

Фармакогенетика и Фармакогеномика



№1, 2016



- Независимая научная организация в области изучения экономики программ здравоохранения
- Более 200 исследований в области оценки медицинских технологий
- Опубликовано около 210 научных работ в рецензируемых медицинских журналах
- Партнёры – 40 ведущих зарубежных и российских фармацевтических компаний

Основные направления научной деятельности

- 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
- создание мобильных приложений и интерактивных онлайн-презентаций
- формирование доказательной базы
- экспертиза и разработка клинико-экономического досье
- образовательные услуги
- информационно-консультационные услуги

№1, 2016 г.

Главный редактор

Сычёв Дмитрий Алексеевич — д.м.н., профессор, профессор РАН, 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

Батури Владимир Александрович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии Ставропольской государственной медицинской 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

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

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

Казаков 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

Леонова Марина Васильевна — д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Мирзаев Карин Бадавинович — к.м.н., младший научный сотрудник НИЦ РМАПО, г. Москва

Мошковский Сергей Александрович — д.б.н., зав. отделом персонализированной медицины ФГБУ «ИБМХ» РАН, г. Москва

Насырова Регина Фаритовна — д.м.н., в.н.с. Санкт-Петербургского психоневрологического научно-исследовательского института им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург

Пиаткова Ирина — д.м.н., Блэктаунская молекулярная научно-исследовательская лаборатория, Западный Сидней, Новый Южный Уэльс, Австралия

Решетько Ольга Вилоревна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фармакологии Саратовского государственного медицинского университета имени Разумовского, г. Саратов

Савельева Марина Ивановна — д.м.н., в.н.с. группы клинко-фармакологических технологий НИЦ Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО), проф. кафедры клинической фармакологии и терапии РМАПО, г. Москва

Сироткина Ольга Васильевна — д.б.н., проф. кафедры клинической лабораторной диагностики и генетики ФМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург

Сулейманов Салават Шейхович — д.м.н., акад. РАЕН, г. Хабаровск

Хохлов Александр Леонидович — д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической фармакологии Ярославской государственной медицинской академии, г. Ярославль

Шнайдер Наталья Алексеевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск

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 «МЕДИАКОЛОП», 105187, г. Москва, ул. Вольная, д. 28

Подписано в печать: 19.06.2016 г.

Тираж: 400 экз. Свободная цена.

Учредитель: ООО «Издательство ОКИ»

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
Antibiotics-Chemotherapy.ru

WEB-порталы:

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

Журналы:

Фармакокинетика и Фармакодинамика
Качественная клиническая практика
Клиническая фармация
Фармакогенетика и Фармакогеномика
Антибиотики и Химиотерапия

Центр фармакоэкономических исследований
Market Access Solutions
Издательство ОКИ

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Фармакогенетическое тестирование
в клинических исследованиях

Сычёв Д.А. 3

АКТУАЛЬНЫЕ ОБЗОРЫ

Фармакогенетика артериальной гипертензии:
особенности фармакогенетики торасемида

Леонова М.В. 4

Перспективы разработки фармакогенетических
и фармакокинетических подходов
к персонализации применения таргетных препаратов
при хроническом миелолейкозе

Савельева М.И. 9

Фармакогенетика при лечении глаукомы:
настоящее и будущее

Сычёв Д.А., Рожков А.В., Алексеев И.Б. 13

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фармакогенетика и клинические исследования:
точки соприкосновения

Казаков Р.Е., Бердникова Н.Г., Сычёв Д.А. 18

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Современный подход к персонализации дозирования
варфарина: где и как можно сделать фармакогенетиче-
ское тестирование в России?

Сычев Д.А., Кутузова Л.С., Васькова Л.Б., 24

ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Роль информационных технологий во внедрении
фармакогенетического тестирования
в реальную клиническую практику

Кочетова Е.А. 29

ОБУЧЕНИЕ

Цикл повышения квалификации
«Клиническая фармакогенетика

с основами персонализированной медицины». 35

№1, 2016 г.

Editor-in-chief

Sychev Dmitry Alekseevich — MD, PhD, professor of Russian Academy of Sciences, 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

Kazakov Ruslan Evgenovich — 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

Mirzaev Karin Badavievich — PhD, research associate SIC RMAPO, Moscow

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

Leonova Marina Vasilievna — MD, PhD, Professor, Department of Clinical Pharmacology of RNSMU named after N.I. Pirogov, 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 Sheyhovich — 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

PUBLISHING GROUP

Head of Publishing Group:

Belousov Dmitry Urievich — CEO in LLC «Publishing OCl», Moscow

E-mail: clinvest@mail.ru

Website: www.Izdat-OKi.ru

Tel.: +7 (910) 449-22-73

Design, layout: www.Design2pro.ru

Printing house: LLC «MEDIACOLOR», 105187, Russia, Moscow, Volnaya str., 28

Signed in print: 19.06.2016

Circulation: 400 copies. Free price.

Founder: LLC «Publishing OCl»

Publication of manuscripts is fee 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.

