эффективность и побочные

эффекты антипсихотиков отвечают разные нейротрансмиттерные системы. Рецепторы дофамина — основная мишень антипсихотиков, поэтому большинство фармакогенетических исследований посвящены их генетическим полиморфизмам. Достоверно с эффективностью нейролептика ассоциированы некоторые полиморфизмы генов DRD2 [34] и DRD3 [35], для рецепторов D1 и D5 уровень доказательности недостаточен в силу малочисленности проведённых исследований. Не для всех полиморфизмов результаты положительные, но работы в данном направлении активно ведутся [36, 37]. Второй по уровню доказательности кластер — гены серотониновых рецепторов. HTR2A считается наиболее перспективным для прогноза ответа на терапию нейролептиками второй генерации. Первый мета-анализ на эту тему был опубликован в 1998 году, показав наличие достоверной связи между полиморфизмами 102C/T и His452Tyr с ответом на клозапин [38]. Дальнейшие работы подтвердили, что данный ген может быть использован для прогноза ответа на терапию нейролептиками [39, 40]. Для генов HTR2C и HTR1A доказательства противоречивы [33]. Однако, полиморфизм — 759C/T гена HTR2C имеет наиболее существенную связь с риском антипсихотик-индуцированного набора массы тела [41, 42]. Кроме него, в реализацию метаболических нарушений вовлечены гены лептина [43], адреналина [44], гистамина [45, 46] и других медиаторных систем. В последние годы растёт доказательная база в пользу генов про-опиомеланокортина (POMC) и его рецепторов (MC4R) [47, 48], системы нейропептида Y [49]. Интересно, что даже полиморфизмы DRD2 вовлечены в реализацию метаболических нарушений [50]. Но дофаминергическая система привычно рассматривается в рамках экстрапиримидных побочных эффектов. Риск поздней дискинезии наиболее существенно ассоциирован с полиморфизмами DRD2 [29, 51] и DRD3 [52]; DRD4 пока изучен недостаточно, но результаты положительные [53]. Среди генов-кандидатов в аспекте поздней дискинезии также изучаются: 5HTR2A [53, 54], COMT [29], MnSOD [29]. Более подробно о фармакогенетических исследованиях эффективности и безопасности нейролептиков можно прочитать в соответствующих обзорах [14, 17, 30, 33].

Основные выводы об эффективности генотипирования. Несмотря на множество проведённых исследований, внедрение фармакогенетического подхода при назначении нейролептиков официально ещё не произошло. Это связано преимущественно с недостаточным уровнем доказательности изученных генетических маркеров и их этнической гетерогенностью. В 2003 году FDA (Food and Drug Administration) утвердило руководство для внедрения фармакогенетических данных в алгоритм подбора препаратов [55]. Согласно данному руководству, «важным биомаркером» может считаться тот, который был определён аналитической тест-системой с хорошо выверенными характеристиками и который имеет установленные границы нормы или доказательную базу, указывающую на физиологическую, токсикологическую, фармакологическую или клиническую значимость

результата тестирования [55]. По данным многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования CATIE, учёт данных генетического тестирования существенно улучшает эффективность и безопасность применения антипсихотиков [56]. Уже сегодня для многих психотропных препаратов, в том числе антипсихотиков, на сайте FDA представлены валидные фармакогенетические маркёры, которые влияют на метаболизм и как следствие — эффективность и безопасность препарата [57]. Однако, достаточный уровень доказательности достигнут только для генов ферментов цитохрома P450, они и представлены в специально составленной таблице [58]. Но приведённые рекомендации призваны только нацелить практического врача на предмет необходимости генетического тестирования при тех или иных трудностях лечения пациента выбранным препаратом. Для персонализированного подбора дозы внедряются специальные тест-системы. Наиболее известная — AmpliChip CYP450 test (Roche Molecular Systems, Inc.), разработанная для тестирования генотипов CYP2D6 и CYP2C19 с целью оптимизации терапии антипсихотиками и антидепрессантами [58, 59]. Данная система использует микрочип для определения полиморфизмов генов, на основании чего распределяет тестируемого в одну из двух групп по фенотипу CYP2C19 («быстрый» или «медленный» метаболитатор, на основании тестирования трёх аллелей) и одну из четырёх по фенотипу CYP2D6 («ультрабыстрый», «быстрый», «промежуточный» и «медленный» метаболитатор, на основании тестирования 27 аллелей) [58]. Но, как оговаривалось ранее, доказательная база влияния скорости метаболизма на эффективность и безопасность антипсихотика недостаточна для 100% прогноза. Также известно, что генотип фермента не всегда способен точно предсказать фенотип [25]. AmpliChip представляет собой удобный инструмент для генетического тестирования и определения фенотипа пациента, но не алгоритм оптимизации антипсихотической терапии. Согласно проведённому на 325 пациентах исследованию, чувствительность AmpliChip для прогноза побочных эффектов рисперидона составляет 16%, специфичность — 77%, точность — 94% [60]. Здесь же стоит уточнить, что общепринятыми считаются три уровня чувствительности/специфичности генетического теста [59]. Первый уровень — способность определить мутантные и немутантные аллели тестируемого гена; второй — способность определить тип метаболизма фермента; третий — клинический прогноз на основании данных генотипирования. Вторая система — The Luminex Tag-It Mutation Detection Kit — разработана примерно в одно время с предыдущей, но не одобрена FDA для клинической практики, поэтому применяется в научных целях [59]. Этот набор считается удобным для выявления медленных метаболитаторов CYP2C19 и CYP2D6, но уступает AmpliChip, так как определяет меньшее количество аллелей и не имеет программного обеспечения для автоматического присвоения фенотипа [59]. В предыдущем десятилетии также были сообщения о таких системах для оценки генетиче-

ского риска, как «PhizioType» [61], «PGxPredict: Clozapine test» [62] и «LGC clozapine response test» [63]. Но в дальнейшем исследования с применением данных систем не получили распространения, официального одобрения FDA и других национальных ведомств [60]. В настоящее время завершающую стадию клинических испытаний проходит алгоритм персонализации назначения антидепрессантов и антипсихотиков GeneSight [64–67]. Данная система включает тестирование по специально отобранным генам (CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, SLC6A4, HTR2A), а также интерпретацию результатов в удобной для лечащего врача форме. Препарат может быть отнесён в одну из трёх групп:

1. применять без опасений;
2. применять с осторожностью;
3. применять с частым мониторингом [65, 66].

Последние данные говорят о том, что применение GeneSight для терапии депрессивных расстройств значительно повышает длительность ремиссии (odds ratio (отношение шансов) = 2,75) и вероятность ответа на препарат (odds ratio = 2,14). Но эти результаты получены на недостаточно мощной выборке, само исследование имеет статус пилотного [66]. Однако, коллективом авторов к публикации готовятся более крупные проспективные исследования. В данный момент, алгоритм GeneSight наряду с другими подвергается критике в связи тем, что включает генетические маркёры с недостаточным уровнем доказательности для применения в клинической практике [68]. Но повторимся, что без проверки разрабатываемых алгоритмов «в рабочих условиях» нельзя сделать вывод об их эффективности и валидности. Такие исследования также могут помочь в повышении уровня доказательности генетических маркёров, что будет в дальнейшем использовано в более широких масштабах — например, при разработке клинических рекомендаций.

В заключение стоит сказать, что некоторые авторы приводят данные в пользу необходимости терапевтического лекарственного мониторинга даже при использовании инновационных методов подбора дозы [60, 69]. Хотя были заявления о том, что фармакогенетика своего рода «лекарственный мониторинг будущего», рутинные методики контроля терапии в ближайшие годы сохраняют свою актуальность [69].

Фармакоэкономический подход к оценке внедрения генетического тестирования в психиатрическую практику

Обзор фармакоэкономических исследований персонализированного подхода к терапии антипсихотиками. На сегодняшний день, генетическое тестирование при назначении антипсихотических препаратов не получило широкого распространения. Однако, многократно предпринимались попытки обосновать экономическую выгоду персонифицированного подбора нейрорептиков.

Ещё в 2000 году была опубликована статья Chou W.H.

с *соавт.*, в которой достаточно подробно проанализированы расходы на лечение пациентов, у которых обнаружены мутантные аллели *CYP2D6*. Результаты, приводимые авторами, оказались следующие:

1. частота побочных эффектов антипсихотиков на растала от группы «ультрабыстрых» метаболизаторов к «медленным»;
2. лечение пациентов с крайними вариантами метаболизма («ультрабыстрые» и «медленные») в среднем стоит на \$4000-6000 в год больше, чем больных с «быстрым» и «промежуточным» метаболизмом;
3. группа «медленных» метаболизаторов за год считывала большее количество дней госпитализации [70].