FROM EDITOR

Pharmacogenetic testing in clinical trials
Sychev D.A. 3

CURRENT REVIEWS

Pharmacogenetics of arterial hypertension: pharmacogenetic of torasemide
Leonova M.V. 4

The perspectives of development for pharmacogenetic and pharmacokinetic approaches to personalized use of target therapy in chronic myeloid leukemia
Savelyeva M.I. 9

Pharmacogenetics for glaucoma: present and future
Sychev D.A., Rozhkov A.V., Alekseev I.B. 13

PHARMACOGENETIC STUDIES

Pharmacogenetics and clinical studies: common ground
Kazakov R.E., Berdnikova N.G., Sychev D.A. 18

PHARMACOGENETIC TESTING

Modern approach personalization warfarin dosing: Where and how you can make a pharmacogenetic testing in Russia?
Sychev D.A., Kutuzova L.S., Vas'kova 24

SOFTWARE

The role of information technology in the implementation of pharmacogenetic testing in real clinical practice
Kochetova E.A. 29

EDUCATION

The training «Clinical pharmacogenetics: the basics of personalized medicine» 35

OUR PROJECTS:

Sites:

Pharmacokinetics.ru
ClinVest.ru
Clinical-Pharmacy.ru
Pharmacogenetics-Pharmacogenomics.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru

Journals:

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
Good Clinical Practice
Clinical Pharmacy
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics
Antibiotics and Chemotherapy

WEB-portals:

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

Center of Pharmacoeconomics research
Market Access Solutions
Publisher OCl



ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Фармакогенетическое тестирование уже не только в практике, но и в клинических исследованиях лекарственных средств. Накапливается все больше данных о связи полиморфизмов различных генов с индивидуальной фармакокинетикой, фармакодинамикой, эффективностью и безопасностью различных лекарственных средств. Подобных исследований уже настолько много, что это является темами обзоров литературы в т.ч. и опубликованных данным номере нашего журнала. Подобные данные являются основой для разработки фармакогенетических тестов для персонализации выбора лекарственных средств и их режимов дозирования у пациентов с различными заболеваниями и состояниями, что должно повысить эффективность и безопасность фармакотерапии в условиях реальной клинической практики, что, впрочем, также требует доказательств в рандомизированных клинических исследованиях.

Самый яркий пример — фармакогенетика варфарина, которая уже доступна врачам во многих городах России, что послужило поводом для изучения рынка этой услуги, чему посвящена отдельная статья в этом номере журнала. При этом имплементация фармакогенетических подходов к персонализации применения лекарственных средств обеспечивается информационными технологиями на основе специально разработанных систем поддержки принятия решений, о чем также Вы найдете статью в этом номере журнала.

Однако в настоящее время фармакогенетическое тестирование начали применять в клинических исследованиях лекарственных средств. Так результаты фармакогенетического тестирования могут быть критерием включения или не включения в исследование. Но в таком случае, если дойдет дело до регистрации лекарственного средства, результаты фармакогенетического тестирования будут фигурировать в показаниях инструкции по медицинскому применению. Иногда, когда у разработчика нет уверенности, что эффективность и безопасность лекарственного средства зависит от генотипа пациента, перед рандомизацией больных генотипируют, и уже сформированные группы в зависимости от генотипа рандомизируют на основную (лекарственное средство) и контрольную (плацебо или препарат-сравнение). В таком случае, если новое лекарственное средство продемонстрировало большую эффективность и безопасность только при определенном генотипе, то обязательность проведения фармакогенетического тестирования также отражается в инструкции. Иногда, когда лекарственные средства в III фазе клинических испытаний вызывало значительно больше по сравнению с плацебо побочных реакций, которые не позволяют регуляторам одобрить его для регистрации, также начинают поиск генетических маркеров, ассоциированных с данной реакцией. Эти исследования направлены на «спасение» лекарства с помощью фармакогенетического тестирования, при этом есть надежда, что лекарственное средство все же будет зарегистрировано, но с регламентацией в инструкции обязательности выполнения генотипирования для снижения риска развития побочной реакции.

Наконец, перспективным, по мнению многих экспертов, является использование фармакогенетического тестирования по ферментам биотрансформации для отбора добровольцев в исследования биоэквивалентности, что позволяет не включать в исследования «медленных» или «быстрых» метаболизаторов, что способствует уменьшению коэффициента вариации фармакокинетических показателей, а значит уменьшить количество необходимых для участия добровольцев, что может быть сопряжено со снижением стоимости исследования в целом.

Описанные варианты использования фармакогенетических тестов в клинических исследованиях лекарственных средств уже начинают отражаться в разрабатываемых руководствах регуляторов (FDA, EMA, Минздрава России).

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

Фармакогенетика артериальной гипертензии: особенности фармакогенетики торасемида

Леонова М.В.

Кафедра клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Резюме. В статье обсуждаются вопросы фармакогенетики артериальной гипертензии (АГ) и фармакологического ответа на антигипертензивные препараты, в частности влияния фармакогенетического полиморфизма различных генов в эффективности и безопасности петлевого диуретика торасемида. Представлен обзор научных данных по влиянию генетического полиморфизма генов метаболизирующего фермента *CYP2C9* и анионного транспортера *OAT* на фармакокинетику препарата (печёночный и почечный клиренс), а также на фармакодинамику (выраженность диуретического и салуретического эффектов).

Ключевые слова: фармакогенетика, артериальная гипертензия, торасемид, фармакогенетический полиморфизм, метаболизм, транспортер

Pharmacogenetics of arterial hypertension: pharmacogenetic of torasemide

Leonova M. V.

Russian state medical university, Department of Clinical Pharmacology, Moscow

Abstract: The article discusses the pharmacogenetics of arterial hypertension and pharmacological response to antihypertensive drugs, in particular the influence of pharmacogenetic polymorphism of different genes in the efficacy and safety of new loop diuretic torasemide. A review of the scientific evidence on the influence of genetic polymorphisms of genes metabolizing enzyme *CYP2C9* and anion transporter *OAT* on the pharmacokinetics of the drug (hepatic and renal clearance) and the pharmacodynamics (pronounced of diuretic and saluretic effects).

Keywords: pharmacogenetics, hypertension, torasemide, pharmacogenetic polymorphism, metabolism, anion transporter

Автор, ответственный за переписку:

Леонова Марина Васильевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, профессор кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; тел. +7(915)320-43-79. e-mail: anti23@mail.ru

Введение

Существующие проблемы высокой распространенности артериальной гипертензии (АГ), ассоциируемой заболеваемости и смертности у пациентов с АГ, значительной вариабельностью эффективности антигипертензивных препаратов все больше привлекают внимание к изучению фармакогенетических аспектов. За последние 20 лет ведется активное изучение ассоциаций между вариативностью генов-маркеров и неблагоприятными исходами АГ, а также фармакологическим ответом на терапию разных классов антигипертензивных препаратов. Так, наиболее изученными к настоящему времени генами-маркерами являются: ген АПФ (*I/D* аллели), показавший высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ, а также зависимость гипотензивного эффекта препаратов, влияющих на РААС (особенно, ингибиторов АПФ); ген *G-protein signaling-2*, показавший наличие ассоциации с развитием АГ в определенных субпопуляциях и зависимость гипотензивного эффекта ингибиторов

АПФ и антагонистов кальция; ген *ADRB1*, показавший зависимость гипотензивного эффекта и риска развития побочных эффектов β -блокаторов; ген каналов *L*-типа α -1C-subunit, показавший чувствительность к антагонистам кальция дигидропиридиновой группы; ген *ADRB1* и ген *G-protein β (3)-subunit*, показавшие зависимость гипотензивного эффекта для многих антигипертензивных препаратов (ингибиторов АПФ, β -блокаторов, тиазидных диуретиков) (табл. 1) [1-6].

Основное значение фармакогенетических исследований в области изучения АГ связано с поиском новых возможностей для оптимизации лечения АГ — от эмпирического подхода к назначению антигипертензивных препаратов к обоснованному, дифференцированному и персонифицированному выбору для каждого пациента. Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют, что гетерогенность ответа пациентов с АГ на прием различных антигипертензивных препаратов на 50% обусловлена генетическими особенностями [5].

Таблица 1

Наиболее изученные гены-маркеры вариабельности ответа на антигипертензивные препараты

Мишень	Ген-маркер	Антигипертензивные препараты
АПФ	ген АПФ (I/D)	Все классы
Ангиотензиноген	AGT	Ингибиторы АПФ, АРА
AT ₁ -рецептор	AGTR1	Ингибиторы АПФ, АРА
Натрийуретический пептид А	NPPA	Антагонисты кальция, диуретики, α -блокаторы
Каналы L-типа α -1C-субъединица	CACNA1C	антагонисты кальция (дигидропиридины)
β_1 -адренорецептор	ADRB1	β -блокаторы
Аддуцин α -субъединица (белок, участвующий в транспорте ионов натрия)	ADD1	Тиазидные диуретики

Главными направлениями в фармакогенетических исследованиях, посвященных вариабельности клинической эффективности и/или безопасности антигипертензивных препаратов, можно выделить изучение роли генов-маркеров, участвующих в развитии вариабельности фармакокинетики антигипертензивных препаратов (полиморфизм генов метаболизирующих ферментов, пептидов транспортеров ЛС), и генов-маркеров, отвечающих за активность фармакологических мишеней действия антигипертензивных препаратов. Активно изучаются также гены-маркеры ферментов и пептидов, участвующих в физиологической регуляции артериального давления (АД), таких как вазоактивные пептиды и вещества, регулирующие водно-электролитный обмен [7].

Так, в недавно опубликованном наиболее крупном популяционном фармакогенетическом исследовании в Испании у 1115 пациентов с АГ среднего возраста 48 лет изучалась роль генетического полиморфизма основных метаболизирующих ферментов системы P450 – изоформ CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 [8]. По результатам генотипирования была показана частота встречаемости разных генотипов в популяции пациентов с АГ и выявлено, что наибольшая вариабельность отмечается для изоферментов CYP2D6 (44,6%) и CYP2C9 (39,6%). При анализе частоты применения разных антигипертензивных препаратов, было выявлено что доли препаратов, метаболизирующихся этими изоферментами составили 16% и 25%, соответственно, а ошибки при назначении этих классов препаратов имели место в 31% и 35%, соответственно.