Perlis R.H. с соавт. (2005 г.) также приводят данные, свидетельствующие об экономической выгоде фармакогенетического подбора дозы клозапина при лечении шизофрении. Так, основанное на генотипировании решение о назначении клозапина пациенту существенно улучшает инкрементальный показатель приращения эффективности затрат (ICER). Однако, авторы указывают на необходимость дальнейших исследований, так как чувствительность и специфичность генетического теста требует проверки на расширенных выборках [71]. Аналогичная ситуация представлена для рисперидона: на фоне отсутствия мощных проспективных исследований *Rodríguez-Antona C. с соавт.* (2009 г.) провели простое моделирование экономической эффективности при выявлении «медленных» метаболизаторов до назначения антипсихотика. Авторы пришли к выводу, что стоимость теста окупается меньшими затратами на лечение: так, невыявленные заранее «медленные» метаболизаторы проводят в стационаре в среднем на 7 суток в год больше, чем «нормальные». Наиболее приемлемым методом для диагностики типа метаболизма был назван упомянутый ранее AmpliChip, в основном применяемый в США [72]. Введение AmpliChip P450 в психиатрическую практику в Новой Зеландии было оценено как экономически выгодное. Но в работе приведены данные только о 33 врачах, которым было предложено применять тест-систему. Результаты исследования показали, что использование AmpliChip P450 позволило оптимизировать подбор эффективной и безопасной дозы антипсихотиков [73]. Заслуживает внимания недавно опубликованное рандомизированное контролируемое исследование датских учёных, анализирующее экономическую сторону фармакогенетического подхода в терапии расстройств шизофренического спектра. 103 пациента были генотипированы по *CYP2D6* и *CYP2C19*, 106 составляли контроль. Стоимость госпитализации для экспериментальной группы составляла 77% от таковой для контроля, но различия не были достоверны. Кроме того, крайние варианты метаболизаторов («ультрабыстрые» и «медленные») требовали 177% затрат по сравнению с «нормальными» и «промежуточными», что, однако, также не было подтверждено статистическими методами. Так, затраты на лечение

«медленных» метаболизаторов в размере 67 064 новозеландских долларов удалось снизить до 20 532 новозеландских долларов при помощи фармакогенетического тестирования по *CYP2D6* и *CYP2C19*. Стоимость амбулаторного годичного наблюдения пациентов после выписки значимо между группами не различалась. Основным результатом исследования является достоверное снижение затрат на лекарственные средства для пациентов с крайним вариантом метаболизма после генотипирования. Но и здесь не всё однозначно: так, «ультрабыстрые» и «медленные» метаболизаторы из группы генотипирования имели существенно повышенные расходы на препараты по сравнению с «промежуточными» и «нормальными» фенотипами той же группы. Авторы связывают особенности полученных результатов с тем, что метаболизаторы были распределены в выборке не равномерно — крайние варианты явно преобладали. Высокая стоимость расходов на лекарства у пациентов с крайними вариантами метаболизма в группе генотипирования объяснена хорошим комплаенсом, что исключало прерывание курса лечения и, соответственно, требовало его полной оплаты [74]. Авторы алгоритма GeneSight также активно проводят фармакоэкономическое обоснование применения своей методики в психиатрической практике. Проведено 2 исследования: ретро- и проспективное. Первое включало 97 пациентов, в течение года получавших лечение по поводу депрессивного или тревожного расстройства. Все пациенты прошли тестирование по алгоритму GeneSight, но рекомендации были открыты в конечной стадии исследования и не влияли на выбор препарата. Больные, в зависимости от результатов тестирования, были распределены на три группы:

1. «применять без опасений» (n=39);
2. «применять с осторожностью» (n=48);
3. «применять с частым мониторингом» (n=9).

Расходы на лечение больных последней группы превышали средние значения на 5188 долларов в год (из расчёта на одного пациента) [75]. Однако, несопоставимость групп по числу пациентов вызывает определённые сомнения в достоверности результатов. Результаты проспективного исследования пока не опубликованы, но были доложены на международных конгрессах 2014 года. Дизайн: включено 2200 пациентов, тестируемых по GeneSight и 10900 нетестируемого контроля. За 90 дней до проведения генотипирования пациенты первой группы получали лечение психотропным препаратом. Длительность наблюдения составила 1 год. Авторы выявили, что применение GeneSight позволяет сохранить на лекарственных расходах 1035,60 долларов в год на одного пациента: затраты в группе генотипирования составляют около 600 долларов, в группе контроля — примерно 1650 долларов [76]. Систематический мета-анализ клинической и экономической полезности генотипирования по *CYP* при назначении антипсихотиков, проведённый *Fleeman N. с соавт.* (2010 г.), не включает исследований, посвящённых оценке стоимости лечения антипсихоти-

ками при фармакогенетическом подборе дозы. Авторы заключают, что найти исследования не удалось, поэтому и сделать вывод об экономической эффективности генотипирования в данном случае не представилось возможным. Но вместе с тем, в 46 исследованиях чувствительность и специфичность генетического тестирования полиморфизмов цитохрома P450 достигала 99-100%. При анализе 51 статьи было показано, что полиморфизмы CYP2D6 достоверно ассоциированы с развитием поздней дискинезии [77]. Эти результаты могут служить косвенным указанием на выгоду применения фармакогенетического тестирования при подборе нейролептика. Однако, в современных условиях, требуется повторить мета-анализ и включить фармакоэкономические исследования, опубликованные уже после 2010 года.

Обсуждение

Ещё в 2004 году *Flowers C.R. с соавт.* опубликовали условия, при которых генетическое тестирование будет экономически выгодным:

- определяемый полиморфизм распространён в популяции и имеет высокую степень пенетрации;
- генетическое тестирование обладает высокой степенью чувствительности и специфичности, при этом отсутствуют менее затратные методики персонализации терапии;
- заболевание, при котором планируется проведение генотипирования, имеет значимую вероятность неблагоприятного исхода в отсутствие лечения;
- лечение включает в себя исходы и/или затраты, на которые может повлиять проведение фармакогенетического тестирования [78].

Наиболее широко фармакогенетический подход в настоящее время применяется в онкологии [79]. В психиатрии, по мнению некоторых авторов, внедрение генотипирования не происходит из-за недостаточной обоснованности, а возможно, и отсутствия необходимости учёта генотипа пациента при подборе препарата [72]. Выше были представлены доказательства явного улучшения прогноза психических расстройств при адекватном лечении, что достигалось в том числе установлением профиля метаболизма ферментов цитохрома P450. На сегодня, полиморфизмы генов данной системы рассматривают как наиболее вероятных кандидатов для генотипирования. Но фармакодинамические факторы активно изучаются, что в ближайшие годы значительно расширит диагностический спектр генетических маркёров. Одним из подтверждений можно считать новый алгоритм GeneSight, включающий хорошо изученный полиморфизм гена *5HTR2A*. Экономические затраты, сопряжённые с генотипированием, в будущем должны снижаться, что повлечёт упрощение проведения исследований на больших выборках и как следствие — рост доказательной базы. Персонализированный подход в психиатрии будет предполагать комплексную оценку пациентов,

включающую генотипирование фармакокинетических и фармакодинамических факторов, вовлечённых в реализацию лечебного эффекта антипсихотика и нежелательных побочных явлений; контроль должен осуществляться с использованием терапевтического лекарственного мониторинга [69].

Наряду с активным развитием методик генотипирования, должное внимание не уделяется программам поддержки принятия решения. Как пример, можно привести алгоритм персонализации дозирования варфарина *Gage B.F. с соавт.* (2008 г.), в котором учитываются как генетические, так и фенотипические особенности пациента [80]. Учёт только генетических факторов не принесёт ожидаемого эффекта в плане оптимизации антипсихотической терапии. Кроме того, программа поддержки принятия решения позволяет использовать данные генотипирования, полученные из любой лицензированной лаборатории, что существенно облегчает работу практикующего врача. Немаловажно, что имеется отечественный опыт внедрения программы поддержки принятия решения при назначении варфарина — программный пакет Pharm Suite, включающий модуль «Фармакогенетика». Данный модуль позволяет интерпретировать результаты генетического тестирования на основе алгоритма *Gage et al.* [81]. Вероятно, что такие подходы обладают большей гибкостью и удобством, чем алгоритмы генотипирования с достаточно жёсткими рамками выходных данных, почему и стоит уделить внимание их дальнейшему развитию.

В России пока нет апробированных алгоритмов фармакогенетического подхода оптимизации антипсихотической терапии. Однако, исследования с использованием генетической информации о пациенте показывают, что перспективы у метода в отечественных условиях есть. *Курылёв А.А. с соавт.* (2012 г.) проанализировали влияние генотипов *CYP2D6* на длительность госпитализации и выраженность экстрапирамидных побочных эффектов. Ожидаемые авторами результаты подтвердились: «медленные» метаболизаторы проводят больше времени в стационаре и у них чаще возникают нежелательные лекарственные явления. Назначение дозы препарата с учётом генотипа способно улучшить прогноз [82]. Второе исследование, посвящённое фармакогенетике антипсихотиков, рассматривает влияние фармакодинамических генетических маркёров на риск развития экстрапирамидных нарушений. Результаты также положительные: ассоциация полиморфизмов генов *DRD3*, *HTR2A* и *HTR2C* с моторными побочными эффектами антипсихотиков достоверна [52, 83]. Но оценка экономической эффективности авторами не приводится. Наиболее вероятно, что экономический анализ целесообразно будет проводить по мере накопления базы исследований персонализированного подхода к назначению антипсихотиков. Факт, что даже при наличии достаточного количества исследований и их анализ обещает быть затруднительным: работы представлены разными регионами, что влечёт за собой различия в ценах на оказание медпомощи и как

следствие — гетерогенные результаты.