Таким образом, дальнейшее изучение фармакогенетических аспектов эффективности антигипертензивных препаратов может способствовать оптимизации лечения пациентов с АГ, разработке фармакогенетических предикторов для индивидуального выбора антигипертензивных препаратов и повышения эффективности лечения и улучшения прогноза [9].

Фармакогенетика торасемида

С 1950-х годов диуретики играют важную роль в лечении артериальной гипертензии (АГ). В систематическом обзоре 1990-х годов плацебо-контролируемых исследова-

ний диуретики показали преимущество в снижении сердечно-сосудистой и общей смертности среди пациентов с АГ [10]. Несмотря на то, что в анализируемых исследованиях применялись тиазидные диуретики, ввиду высокой коморбидности пациентов с АГ, а также наличия ассоциируемых заболеваний (ХБП, ХСН и др.), повышается значимость применения диуретиков других групп (петлевых, калийсберегающих диуретиков), особенно новых препаратов, к которым относится торасемид [11, 12]. По результатам крупных фармакоэпидемиологических исследований, проводимых в США за период 2006-2010 гг., показано, что диуретики занимают треть всех антигипертензивных препаратов и доля петлевых диуретиков стабильно удерживается на уровне 12,5% [9, 13].

Современной альтернативой тиазидным диуретикам для лечения АГ является петлевой диуретик торасемид, обладающего целым рядом фармакодинамических и фармакокинетических преимуществ в ряду петлевых диуретиков [14].

В ранее проведенных исследованиях было показано, что торасемид проявляет выраженный диуретический и натрийуретический эффект при меньшей экскреции ионов калия по сравнению с эквивалентными дозами других петлевых диуретиков (фуросемид) [15, 16]. Это объясняется наличием дополнительного эффекта ингибирования активности альдостерона [17]. Гипотензивная эффективность торасемида проявляется в оптимальной суточной дозе 5 мг и по уровню натрийуреза сопоставима с дозой тиазидного диуретика гидрохлоротиазида 25 мг [18]. Данная доза торасемида не вызывает значимых потерь калия в отличие от эквивалентных доз тиазидов [19]. Длительное применение торасемида для лечения АГ не вызывает нежелательных метаболических эффектов со стороны углеводного, липидного и пуринового обмена [18].

Фармакология и фармакодинамика торасемида

Торасемид относится к петлевым диуретикам, действующим на уровне восходящей петли Генле, что приводит к быстрой экскреции воды, натрия и хлорида [15, 16]. Торасемид является мощным салуретиком и обладает в 2 раза большей силой действия в сравнении с фуросемидом, вызывая эквивалентный диурез и натрийурез при

меньшей концентрации и более длительном действии. К преимуществам торасемида относится наличие антиальдостеронового эффекта, который позволяет в меньшей степени экскретировать калий и кальций во время диуретического эффекта [17]. В результате при применении доз 2,5-5 мг торасемида 24-часовой калийурез практически не увеличивается и сопоставим с действием плацебо. Благодаря антиальдостероновой активности торасемид редко вызывает гипокалиемию.

При однократном применении торасемид не вызывает компенсаторного парадоксального антидиуретического эффекта, в отличие от фуросемида. Важной особенностью торасемида является отсутствие клинически значимого влияния на метаболизм глюкозы и липидов (холестерина, триглицеридов) при длительном применении.

Торасемид является высоколипофильным препаратом, что отличает его фармакокинетику от других петлевых диуретиков. Такими фармакокинетическими особенностями торасемида являются: высокая и стабильная биодоступность (в среднем 80%), продолжительный период полувыведения (3,5-4 ч), постепенное накопление активного вещества в плазме крови, уменьшает риск активации контррегуляторных механизмов, инициируемых приемом лекарственных препаратов, снижается риск развития толерантности [20]. В отличие от фуросемида, торасемид подвергается выраженному метаболизму в печени (около 80%); в результате образуется нескольких активных метаболитов и только 20% выводится почками в неизменном виде (для сравнения: 65% фуросемида и 60% буметанида выводится почками в неизменном виде). Данные особенности элиминации торасемида практически не влияют на фармакокинетику при нарушении функции почек, что компенсируется увеличением печеночного клиренса. Вместе с тем, фармакокинетика

торасемида значительно изменяется у пациентов с циррозом печени: отмечается увеличение биодоступности (почти на 80% за счет снижения пресистемного метаболизма), периода полувыведения и увеличение почечного клиренса на фоне снижения печеночного клиренса препарата [21]. В результате, доля торасемида в моче возрастает на 70%, однако усиления натрийуреза не возникает.

Решающее значение в его метаболизме торасемида отводится изоферменту цитохрома P450 *CYP2C9*, участвующем в I фазе метаболизма путем оксидации [22, 23].