В настоящий момент, нельзя ответить на вопрос об экономической целесообразности генотипирования пациентов, которым назначен приём антипсихотика. Для этого требуется дополнение имеющихся результатов распространённости полиморфных маркёров среди населения страны, что будет определять их значимость

для генотипирования. Но, учитывая положительный зарубежный опыт, можно ожидать положительных результатов собственных исследований. Внедрение фармакогенетического тестирования может существенно увеличить эффективность подбора дозы антипсихотика с повышением безопасности психофармакотерапии, а также значительно улучшить комплаенс.

Литература

1. Payne K., Shabaruddin F.H. Cost-effectiveness analysis in pharmacogenomics. // *Pharmacogenomics*. 2010. 11(5). — P.643-6.
2. Beaulieu M, de Denus S, Lachaine J. Systematic review of pharmacoeconomic studies of pharmacogenomic tests. // *Pharmacogenomics*. 2010. 11(11). — P. 1573-90.
3. Ягудина Р.И., Зинчук И.Ю., Литвиненко М.М. Анализ «стоимости болезни»: виды, методология, особенности проведения в российской федерации. // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2012. №1(5). — С. 4-9.
4. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А. Методология анализа «затраты-эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2012. №4(5). — С. 3-8.
5. Ягудина Р.И., Сороковиков И.В. Методология проведения анализа «затраты-полезность» при проведении фармакоэкономических исследований. // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2012. №2(5). — С. 9-12.
6. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Литвиненко М.М. QALY: история, методология и будущее метода. // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2010. №1(3). — С. 7-11.
7. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Теоретические основы фармакоэкономического метода: анализ «влияния на бюджет». // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2011. №2. — С. 9-12.
8. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Новиков И.В. Современная методология анализа чувствительности в фармакоэкономических исследованиях. // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2010. №4(3). — С. 8-12.
9. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P., Swartz M.S., Rosenheck R.A., Perkins D.O. et al. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. // *New England Journal of Medicine*. 2005. 353(12). — P. 1209-1223.
10. Leucht S., Hierl S., Kissling W., Dold M., Davis J.M. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. // *Br J Psychiatry*. 2012. 200(2). — P. 97-106.
11. Kennedy J.L., Altar C.A., Taylor D.L., Degtiar I., Hornberger J.C. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. // *Int Clin Psychopharmacol*. 2014. 29(2). — P. 63-76.
12. Arranz M.J., de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. // *Mol Psychiatry*. 2007. 12(8). — P. 707-47.
13. Zhang J.P., Malhotra A.K. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction. // *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011. — 7(1). — P. 9-37.
14. Foster A., Miller D.D., Buckley P.F. Pharmacogenetics and schizophrenia. // *Psychiatr Clin North Am*. 2007. 30(3). — P. 417-35.
15. van der Weide J., van Baalen-Benedek E.H., Kootstra-Ros J.E. Metabolic ratios of psychotropics as indication of cytochrome P450 2D6/2C19 genotype. // *Ther Drug Monit*. 2005. 27(4). — P. 478-83.
16. Sistonen J., Fuselli S., Palo J.U., Chauhan N., Padh H., Sajantila A. Pharmacogenetic variation at CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 at global and microgeographic scales. // *Pharmacogenet Genomics*. 2009. 19(2). — P. 170-9.
17. Ravyn D., Ravyn V., Lowney R., Nasrallah H.A. CYP450 pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: a review of the evidence. // *Schizophr Res*. 2013. 149(1-3). — P. 1-14.
18. Bertilsson L., Dahl M.L., Dal'ni P., Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. // *Br J Clin Pharmacol*. 2002. 53(2). — P. 111-22.
19. Gaedigk A., Simon S.D., Pearce R.E., Bradford L.D., Kennedy M.J., Leeder J.S. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. // *Clin Pharmacol Ther*. 2008. 83(2). — P. 234-42.
20. Xiang Q., Zhao X., Zhou Y., Duan J.L., Cui Y.M. Effect of CYP2D6, CYP3A5, and MDR1 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of risperidone and its active moiety. // *J Clin Pharmacol*. 2010. 50(6). — P. 659-66.
21. Eap C.B., Bender S., Jaquenoud Sirot E., Cucchia G., Jonzier-Perey M., Baumann P. et al. Nonresponse to clozapine and ultrarapid CYP1A2 activity: clinical data and analysis of CYP1A2 gene. // *J Clin Psychopharmacol*. 2004. 24(2). — P. 214-9.
22. Bigos K.L., Bies R.R., Pollock B.G., Lowy J.J., Zhang F., Weinberger D.R. Genetic variation in CYP3A43 explains racial difference in olanzapine clearance. // *Mol Psychiatry*. 2011. 16(6). — P. 620-5.
23. Brandl E.J., Chowdhury N.I., Tiwari A.K., Lett T.A., Meltzer H.Y., Kennedy J.L. et al. Genetic variation in CYP3A43 is associated with response to antipsychotic medication. // *J Neural Transm*. 2014 Aug 24. [Epub ahead of print].
24. Jovanović N., Božina N., Lovrić M., Medved V., Jakovljević M., Peleš A.M. The role of CYP2D6 and ABCB1 pharmacogenetics in drug-naïve patients with first-episode schizophrenia treated with risperidone. // *Eur J Clin Pharmacol*. 2010. 66(11). — P. 1109-17.
25. Fleeman N., Dundar Y., Dickson R., Jorgensen A., Pushpakom S., McLeod C. et al. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses. // *Pharmacogenomics J*. 2011. 11(1). — P. 1-14.
26. Crescenti A., Mas S., Gass P., Parellada E., Bernardo M., Lafuente A. Cyp2d6*3, *4, *5 and *6 polymorphisms and antipsychotic-induced extrapyramidal side-effects in patients receiving antipsychotic therapy. // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008. 35(7). — P. 807-11.

27. Laika B., Leucht S., Heres S., Steimer W. Intermediate metabolizer: increased side effects in psychoactive drug therapy. The key to cost-effectiveness of pretreatment CYP2D6 screening? // *Pharmacogenomics J.* 2009. 9(6). — P. 395-403.
28. Tsai H.T., Caroff S.N., Miller D.D., McEvoy J., Lieberman J.A., North K.E. et al. A candidate gene study of Tardive dyskinesia in the CATIE schizophrenia trial. // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2010. 153B(1). — P. 336-40.
29. Bakker P.R., van Harten P.N., van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions. // *Mol Psychiatry.* 2008. 13(5). — P. 544-56.
30. Nnadi C.U., Malhotra A.K. Individualizing antipsychotic drug therapy in schizophrenia: the promise of pharmacogenetics. // *Curr Psychiatry Rep.* 2007. 9(4). — P. 313-8.
31. Kastelic M., Koprivsek J., Plesnicar B.K., Serretti A., Mandelli L., Locatelli I. et al. MDR1 gene polymorphisms and response to acute risperidone treatment. // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010. 34(2). — P. 387-92.
32. Yoo H.D., Cho H.Y., Lee S.N., Yoon H., Lee Y.B. Population pharmacokinetic analysis of risperidone and 9-hydroxyrisperidone with genetic polymorphisms of CYP2D6 and ABCB1. // *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2012. 39(4). — P. 329-41.
33. Brandl E.J., Kennedy J.L., M?ller D.J. Pharmacogenetics of antipsychotics. // *Can J Psychiatry.* 2014. 59(2). — P. 76-88.
34. Zhang J.P., Lencz T., Malhotra A.K. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. // *Am J Psychiatry.* 2010. 167(7). — P. 763-72.
35. Hwang R., Zai C., Tiwari A., M?ller D.J., Arranz M.J., Morris A.G. et al. Effect of dopamine D3 receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response: exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant. // *Pharmacogenomics J.* 2010. 10(3). — P. 200-18.
36. Vehof J., Burger H., Wilffert B., Al Hadithy A., Alizadeh B.Z., Snieder H et al. Clinical response to antipsychotic drug treatment: association study of polymorphisms in six candidate genes. // *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012. 22(9). — P. 625-31.
37. Tybura P., Samochowiec A., Beszlej A., Grzywacz A., Mak M., Frydecka D. et al. Some dopaminergic genes polymorphisms are not associated with response to antipsychotic drugs in schizophrenic patients. // *Pharmacol Rep.* 2012. 64(3). — P. 528-35.
38. Arranz M.J., Munro J., Sham P., Kirov G., Murray R.M., Collier D.A. et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response. // *Schizophr Res.* 1998. 32(2). — P. 93-9.
39. Chen S.F., Shen Y.C., Chen C.H. HTR2A A-1438G/T102C polymorphisms predict negative symptoms performance upon aripiprazole treatment in schizophrenic patients. // *Psychopharmacology (Berl).* 2009. 205(2). — P. 285-92.
40. Parsons M.J., D'Souza U.M., Arranz M.J., Kerwin R.W., Makoff A.J. The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity. // *Biol Psychiatry.* 2004. 56(6). — P. 406-10.
41. De Luca V., Mueller D.J., de Bartolomeis A., Kennedy J.L. Association of the HTR2C gene and antipsychotic induced weight gain: a meta-analysis. // *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007. 10(5). — P. 697-704.
42. Sicard M.N., Zai C.C., Tiwari A.K., Souza R.P., Meltzer H.Y., Lieberman J.A. et al. Polymorphisms of the HTR2C gene and antipsychotic-induced weight gain: an update and meta-analysis. // *Pharmacogenomics.* 2010. 11(11). — P. 1561-71.
43. Brandl E.J., Frydrychowicz C., Tiwari A.K., Lett T.A., Kitzrow W., B?ttner S. et al. Association study of polymorphisms in leptin and leptin receptor genes with antipsychotic-induced body weight gain. // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012. 38(2). — P. 134-41.
44. Risselada A.J., Vehof J., Bruggeman R., Wilffert B., Cohen D., Al Hadithy A.F. et al. Association between the 1291-C/G polymorphism in the adrenergic α -2a receptor and the metabolic syndrome. // *J Clin Psychopharmacol.* 2010. 30(6). — P. 667-71.
45. Godlewska B.R., Olajossy-Hilkesberger L., Olajossy M., Limon J., Landowski J. Polymorphisms of the histamine receptor (H1HR) gene are not associated with olanzapine-induced weight gain. // *J Clin Psychopharmacol.* 2013. 33(3). — P. 436-7.
46. Gregoor J.G., van der Weide J., Loovers H.M., van Megen H.J., Egberts T.C., Heerdink E.R. Polymorphisms of the LEP, LEPR and HTR2C gene: obesity and BMI change in patients using antipsychotic medication in a naturalistic setting. // *Pharmacogenomics.* 2011. 12(6). — P. 919-23.
47. Yilmaz Z., Davis C., Loxton N.J., Kaplan A.S., Levitan R.D., Carter J.C. et al. Association between MC4R rs17782313 polymorphism and overeating behaviors. // *Int J Obes (Lond).* 2014 May 14. doi: 10.1038/ijo.2014.79. [Epub ahead of print].
48. Czerwensky F., Leucht S., Steimer W. MC4R rs489693: a clinical risk factor for second generation antipsychotic-related weight gain? // *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013. 16(9). — P. 2103-9.
49. Tiwari A.K., Brandl E.J., Weber C., Likhodi O., Zai C.C., Hahn M.K. et al. Association of a functional polymorphism in neuropeptide Y with antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia patients. // *J Clin Psychopharmacol.* 2013. 33(1). — P. 11-7.
50. Müller D.J., Zai C.C., Sicard M., Remington E., Souza R.P., Tiwari A.K. et al. Systematic analysis of dopamine receptor genes (DRD1-DRD5) in antipsychotic-induced weight gain. // *Pharmacogenomics J.* 2012. 12(2). — P. 156-64.
51. Zai C.C., De Luca V., Hwang R.W., Voineskos A., Müller D.J., Remington G. et al. Meta-analysis of two dopamine D2 receptor gene polymorphisms with tardive dyskinesia in schizophrenia patients. // *Mol Psychiatry.* 2007. 12(9). — P. 794-5.
52. Al Hadithy A.F., Ivanova S.A., Pechlivanoglou P., Semke A., Fedorenko O., Kornetova E. et al. Tardive dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia. // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009. 33(3). — P. 475-81.
53. Zai C.C., Tiwari A.K., Basile V., De Luca V., Müller D.J., King N. et al. Association study of tardive dyskinesia and five DRD4 polymorphisms in schizophrenia patients. // *Pharmacogenomics J.* 2009. 9(3). — P. 168-74.
54. Lerer B., Segman R.H., Tan E.C., Basile V.S., Cavallaro R., Aschauer H.N. et al. Combined analysis of 635 patients confirms an age-related association of the serotonin 2A receptor gene with tardive dyskinesia and specificity for the non-orofacial subtype. // *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005. 8(3). — P. 411-25.
55. Savage D.R. US Food and Drug Administration. FDA guidance on pharmacogenomics data submission. // *Nat Rev Drug Discov.* 2003. 2(12). — P. 937-8.
56. Basu A., Meltzer H.Y. Tying comparative effectiveness information to decision-making and the future of comparative effectiveness research designs: the case for antipsychotic drugs. // *J Comp Eff Res.* 2012. 1(2). — P. 171-80.

57. US FDA: table of valid genomic biomarkers in the context of approved drug labels www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm.
58. de Leon J., Susce M.T., Murray-Carmichael E. The AmpliChip CYP450 genotyping test: Integrating a new clinical tool. // *Mol Diagn Ther*. 2006. 10(3). — P. 135-51.
59. de Leon J. AmpliChip CYP450 test: personalized medicine has arrived in psychiatry. // *Expert Rev Mol Diagn*. 2006. 6(3). — P. 277-86.
60. de Leon J., Arranz M.J., Rúaño G. Pharmacogenetic testing in psychiatry: a review of features and clinical realities. // *Clin Lab Med*. 2008. 28(4). — P. 599-617.
61. Rúaño G., Goethe J.W., Caley C., Woolley S., Holford T.R., Kocherla M. et al. Physiogenomic comparison of weight profiles of olanzapine- and risperidone-treated patients. // *Mol Psychiatry*. 2007. — 12(5). — P. 474-82.
62. Malhotra A.K., Athanasiou M., Reed C.R., et al. Discovery of genetic markers associated with clozapine induced agranulocytosis. // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005. — 138b:22.
63. Arranz M.J., Munro J., Birkett J., Bolonna A., Mancama D., Sodhi M. et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. // *Lancet*. 2000. 355(9215). — P. 1615-6.
64. Hall-Flavin D.K., Winner J.G., Allen J.D., Jordan J.J., Nesheim R.S., Snyder K.A. et al. Using a pharmacogenomic algorithm to guide the treatment of depression. // *Transl Psychiatry*. 2012. 2. — e172.
65. Hall-Flavin D.K., Winner J.G., Allen J.D., Carhart J.M., Proctor B., Snyder K.A. et al. Utility of integrated pharmacogenomic testing to support the treatment of major depressive disorder in a psychiatric outpatient setting. // *Pharmacogenet Genomics*. 2013. 23(10). — P. 535-48.
66. Winner J.G., Carhart J.M., Altar C.A., Allen J.D., Dechairo B.M. A prospective, randomized, double-blind study assessing the clinical impact of integrated pharmacogenomic testing for major depressive disorder. // *Discov Med*. 2013. 16(89). — P. 219-27.
67. Bond T. Third clinical trial reinforces the use of the GeneSight® pharmacogenomic test. // *Pharmacogenomics*. 2014. 15(3). — P. 257.
68. Howland R.H. Pharmacogenetic testing in psychiatry: not (quite) ready for primetime. // *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2014. 52(11). — P. 13-6.
69. Crettol S., de Leon J., Hiemke C., Eap C.B. Pharmacogenomics in psychiatry: from therapeutic drug monitoring to genomic medicine. // *Clin Pharmacol Ther*. 2014. 95(3). — P. 254-7.
70. Chou W.H., Yan F.X., de Leon J., Barnhill J., Rogers T., Cronin M. et al. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness. // *J Clin Psychopharmacol*. 2000. 20(2). — P. 246-51.
71. Perlis R.H., Ganz D.A., Avorn J., Schneeweiss S., Glynn R.J., Smoller J.W. et al. Pharmacogenetic testing in the clinical management of schizophrenia: a decision-analytic model. // *J Clin Psychopharmacol*. 2005. 25(5). — P. 427-34.
72. Rodríguez-Antona C., Gurwitz D., de Leon J., Llerena A., Kirchheiner J., de Mesa E.G. et al. CYP2D6 genotyping for psychiatric patients treated with risperidone: considerations for cost-effectiveness studies. // *Pharmacogenomics*. 2009. 10(4). — P. 685-99.
73. Dunbar L., Butler R., Wheeler A., Pulford J., Miles W., Sheridan J. Clinician experiences of employing the AmpliChip® CYP450 test in routine psychiatric practice. // *J Psychopharmacol*. 2012. 26(3). — P. 390-7.
74. Herbild L., Andersen S.E., Werge T., Rasmussen H.B., Jürgens G. Does pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and 2C19 among patients with diagnoses within the schizophrenic spectrum reduce treatment costs? // *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2013. 113(4). — P. 266-72.
75. Winner J., Allen J.D., Altar C.A., Spahic-Mihajlovic A. Psychiatric pharmacogenomics predicts health resource utilization of outpatients with anxiety and depression. // *Transl Psychiatry*. 2013. 3. — e242.
76. Allen J.D. et al. GeneSight psychotropic reduces overall medication cost in patients treated with psychiatric medications. // *American Psychiatric Association Meeting Poster*. May 2014.
77. Fleeman N., McLeod C., Bagust A., Beale S., Boland A., Dundar Y. et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of testing for cytochrome P450 polymorphisms in patients with schizophrenia treated with antipsychotics: a systematic review and economic evaluation. // *Health Technol Assess*. 2010. 14(3). — P. 1-157.
78. Flowers C.R., Veenstra D. The role of cost-effectiveness analysis in the era of pharmacogenomics. // *Pharmacoeconomics*. 2004. 22(8). — P. 481-93.
79. Robert J., Le Morvan V., Giovannetti E., Peters G.J.; PAMM Group of EORTC. On the use of pharmacogenetics in cancer treatment and clinical trials. // *Eur J Cancer*. 2014. 50(15). — P. 2532-43.
80. Gage B.F., Eby C., Johnson J.A., Deych E., Rieder M.J., Ridker P.M. et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. // *Clin Pharmacol Ther*. 2008. 84(3). — P. 326-31.
81. Цветов В.М., Сычёв Д.А., Игнатъев И.В., Антонов И.М., Кетова Г.Г. Первый опыт информатизации фармакогенетического тестирования для прогнозирования дозирования варфарина. // *Биомедицина*. 2011ю №4 (1). — С. 140-144.
82. Курылев А.А., Виллом И.А., Андреев Б.В. Влияние генотипа CYP2D6 на длительность госпитализации и безопасность применения антипсихотиков в повседневной клинической практике. // *Клиническая фармакология и терапия*. 2012. №5(21). — С. 63-66.
83. Иванова С. А., Федоренко О. Ю., Рядовая Л. А., Корнетова Е. Г., Рудилов Е.В., Семке А. В. с соавт. Полиморфизмы генов медиаторного обмена у больных шизофренией с двигательными расстройствами. // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2009. №5. — С. 31-34.