В настоящее время уже хорошо известен генетической полиморфизм изофермента *CYP2C9*, описанного наличием двух «медленных» аллельных вариантов — *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, приводящих к снижению скорости метаболизма оксиредуктазой [24]. Наибольшую клинической значимость имеет *CYP2C9*3*, который в гетерозиготном и гомозиготном генотипе достоверно снижает клиренс ЛС.

В присутствии медленных аллелей (особенно, *CYP2C9*3*) наблюдается значимое замедление клиренса торасемида почти в 1,7 раз (табл. 2) [25].

Кроме того, фармакокинетика торасемида зависит от активности анионных транспортеров OAT1, OAT3 и OAT4, участвующих в секреции лекарственных средств в канальцах почек [26], а также OATP, участвующего в захвате лекарственных препаратов в гепатоциты [25].

В исследовании у 25 человек изучалась ассоциация между генетической вариабельностью печень-специфического транспортера OATP1B1 (ген *SLCO1B1*) и печеночным клиренсом торасемида [25]. Было установлено, что AUC торасемида достоверно повышен у носителей медленного генотипа CC-аллелей (табл. 3). Это означает наличие значимого OATP1B1-зависимого захвата торасемида в гепатоциты для последующей биотрансформации изоферментом *CYP2C9*.

Таблица 2

Сравнение фармакокинетики торасемида в зависимости от полиморфизма *CYP2C9*

Показатели	Генотипы <i>CYP2C9</i>		
	*1/*1 (n = 15)	*1/*2 (n = 4)	*1/*3 (n = 5)
Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC ₂₄ , мкг•ч/л)	375,5 ± 151,4	391,8 ± 61,7	548,5 ± 271,6 ¹
Максимальная концентрация (C _{max} , мкг/л)	100,8 ± 34,7	100,6 ± 35,5	119,8 ± 57,6
Время достижения максимальной концентрации (T _{max} , ч)	1,0 (0,5–2)	1,5 (0,5–2)	1,0 (0,5–2)
Период полувыведения (T _{1/2} , ч)	3,1 ± 1,2	3,6 ± 0,9	3,6 ± 0,9
Клиренс (Cl, л/ч)	2,9 ± 0,8	2,6 ± 0,4	2,2 ± 0,9

Примечания: ¹ — статистически значимые различия.

Таблица 3

Сравнение фармакокинетики торасемида в зависимости от полиморфизма OATP1B1

Показатели	Генотипы <i>SLCO1B1</i>	
	TT (n = 13)	CC (n = 11)
Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC ₂₄ , мкг•ч/л)	352,3 ± 114,0	487,6 ± 218,4 *
Максимальная концентрация (C _{max} , мкг/л)	109,7 ± 45,3	98,8 ± 31,6
Время достижения максимальной концентрации (T _{max} , ч)	1,0 (0,5–2)	2,0 (0,5–2)
Период полувыведения (T _{1/2} , ч)	2,9 ± 0,9	3,7 ± 1,1
Клиренс (Cl, л/ч)	3,0 ± 0,8	2,3 ± 0,7 *

Примечания: * — статистически значимые различия.

Семейство анионных транспортеров *OAT* обладают широким спектром специфичности для почечной экскреции органических анионов. Большинство *OAT* проявляют свою активность в проксимальных канальцах почек и участвуют в активной секреции ЛС. *OAT1*, *OAT2* и *OAT3* локализованы в базолатеральной мембране, *OAT4* и *OAT10* — на апикальной мембране клеток эпителия проксимальных канальцев. Многие классы ЛС имеют афинность к *OAT1-3*: ингибиторы АПФ, АРА, диуретики, статины, β -лактамы антибиотики, НПВП; *OAT4* также могут участвовать в тубулярной экскреции ЛС [27].

Известно, что петлевые диуретики проявляют высокую афинность к транспортерам *OAT1* и *OAT3*, чем *OAT4* [28].

В исследовании у 95 человек изучалась ассоциация между генетической вариабельностью *OAT1* (ген *SLC22A6*), *OAT3* (ген *SLC22A8*) и *OAT4* (ген *SLC22A11*) и почечным клиренсом торасемида [29]. Клиренс торасемида различался в 6,6 раз в зависимости от полиморфизма генов *OAT*. Так, носители АА-аллелей гена *SLC22A11* показали на 35% более высокий клиренс торасемида и на 33% меньший АUC, чем у носителей ТТ-аллелей. Однако, эта вариабельность не влияла на уровень торасемида в моче и выраженность диуретического эффекта. Ассоциации между полиморфизмом других генов *SLC22A6*—*SLC22A8* и клиренсом торасемида выявлено не было.

Выявлена высокая взаимосвязь между полиморфизмом *CYP2C9*, *OATP1B1*, *OAT1*, и *OAT4*, которая объясняет 50% вариабельности фармакокинетики торасемида [30]. Так, вариабельность захвата торасемида в гепатоциты оказывает значимое влияние на последующую биотрансформацию и почечную экскрецию. В результате клиренс торасемида может нарушаться на 47%; доля участия полиморфизма *OATP1B1* составляет примерно 15%, полиморфизма *CYP2C9* — около 20%, полиморфизм *OAT1* и *OAT4* — примерно 10%. Нарушение захвата торасемида в гепатоциты при вариабельности *OATP1B1* сопровождается увеличением почечного клиренса.

Учитывая высокую фармакогенетическую вариабельность фармакокинетики торасемида представляет интерес оценка их влияния на фармакодинамику и клиническую эффективность препарата.

В исследовании у 34 человек изучали взаимосвязь генетического полиморфизма по *CYP2C9* с фармакодинамикой торасемида по салуретическому эффекту [31].

Оценивали фармакокинетику и фармакодинамику однократной дозы торасемида 10 мг по торасемид индуцированным показателям: объем мочи, уровень экскреции натрия, калия, хлора, мочевой кислоты на фоне ограниченной солевой диеты. Наиболее значимые изменения фармакокинетики имели место у носителей генотипов *3-аллеля: показатели плазменной концентрации и АUC в 1,5 раза были выше при гетерозиготном носительстве (*1/*3 и *2/*3) и в 2 раза выше — при гомозиготном носительстве (*3/*3) (табл. 4). Общий клиренс торасемида снижается на 30% и 60% при генотипах *2/*2 и *3/*3, соответственно; наиболее значимое снижение печеночного

клиренса отмечается у носителей медленного *3-аллеля. Таким образом, наличие *3-аллеля в генотипе изофермента *CYP2C9* приводит к наиболее выраженным изменениям параметров фармакокинетики торасемида: двукратно увеличивается уровень неизмененного торасемида в моче и в 3-4 раза снижается почечный и общий клиренс [31].

Таблица 4

Сравнение фармакокинетики торасемида в зависимости от полиморфизма *CYP2C9*

Генотипы <i>CYP2C9</i>	C _{max} (мг/л)	AUC ₂₄ (мг•ч/л)	T _{1/2} (ч)	Cl (л/ч)	Cl _{CYP2C9} (л/ч)
*1/*1	1,1	3,0	2,6	3,4	1,4
*1/*2	1,1	3,0	2,8	3,4	1,7
*2/*2	2,0	4,4	7,6	2,3	1,4
*1/*3	1,5 ¹	4,5 ¹	4,3	2,2	1,0
*2/*3	1,4 ¹	5,1 ¹	5,3	2,0	0,77 ¹
*3/*3	1,8 ¹	8,4 ¹	5,1	1,2	0,18 ¹

Примечания: AUC₂₄ — площадь под кривой «концентрация-время»; C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови; T_{1/2} — период полувыведения; Cl — общий клиренс; Cl_{CYP2C9} — печеночный клиренс; ¹ — статистически значимые различия.

Фармакогенетические различия в фармакокинетики торасемида оказывают влияние на фармакодинамику препарата. Объем выделенной мочи не различался в зависимости от полиморфизма *CYP2C9* в течение 24 ч после приема препарата. Однако, салуретический эффект показал различия для разных генотипов. Так, экскреция натрия, калия и хлора была на 25% выше у носителей *3-аллеля, особенно в первые 8 часов после приема торасемида; наиболее выраженный эффект проявился по уменьшению 24-часовой экскреции мочевой кислоты (известно, что диуретики являются конкурентными ингибиторами почечной экскреции мочевой кислоты) (табл. 5) [31].

Таблица 5

Изменения фармакодинамики торасемида в зависимости от полиморфизма *CYP2C9*

Показатели	Носители *1/*2	Носители *2/*3	Носители *3/*3
Объем мочи 0-24 ч (л)	4,5	4,9	3,9 ¹
Натрий 0-2 ч (ммоль)	143	189	162 ¹
Калий 0-2 ч (ммоль)	16	20	21 ¹
Хлор 0-2 ч (ммоль)	160	202	184 ¹
Мочевая кислота 0-24 ч (мг)	451	350	249 ¹

Примечания: ¹ — статистически значимые различия.

Заключение

Фармакогенетика торасемида может иметь важное значение для фармакокинетики и фармакодинамики, оказывать влияние на выраженность диуретического эффекта и электролитных нарушений. В настоящее время активно изучается роль генетического полиморфизма не только в эффективности, но и безопасности

торасемида. Установлено влияние полиморфизма генов изофермента *CYP2C9* и анионного транспортера *OAT* на фармакокинетику препарата, в частности клиренс. Фармакогенетический полиморфизм *CYP2C9* существенно снижают печеночный клиренс препарата, а полиморфизм *OATP1B1* увеличивает почечный клиренс торасемида почти на 30%, но ввиду малой фракции свободной плазменной концентрации (только 1%), значимых изменений в выраженности диуретического и салуретического эффектов в краткосрочных исследованиях не было выявлено.

Исследования по изучению клинической значимости лекарственных взаимодействий с торасемидом, включая связанные с фармакогенетическим полиморфизмом, на примере антагонистов рецепторов АТ, также не выявили проблем.