Трансляционная медицина: новая надежда или коварный замысел фармацевтической промышленности?

Ашихмин Я.И.

ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, г. Москва

Резюме. Обзор посвящён трансляционной медицине как новому интегративному подходу к созданию новых медицинских технологий. Освещены общие аспекты и механизмы реализации методологии трансляционной медицины в конкретных биомедицинских исследованиях.

Ключевые слова: трансляционная медицина, трансляционный подход, создание новых лекарственных препаратов, клинические исследования

Translational medicine: new hope or artful design of big pharma?

Ashikhmin Y.I.

FGBI «Medical and Rehabilitation Center» Ministry of Health RF, Moscow

Abstract. This review is devoted to translational medicine as novel integrative approach for novel treatment development. Basic aspects and mechanisms of implementation of translational medicine armamentarium in certain biomedical researches are addressed.

Keywords: translational medicine, translational research, from bench to bedside, drug development, clinical trials

Автор, ответственный за переписку:

Ашихмин Ярослав Игоревич — к.м.н., кардиолог, ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, г. Москва; e-mail: ya.ashikhmin@gmail.com; сайт: <http://www.med-rf.ru>

Введение

Гениальные научные идеи, определявшие прорывы в развитии медицины в XVIII — XX вв., чаще всего рождались путём инсайта, то есть «озарения», либо как побочные или даже случайные находки.

Проводивший в 1929 г. самому себе катетеризацию правого предсердия Вернер Форсман не представлял, что через четверть века получит Нобелевскую премию фактически за открытие Эры интервенционной кардиологии. У Александра Флеминга не было цели «открыть» пенициллин. Выделение Акира Эндо в 1971 году первого статина около семи лет оставалось практически незамеченным крупной фармацевтической промышленностью.

Проследив пути к открытию в XX веке новых классов препаратов — от тромболитиков до химиотерапии, — можно увидеть, что учёными двигали, в первую очередь, тяга к новому знанию и желание помочь тяжёлым пациентам, а не финансовые интересы и необходимость выполнить спущенный руководством план исследований.

С точки зрения фармбизнеса как основного драйвера развития современной медицины, такой путь создания новых лекарств неэффективен ввиду непредсказуемости и сложности коммерциализации. Поэтому поиск новых лекарств сегодня организовано как стандартный бизнес-процесс, целью которого служит создание соединений, которые будут хорошо продаваться.

Постепенно общество «привыкало» смотреть на достижения в медицине через призму финансовых успехов фармацевтических компаний. Это, в свою очередь, привело к вовлечению академических учёных в «гонку» за грантами, побочным эффектом которой стала конъюнктурность биомедицинской науки. Вектор развития новейших направлений (например, персонализированного лечения) сегодня определяет не научная идея, а возможности коммерциализации и доступность методологии.

Ad maxima, именно производство не тех лекарств, которые реально необходимы человеческой популяции, а таких, которые будут пусть недолго, но хорошо продаваться, приведёт к закату эры блокбастеров, а в дальнейшем и к краху современной модели развития фармацевтической промышленности в целом.

Другим фактором, затрудняющим поиск принципиально новых методов лечения, служит пропасть между фундаментальной наукой и клинической практикой, которая становится всё глубже по мере прогресса в каждой из областей.

Что такое трансляционная медицина и как она «работает»?

Необходимость устранения барьеров в понимании для ускорения внедрения достижений фундаментальных наук в клиническую практику определили рождение в начале 90-х годов XX века трансляционной медицины [11]. В настоящее время она представляет собой скорее мультидис-

циплинарную научную методологию (*трансляционный подход, трансляционные исследования*), нежели полноценную научную дисциплину. Но вполне вероятно, что в ближайшие десятилетия она преобразуется из эклектичного набора инструментов и подходов в полноценную науку.

Ключевой парадигмой трансляционной медицины служит устранение критических блоков в трансляции (переносе и реализации в новой среде научных концепций), основными из которых служат блок между фундаментальной наукой и клиническими исследованиями (*«bench to bedside»*, **блок T1**) и блок между клиническими исследованиями и внедрением того или иного метода лечения на уровне системы здравоохранения (*«clinical science to clinical practice»*, **блок T2**), см. рис. 1. Причём помимо прямой «трансляции» существует и обратная — например, применение данных, полученных в клинических исследованиях, при поиске новых мишеней.

Аналитический «ротатор» трансляционной медицины работает одновременно в четырёх плоскостях: фундаментальные исследования; доказательная медицина; биоэтика и возможности лоббирования; общественное здоровье и экономика здравоохранения.

Признаками трансляционного исследования служат:

- 1) работа «на стыке» нескольких областей знания, между которыми существует затрудняющий «трансляцию» блок;
- 2) обязательная формулировка научной гипотезы до начала каждого из этапов эксперимента или анализа с проверкой верности концепции после завершения очередного этапа;
- 3) оценка клинико-экономической, финансовой или медико-социальной целесообразности разработки.

Таким образом, от «научной методологии» в чистом виде трансляционная медицина отличается нацеленностью

на конкретный результат с прямым учётом финансового и рыночного факторов. Трансляционную медицину некорректно напрямую сравнивать с «*доказательной медициной*» — хотя первая и использует методологию доказательной медицины, но не ограничивается ей. *Трансляционный подход* очень активно используется при разработке *персонализированного (индивидуализированного) лечения*, поэтому они часто упоминаются в одном контексте. При этом «доказательное» индивидуализированное лечение (обычно основанное на достижениях фармакогеномики) следует отличать от *tailored medical care* (прим.: точного перевода этого «модного» термина — «точно подобранное лечение» — на русский язык в настоящее время нет, его можно определить, как эмпирически-индивидуализированное лечение в обход клинических рекомендаций), которое основывается, в первую очередь, на эмпирическом опыте и часто идёт вразрез с клиническими рекомендациями.