Таким образом, несмотря на выраженные фармакогенетические изменения в фармакокинетики торасемида, применение его у пациентов может быть достаточно эффективным и безопасным. Однако, безусловно необходимы дальнейшие наблюдения в более продолжительных исследованиях по оценке отдаленных результатов эффективности и безопасности, связанных с генетическими особенностями.

Литература

1. Arnett D.K., Claas S.A., Glasser S.P. Pharmacogenetics of antihypertensive treatment. *Vascul Pharmacol.* 2006;44(2):107-18.
2. Kamide K., Yang J., Matayoshi T. et al. Genetic polymorphisms of L-type calcium channel $\alpha 1C$ and $\alpha 1D$ subunit genes are associated with sensitivity to the antihypertensive effects of L-type dihydropyridine calcium-channel blockers. *Circ J* 2009; 76: 732—740
3. Riddle E.L., Rana B.K., Murthy K.K. et al. Polymorphisms and Haplotypes of the Regulator of G Protein Signaling-2 Gene in Normotensives and Hypertensives. *Hypertension.* 2006;47:415-420.
4. Sugimoto K., Katsuya T., Kamide K. et al. Promoter polymorphism of RGS2 gene is associated with change of blood pressure in subjects with antihypertensive treatment: the azelnidipine and temocapril in hypertensive patients with type 2 diabetes study. *Int J Hypertens* 2010:196307.
5. Turner S.T., Schwartz G.L., Chapman A.B. et al. Antihypertensive pharmacogenetics: getting the right drug into the right patient. *J Hypertension* 2001;19: 1—11.
6. Johnson J.A. Pharmacogenomics of antihypertensive drugs: past, present and future. *Pharmacogenomics* 2010; 11: 487—491.
7. Kamide K., Kawano Y., Rakugi H. Pharmacogenomic approaches to study the effects of antihypertensive drugs. *Hypertension Research.* 2012;35:796—799.
8. Torrellas C., Carril J.C., Cacabelos R. Benefits of Pharmacogenetics in the Management of Hypertension. *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics* 2014, 5:1-7.
9. Polimanti R., Iorio A., Piacentini S. et al. Human pharmacogenomic variation of antihypertensive drugs: from population genetics to personalized medicine. *Pharmacogenomics.* 2014;15(2):157-67.
10. Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2: Short-term reductions in blood pressure: Overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet.* 335: 827—838, 1990
11. Mancia G., Fagard R. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension* 2013; 31: 1281—1357.
12. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр), 2010.
13. Kent S.T., Shimbo D., Huang L. et al. Antihypertensive medication classes used among medicare beneficiaries initiating treatment in 2007—2010. *PLoS ONE* 9(8): e105888.
14. Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1993;7 (Suppl 1): 63-8.
15. Friedel H.A., Buckley M.M. Torasemide. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential. *Drugs.* 1991;41(1):81-103.
16. Dunn C.J., Fitton A., Brogden R.N. Torasemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1995;49:121-42.
17. Uchida T., Yamanaga K., Nishikawa M. et al. Anti-aldosteronergic effect of torasemide. *Eur J Pharmacol* 1991;205:145-50.
18. Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1993;7(Suppl 1):63-8.
19. Luft F.C. Torasemide in the treatment of arterial hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1993; 22(Suppl 3):S32-S39.
20. Castañeda-Hernández G., Caillé G., du Souich P. Influence of drug formulation on drug concentration-effect relationships. *Clin. Pharmacokinet.* 1994;26(2):135-43.
21. Schwartz S., Brater D.C., Pound D. et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide in patients with cirrhosis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1993;54:90-7.
22. Miners J.O., Rees D.L., Valente L. et al. Human hepatic cytochrome P450 2C9 catalyzes the rate-limiting pathway of torsemide metabolism. *J Pharmacol. Exp. Ther.* 1995;272:1076-81.
23. Miners J.O., Coulter S., Birkett D.J. et al. Torsemide metabolism by CYP2C9 variants and other human CYP2C subfamily enzymes. *Pharmacogenetics* 2000;10:267-70.
24. Lee C.R., Goldstein J.A., Pieper J.A. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics* 2002;12:251-63.
25. Werner D., Werner U., Meybaum A et al. Determinants of steady-state torasemide pharmacokinetics: impact of pharmacogenetic factors, gender and angiotensin II receptor blockers. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(5):323-32.
26. Vormfelde S.V., Schirmer M., Hagos Y. et al. Torsemide renal clearance and genetic variation in luminal and basolateral organic anion transporters. *Br J Clin. Pharmacol.* 2006;62(3): 323-35
27. Burckhardt G. Drug transport by Organic Anion Transporters (OATs). *Pharmacol. Ther.* 2012;136(1):106-30.
28. Hasannejad H., Takeda M., Taki K. et al. Interactions of human organic anion transporters with diuretics. *J Pharmacol. Exp. Ther.* 2004;308:1021—9.
29. Vormfelde S.V., Schirmer M., Hagos Y. et al. Torsemide renal clearance and genetic variation in luminal and basolateral organic anion transporters. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62(3): 323—335.
30. Vormfelde S.V., Toliat M.R., Schirmer M. et al. The polymorphisms Asn130Asp and Val174Ala in OATP1B1 and the CYP2C9 allele *3 independently affect torsemide pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharm & Ther* 2008;83(6):815-817.
31. Vormfelde S.V., Engelhardt S., Zirk A. et al. CYP2C9 polymorphisms and the interindividual variability in pharmacokinetics and pharmacodynamics of the loop diuretic drug torsemide. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004;76:557-66.