Наиболее распространёнными типами трансляционных исследований служат следующие [по 8, с изменениями]:

- 1) фундаментальные исследования биологических эффектов лекарственных препаратов, применяемых у людей;
- 2) исследования «биологии» болезни (патоморфологии, патобиохимии и т.д.) у заболевших людей для поиска новых методов лечения заболеваний (например, поиск мутаций в генах опухолевых клеток, которые могут служить мишенями для таргетных препаратов);
- 3) не-клинические (чаще всего — доклинические) исследования с целью внедрения того или иного метода лечения в клиническую практику или для определения принципов использования лечебного пособия (например, изучение противомикробного и противоопухолевого действия талидомида на биологических моделях в 90-е годы XX века);

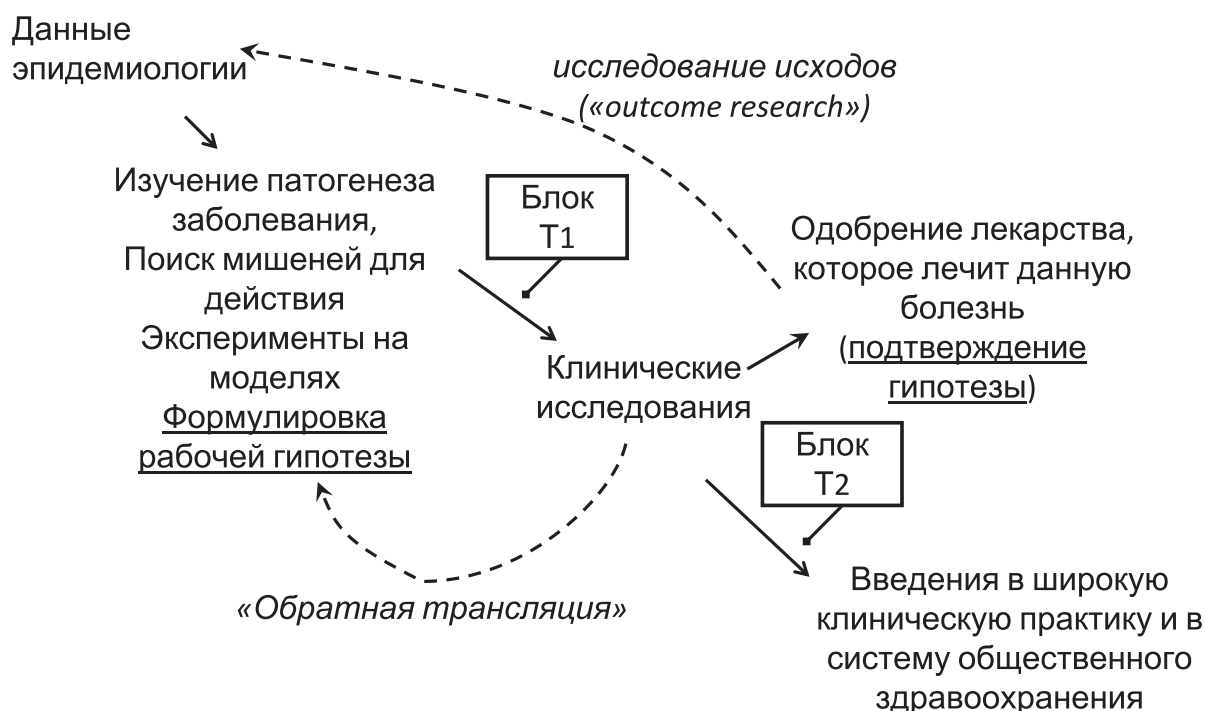


Рис. 1. Блоки трансляции в общем пути создания и включения в систему здравоохранения нового метода лечения

- 4) любые клинические исследования, инициированные на основании результатов работ, относящихся к пунктам 1-3, в том числе для оценки токсичности и/или эффективности;
- 5) интегративный анализ и исследования для преодоления блока T2 в рамках «*science-to-business marketing*» и при проведении клинико-экономических исследований с изучением исходов (*outcome research*). В качестве яркого примера можно привести массивную компанию по включению в рекомендации и ограничительные перечни препарата дронедарон, которая базировалась на данных клинических исследований. От заявки на регистрацию дронедарона в качестве нового лекарственного средства до одобрения FDA и включения в рекомендации прошло чуть больше четырёх лет. К сожалению, именно ввиду блока T1 серьёзные побочные эффекты у препарата были выявлены лишь в рамках исследований III фазы, что свело все усилия в преодолении блока T2 на нет [3].

Кроме того, термин «трансляционные исследования» применяется в узком смысле для обозначения правильно спланированного пути разработки метода лечения на различных стадиях клинических исследований. Путь трансляционного исследования нового персонализированного препарата показан схематично на рис. 2.

Отличительными особенностями трансляционного подхода служат его интегративность, с заблаговременным проведением исследований в смежных областях, проверка верности концепции по завершении каждого этапа, а также проведение нового раунда исследований

на биологических моделях при выявлении побочных или лечебных эффектов на ранних стадиях клинических испытаний.

Нужно подчеркнуть, что в настоящий момент под видом «трансляционных» публикуется всё больше исследований, которые на самом деле таковыми не являются. Например, в связи с тем, что концепция изучаемого клиницистами метода лечения пришла не из фундаментальной лаборатории, а родилась во время предыдущего клинического исследования и никогда не проверялась на биологических моделях. Также и большинство фундаментальных исследований, в которых изначально не сформулирована *рабочая гипотеза с указанием конкретной точки приложения результатов исследования в лечении болезни*, не могут считаться трансляционными.

Трансляционная медицина как страховка от «провала» в III фазе клинических исследований (КИ)

В последнее время всё чаще недостаточная эффективность или небезопасность лекарственных препаратов выясняется после завершения III фазы или на этапе постмаркетинговых исследованиях. Более 80% препаратов, клинические испытания которых уже начали проводиться, не выводятся на рынок в связи с токсичностью или недостаточной эффективностью, при этом 50% — в завершающей III фазе [5].

Для того, чтобы понять, что эти неудачи не случайны, и обычно не связаны с недостатком научного знания, нужно проследить путь создания лекарственного препарата.



Рис. 2. «Механизм» реализации трансляционного подхода к разработке персонализированной терапии (по [1])

Эстафета *drug development* начинается с того, чтобы как можно быстрее и дешевле сделать молекулу с заданными свойствами и провести доклинический этап испытаний. При определении типа препарата возможности защиты интеллектуальной собственности и простота синтеза порой оказываются факторами более значимыми, нежели удобство при клиническом применении. Поэтому многие новейшие лекарства представляют из себя антитела, а не малые молекулы, которые обладают укороченным жизненным циклом, или клеточная терапия, которую практически невозможно защитить от копирования.

Ложноположительные отзывы коллег и решение не публиковать результаты неудачных экспериментов также являются распространённой практикой во всём мире.

Работающие с биологическими моделями учёные редко имеют полноценное представление о болезни, лекарство для лечения которой они исследуют. Например, при разработке новейшего класса противодиабетических препаратов-ингибиторов SGLT2, выводящих глюкозу с мочой, не было придано должного внимания повышенному риску развития мочевой инфекции у пациентов с сахарным диабетом, а также тому, что появление на фоне их применения глюкозы в моче способно напугать не только пациентов, но и часть лечащих врачей — даже после разъяснения механизма действия.

Несмотря на гигантские вложения фармбизнеса в собственные разработки, прорывные технологии всё чаще покупаются ими у независимых коллективов, обычно после прохождения I стадии. Определяющие дизайн ранних стадий специалисты («триалисты») зачастую напрямую финансово заинтересованы в успехе исследований, поэтому они нередко идут на массу ухищрений для того, чтобы затушевать недостатки препарата и высветлить положительные особенности. Обычно это реализуется через ужесточение критериев включения в исследование, дабы изначально отфильтровать пациентов с ожидаемыми побочными эффектами, в ущерб соответствию между исследуемой и реальной популяциями больных.

Эта цепочка рвётся в ходе III фазы, так как главными исследователями здесь, как правило, являются ведущие мировые эксперты, дорожащие репутацией и «не подстраивающие» протокол под плюсы и минусы конкретного препарата.

Немаловажно, что лица, участвующие в доклинических исследованиях и в проведении I фазы, в этой модели практически никогда не несут ответственности за результаты в III фазе. В дальнейшем, при решении вопроса о выводе препарата на рынок бизнес руководствуется тем, чтобы потенциальная финансовая выгода перекрывала риски, что далеко не всегда соотносится с профилем эффективности и безопасности.

Одной из лучших иллюстраций служит история с изучением ингибиторов СЕТР (трапибов), препаратов, резко повышающих уровень липопротеидов высокой плотности (ЛВП), которые гиганты фармацевтической промышленности прочили на замену статинам с перспективой стать блокбастерами. Трапибы показали многообещающие результаты при исследовании *in vitro* и на биологических моделях. Но в исследовании III фазы ILLUMINATE применение торце-

трапиба было сопряжено с ростом смертности на 25%. Производящая торцетрапиб компания Pfizer заявила о том, что рост смертности обусловлен повышением на фоне препарата артериального давления (АД). Это было сомнительным объяснением хотя бы потому, что прирост АД на фоне торцетрапиба примерно на 5 мм рт.ст. не должен был транслироваться в столь масштабное повышение риска [13]. А главное — были проигнорированы данные о важности липидного и белкового состава ЛВП и риске стимуляции образования дисфункциональных ЛВП при ингибировании СЕТР.

После провала торцетрапиба компания Хоффманн-Ля Рош, вместо того, чтобы вернуться к исследованию липидомики, приняла решение продолжить клинические исследования далцетрапиба (который не оказывал влияния на АД), с закономерным крахом в исследовании III фазы dal-OUTCOMES [10].

Интересно, что в настоящее время продолжается изучение ещё двух ингибиторов СЕТР — анацетрапиба и эвацетрапиба — пожалуй, самых бесперспективных кардиологических препаратов, что можно рассматривать как минимум, как неоправданную трату финансовых средств.

Включение в процесс разработки новых методов лечения медиаторной функции трансляционной медицины может предотвратить лавинную долю ошибок подобного рода. Эффективно работающий в двух направлениях «мост» между лабораторной и клинической частью («*from the bench to bedside*») не только помогает ускорить и упорядочить процесс разработки нового метода лечения, но также позволяет уже на самых ранних стадиях скорректировать план финансирования, либо осмысленно принять трудное решение о прекращении исследования.

При «формулировании потребности» в новых терапевтических модальностях помимо клиницистов и эпидемиологов в обсуждение должны включаться специалисты по доступу к рынку (market access).

На этапе выбора мишени биологи должны иметь полноценную информацию не только о патофизиологии и современных концепциях фармакотерапии, но и спектре сопутствующих заболеваний, внутренней картине болезни (психологии заболевших), а также альтернативных концепциях лечения, которые могут изначально быть значительно перспективнее.

На стадии разработки молекулы, клиницисты и инвестор должны иметь полное представление о плюсах и минусах выбранного типа и лекарственной формы препарата, а также особенностях защиты интеллектуальной собственности. В сложных ситуациях при «неудобном» пути введения возможно инициировать уже на ранней стадии небольшое маркетинговое исследование, результаты которого можно использовать в проведении клинико-экономического анализа.

Например, Pfizer, поглотившая компанию Esperion в 2008 году, остановила их ключевую разработку ApoA-1 Milano, обладавшую непревзойдёнными антиатеросклеротическими свойствами, в первую очередь ввиду того, что препарат требовал внутривенного введения и сложной технологии синтеза [7]. Вместо того, чтобы провести ряд исследований в области липидомики и протеомики ЛВП с целью усовершенствования модели, Pfizer сдела-

ла ставку на торцетрапиб, а сейчас по сути повторяет ошибку, продолжая исследования Апо-А1 миметиков без должного фундаментального обоснования их эффективности.

Глубокого обсуждения требует выбор биологических моделей для доклинических исследований. Мы видим, что очень часто выбираются не наиболее подходящие модели, а наиболее доступные. В худшем случае это приводит к созданию видоспецифических препаратов с полным отсутствием каких-либо перспектив для использования у людей.

При выборе моделей и серии экспериментов очень важны рекомендации вникших в фундаментальную часть задачи клиницистов. Например, о возможных патогенных эффектах активации AT_2 -рецепторов первыми заявили клиницисты, не отметившие кардиопротективного эффекта блокаторов AT_1 -рецепторов в ряде исследований [13]. Поэтому, чтобы избежать провала в III фазе разрабатываемых в настоящее время активаторов AT_2 -рецепторов, необходимо провести на биологических моделях тесты на апоптоз кардиомиоцитов и продукцию провоспалительных цитокинов RANTES [9], вероятно опосредующих их кардиопатогенный эффект.

При планировании дизайна ранних фаз клинических исследований нужно учитывать патофизиологию сопутствующих заболеваний, а также провести оценку сопоставимости исследуемой популяции реальной популяции пациентов, у которых препарат будет использоваться. Информация о селективном выборе пациентов в I и II фазе нередко оказывается сокрытой от инвестора. В этой связи при покупке или решении о продолжении исследования препарата, изученного в не полностью соответствующей популяции, до начала III фазы правильным решением может быть инициация нового раунда доклинических исследований или ещё одного исследования II фазы.

В качестве примера можно указать изучение потенциально проаритмогенного JVS-100 в лечении ишемической кардиомиопатии. Критерии включения в исследование II фазы довольно мягкие, кроме одного — у всех пациентов должен быть установлен функционирующий кардиовертер-дефибриллятор [6], который не даст проявиться потенциально фатальному побочному эффекту.

Литература

1. FitzGerald G. Anticipating change in drug development: the emerging era of translational medicine and therapeutics // Nat Rev Drug Discov. 2005 Oct;4(10):815-8.
2. <http://government.ru/docs/16428/>.
3. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm264059.htm>.
4. <http://www.forbes.com/sites/matthewherper/2013/06/06/what-the-fdas-avandia-decision-means-for-the-future/>.
5. <http://www.oecd.org/sti/biotech/35641467.pdf>.
6. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01643590?term=STOP-HF&rank=2>.
7. https://en.wikipedia.org/wiki/ApoA-1_Milano.
8. Mankoff S., Brander C., Ferrone S., Marincola F. Lost in Translation: Obstacles to Translational Medicine. // Journal of Translational Medicine 2004, 2:14.
9. Namsolleck P., Recarti C., Foulquier S. AT_2 Receptor and Tissue Injury: Therapeutic Implications. // Curr Hypertens Rep. 2014; 16(2): 416.
10. Schwartz G., Olsson A., Abt M. et al. Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. // N Engl J Med 2012; 367:2089-2099.
11. Seals D. Translational physiology: from molecules to public health. // J Physiol 591.14 (2013) pp 3457—3469.
12. Strauss M. Angiotensin Receptor Blockers May Increase Risk of Myocardial Infarction. Unraveling the ARB-MI Paradox. // Circulation. 2006; 114: 838-854.
13. Tall A., Yvan-Charvet L., Wang N. The Failure of Torcetrapib. Was it the Molecule or the Mechanism? // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2007; 27: 257-260.

Трансляционная медицина: тёмная сторона

Недостаточное знание практикующими врачами патоморфологии и патофизиологии позволяет продолжать внедрение в клиническую практику небезопасных или малоэффективных препаратов, а незнание результатов клинических исследований обуславливает их дальнейшее изучение биологами. В качестве примера можно привести продолжение изучения и тиазолидиндионов, несмотря на практически полное отсутствие клинических преимуществ перед другими классами гипогликемических препаратов и серьёзные риски, связанные с их применением. Препарат росиглитазон, с которым связаны многочисленные скандалы на Западе [4], даже оказался включённым в последний пересмотр перечня ЖНВЛП от 4 января 2015 года [2] (прим. *препаратов росиглитазона нет ни в оптовом сегменте, ни в рознице — как его присутствие будут обеспечивать в перечне ЖНВЛП пока не понятно*).

Другим примером может служить массированная кампания по продвижению ранолазина, препарата для лечения «микрососудистой дисфункции миокарда», в России он зарегистрирован для лечения стабильной стенокардии. С учётом размеров рынка и облегчения симптомов стенокардии на фоне его применения, исследователи и маркетологи предпочитают закрыть глаза на отсутствие эпидемиологических данных, прогноза таких пациентов и даже недоступности инструментальных методов выявления микрососудистой дисфункции. Благодаря особому менталитету существует риск, что российские пациенты будут предпочитать принимать ранолазин вместо терапии с более высоким уровнем доказательности и коронарной реваскуляризации.

Выводы

Трансляционная медицина даёт инструменты, которые можно использовать как с благими целями, так и для достижения финансового результата в ущерб этическим принципам. При правильном подходе внедрение трансляционного подхода может значительно сократить издержки производителей и обеспечить общество именно теми лекарственными препаратами, которые необходимы и экономически эффективны. При развитии трансляционной медицины как образовательного и научного направления, необходимо привлекать специалистов с опытом успешного проведения исследований III фазы.

Цикл повышения квалификации «Клиническая фармакогенетика с основами персонализированной медицины»

Цель. Формирование методологии обоснования адекватного выбора и рационального применения лекарственных средств (в т.ч. жизненно необходимых и важнейших в соответствии с Перечнем Министерством здравоохранения РФ) с учётом результатов фармакогенетического тестирования и использования других технологий персонализированной медицины.

Актуальность. «Перспективными направлениями биомедицины являются, в том числе формирование персонализированной медицины с использованием фармакогенетического, генетического тестирования, то есть индивидуального выбора лекарственной терапии» (из выступления министра здравоохранения РФ В.И. Скворцовой на Президиуме Совета при Президенте Российской Федерации по модернизации экономики и инновационному развитию России, февраль 2015 г.). Фармакогенетическое тестирование представляет собой наиболее близкую к клинической практике технологию персонализированной медицины, которая провозглашена Министерством здравоохранения доктриной развития здравоохранения, а сами фармакогенетические тесты уже применяются в лечебно-диагностическом процессе ряда ведущих медицинских организаций страны. Наибольшее клиническое значение фармакогенетическое тестирование имеет для пациентов с высоким риском побочных реакций, принимающие эффективные лекарственные средства длительно, однако для которых характерна межиндивидуальная вариабельность чувствительности, а также обладающие высокой стоимостью (особенно значимо для лекарственных средств из Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, 2015). Доказано что применение фармакогенетического тестирования в таких случаях повышает эффективность, безопасность фармакотерапии, снижает её стоимость.

Категория обучающихся. Уникальный цикл повышения квалификации предназначен для врачей — клинических фармакологов, медицинских генетиков, терапевтов, кардиологов, психиатров, онкологов, специалистов по лабораторной диагностике и врачей других специальностей, использующих или планирующих использовать в своей практике фармакогенетическое тестирование для индивидуализации применения лекарственных средств с целью повышения эффективности и безопасности фармакотерапии.

Планируемые результаты. Цикл позволит сформировать компетенции в области практического использования фармакогенетического тестирования. Тематический план включает общие вопросы клинической фармакогенетики и методологии персонализированной медицины, фармакогенетические подходы к персонализации применения лекарственных средств у пациентов с тромбозами и тромбозомиями, сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями ЖКТ, ревматическими заболеваниями, онколо-

гическими заболеваниями, психическими расстройствами, терапевтический (фармакокинетический) лекарственный мониторинг как технологию персонализированной медицины. Обучающимся предоставляются в электронном виде учебные пособия (методические рекомендации, лекции в виде презентаций, библиотека полнотекстовых статей в области клинической фармакогенетики).

Обучающиеся приобретут следующие навыки:

- определение показаний к применению фармакогенетического тестирования у пациентов;
- клинической интерпретации результатов фармакогенетического тестирования (в т.ч. с использованием компьютерных систем поддержки принятия решений, Интернет-ресурсов);
- организации фармакогенетической лаборатории в медицинской организации и организации процесса внедрения данной технологии;
- в рамках работы врачебной комиссии, с использованием результатов фармакогенетического тестирования и терапевтического лекарственного мониторинга, принятие решения о назначении лекарственных препаратов в случаях и в порядке, которые установлены нормативными правовыми актами Российской Федерации и субъектов РФ, устанавливающими порядок назначения и выписывания лекарственных препаратов, включая наркотические лекарственные препараты и психотропные лекарственные препараты, а также лекарственных препаратов, обеспечение которыми осуществляется по рецептам врача при оказании государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг.

Представленный цикл повышения квалификации организуются на внебюджетной основе, возможна организация выездного цикла (при количестве курсантов не менее 15 человек).

Длительность цикла: 72 часа.

Дата проведения — по мере комплектования групп.

По вопросам прохождения и организации цикла повышения квалификации обращаться к:

- зав. кафедрой, профессору Сычёву Дмитрию Алексеевичу
E-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com
- зав. учебной частью кафедры, доценту Голшмид Марии Владимировне
E-mail: golshmid@yandex.ru
тел. +7 (916) 518-15-50

Адрес: г. Москва, ул. Поликарпова 12/13, кафедра клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последипломного образования.

Телефон: +7 (495) 945-70-90

Школа молодых учёных по фармакогенетике и фармакогеномике

Уважаемые коллеги!

Всех, начавших научную работу в области фармакогенетики и фармакогеномики или интересующихся этими направлениями науки, приглашаем принять участие в работе Школы молодых учёных по фармакогенетике и фармакогеномике. Школа создана для организации и проведения научных работ молодыми учёными по фармакогенетике и фармакогеномике, результатами которых могут быть дипломные работы, публикации тезисов, статей в отечественных и зарубежных журналах, подготовка постерных и устных докладов на российских и зарубежных научных форумах, а в будущем и диссертаций.

Участие в школе представляет собой постоянное научное общение с кураторами (научными руководителями), коллегами как в on-line режиме (по электронной почте, социальные сети и т.д.) и очно в рамках ежемесячных встреч всех участников. В рамках этих встреч будут обсуждаться вопросы методологии проведения научных исследований в области фармакогенетики и фармакогеномики, статистической обработки результатов исследований, проблемы подготовки публикаций к печати, в том

числе в зарубежных изданиях, переписки с редакциями журналов и рецензентами, вопросы подготовки докладов, презентаций и т.д.

К работе школы привлекаются специалисты других кафедр, использующих методы фармакогенетики и фармакогеномики. Возможно участие в выполнении фармакокинетических и фармакогенетических исследований на лабораторном оборудовании на базе группы клинико-фармакологических технологий НИЦ РМАПО. В работе школы могут принимать участие не только интерны, ординаторы и аспиранты, интересующиеся фармакогенетикой и фармакогеномикой, но и студенты различных медицинских вузов г. Москвы.

Заседания проводятся в лекционной аудитории на Кафедре клинической фармакологии и терапии РМАПО, по адресу: г. Москва, улица Поликарпова, д. 12/13 (метро Беговая, 7 минут пешком), 4 этаж. Обязательно наличие сменной обуви.

Адрес: г. Москва, ул. Поликарпова 12/13, кафедра клинической фармакологии и терапии РМАПО

Телефон базы: +7 (495) 945-70-90

Персонализированная предиктивная медицина или что такое Генетическая карта здоровья?



Центр новых медицинских технологий ИХБФМ СО РАН является одним из лидеров в области персонализированной медицины и молекулярно-генетической диагностики. Многолетний научный опыт

ИХБФМ СО РАН вместе с высокой квалификацией врачей АНО «Центр новых медицинских технологий в Академгородке» позволяет по праву называть ЦНМТ экспертом в области наукоёмких медицинских технологий.

Персонализированная медицина — это раздел молекулярной медицины, направленный на диагностику, лечение и профилактику частых многофакторных заболеваний на основе уникальных индивидуальных особенностей генома каждого человека.

В основе персонализированной предиктивной медицины лежит молекулярно-генетический анализ, который вместе с данными о Вашей наследственности, составляет генетическую карту здоровья.

Индивидуальность человека — это не только внешние отличительные признаки, интеллектуальные способности, но, к сожалению, и предрасположенность к тем или иным заболеваниям, напрямую зависящая от той комбинации генов, которые он получил от родителей и какую-то часть передаст своим детям.

Гены — это участки ДНК, определяющие строение белков и ферментов, от функционирования которых зависит состояние нашего здоровья. Были обнаружены отличия в строении одного и того же гена у разных людей. Такие различия называют генетическим полиморфизмом. В результате исследований, проводимых во всем мире, были получены взаимосвязи (ассоциации) между наличием определённого варианта гена и заболеваниями.

Зачем?

На современном уровне развития науки, мы не можем изменить гены, но, изучив генетические особенности пациента, мы можем составить индивидуальный план профилактики, что поможет отсрочить начало заболевания или даже избежать его. Кроме того, исследуя генетические особенности метаболизма лекарственных препаратов у пациента, можно подобрать оптимальный препарат для лечения и его дозировку. Генетическое исследование можно делать в любом возрасте. Результаты в течении жизни не меняются.

Что делать с результатом анализа?

Специалисты нашего центра могут прокомментировать результат вашего анализа на консультации, а также Вы можете заказать письменную интерпретацию Вашего генетического тестирования, где будет указано каков риск развития заболеваний и меры по их профилактике.

Более подробную информацию по этим и другим программам генетического тестирования Вы можете получить на бесплатной предварительной консультации врача клинко-лабораторной диагностики в Центре Новых Медицинских Технологий в Академгородке, по адресу: Новосибирск, ул. Пирогова, 25/4 | пр. академика Лаврентьева 11 | Титова, 7 | пр. академика Коптюга, 13 | м-н Горский, 51

383 363-01-83 единый номер

Консультация осуществляется по предварительной записи.

Заполнить анкету Вы можете по ссылке: <http://genetics.biouml.org/genetics/>

Вы хотите предлагать подобную услугу в своей клинике за пределами Новосибирска? Подробная информация по тел.: (383) 333-15-94, либо запрос по e-mail: info@cnmt.ru

14-16 ОКТАБРЯ 2015

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
КОНГРЕССНО-
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
ЭКСПОФОРУМ
ПАВИЛЬОН Н



ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ЗДОРОВЬЯ



МЕДИЗ Санкт-Петербург. МЕДИЦИНА И ЗДОРОВЬЕ

Международная выставка медицинской техники, оборудования, услуг и технологий для больниц, поликлиник, лабораторий и частных клиник

mediz-spb.ru



БИОИНДУСТРИЯ

Выставка-конференция биотехнологических решений для медицинской и фармакологической отраслей

bio.expoforum.ru



ФАРМАЦИЯ

Международная выставка лекарственных препаратов, пищевых и биологически активных добавок

pharmaexpo.ru



ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Международная выставка продукции и услуг для эстетической медицины и косметологии

aestheticmed.ru



HEALTH&MEDICAL TOURISM

Международная выставка продуктов и услуг в сфере медицинского и оздоровительного туризма

healthtourism-expo.ru

www.pmfz.expoforum.ru

+7 (812) 240 40 40

ОРГАНИЗАТОРЫ :

EXPOFORUM



0+



Маркет Аксес Солюшенс – это комплекс услуг по продвижению лекарственных средств, медицинского оборудования и медицинских технологий



Миссия:

Выявляя и продвигая новые медицинские технологии, повышать качество оказания медицинской помощи и эффективность системы здравоохранения

Фокус:

- Формирование уникального восприятия ценности продукта
- Позиционирование продукта на рынке
- Определение целевых областей применения
- Эффективное взаимодействие PR

Наши услуги:

- Анализ рынка и системы здравоохранения
- Маркетинговые исследования
- Разработка стратегии
- Регуляторные задачи
- Клинические исследования
- Оценка медицинских технологий
- Определение ценовой политики и целевого финансирования
- Построение эффективных бизнес-процессов для фармацевтических компаний



Мы всегда рады сотрудничеству:

☎ +7 (495) 664-32-70

✉ info@marketaccess.ru

🌐 www.Market-Access-Solutions.ru