Перспективы разработки фармакогенетических и фармакокинетических подходов к персонализации применения таргетных препаратов при хроническом миелолейкозе

Савельева М.И.

ФГБУ ДПО РМАПО Минздрава России, г. Москва

Резюме. Цель терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) на современном этапе — достижение цитогенетических и молекулярных ремиссий. Основная проблема, возникающая в процессе терапии ХМЛ — развитие фармакологической резистентности при применении ингибиторов тирозинкиназ (ИТК). Пероральный приём обуславливает целый комплекс последовательных фармакокинетических процессов, влияющих на судьбу ИТК в организме пациента. Очень выраженная индивидуальная фармакокинетическая вариабельность ИТК и вариабельность в ответе на терапию обуславливаются не только генетической гетерогенностью мишеней для действия лекарств, но также фармакогенетическими характеристиками пациента, приверженностью пациента к лечению и влиянием межлекарственных взаимодействий. Поэтому выбор лечения онкологических пациентов требует тщательного мониторинга новых видов таргетной терапии и развития инновационных (фармакогенетических и фармакокинетических) подходов к индивидуализации лечения.

Ключевые слова: хронический миелоидный лейкоз, терапевтический лекарственный мониторинг, фармакогенетика, фармакокинетика, фармакодинамика, ингибиторы тирозинкиназ, иматиниб, дазатиниб, nilотиниб, бозутиниб, лекарственный метаболизм, транспортеры лекарственных средств

The perspectives of development for pharmacogenetic and pharmacokinetic approaches to personalized use of target therapy in chronic myeloid leukemia

Savelyeva M.I.

Russian Medical Academy of Postgraduate Study, Moscow

Abstract. The objective of chronic myeloid leukemia therapy today is the achievement of cytogenetic and molecular remissions. The main problem of the CML therapy is the development of pharmacological resistance on tyrosine kinase inhibitors (TKI). Oral administration generates a complex step in the pharmacokinetics (PK) of these drugs. Interindividual PK variability is often large and variability observed in response is influenced not only by the genetic heterogeneity of drug targets, but also by the pharmacogenetic background of the patient (e.g. cytochrome P450 and ABC transporter polymorphisms), patient characteristics such as adherence to treatment and environmental factors (drug—drug interactions). The appropriate management of oncology patients thus requires careful monitoring of newer targeted therapies and the development of innovative pharmacokinetic and pharmacogenetic approaches to treatment individualization.

Keywords: chronic myeloid leukemia, therapeutic drug monitoring, pharmacogenetics, pharmacokinetics, pharmacodynamics, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, generic imatinib, drug metabolism, drug transporters

Автор, ответственный за переписку:

Савельева Марина Ивановна — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО, ведущий научный сотрудник группы клинко-фармакологических технологий НИЦ ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России; e-mail: marinasavelyeva@mail.ru

Введение

Основной целью терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) на современном этапе является достижение цитогенетических и молекулярных ремиссий. Это стало возможным с внедрением в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназ. С момента появления на рынке иматинибамезилата (Гливек®) для лечения ХМЛ прошло уже более 10 лет и за это время глобально изменилось отношение к проблеме хронического миелолейкоза в целом [1, 2]. В настоящее время важен не только факт достижения одной из конечных точек лечения — полного цитогенетического ответа (ПЦО), но и срок, к которому достигается этот ответ [3, 4]. Получение полного цитогенетического и большого молекулярного (БМО) ответов к 12 месяцам терапии гарантирует 100% безрецидивную выживаемость [5]. Такого результата удастся достичь не у всех больных из-за присутствия такого фактора как фармакологическая резистентность.

Проблема фармакологической резистентности на примере иматиниба

Первичная резистентность (или рефрактерность) определяется как отсутствие полного цитогенетического ответа через 12 месяцев, а большого молекулярного ответа — через 18 месяцев терапии ХМЛ [6, 7]. Вторичная, или приобретенная, резистентность — это потеря гематологического, цитогенетического или молекулярного ответов, либо прогрессия заболевания до фазы акселерации или бластного криза на фоне терапии [1, 8]. Увеличение дозы иматиниба до 600-800 мг/день позволяет преодолеть резистентность и улучшить результаты терапии у 25-40% больных в хронической фазе ХМЛ [9].

В основе развития резистентности к иматинибу лежат несколько механизмов, которые подразделяют на BCR-ABL-зависимые и BCR-ABL-независимые. К BCR-ABL-зависимым механизмам относят мутации и амплификацию гена BCR-ABL. BCR-ABL-независимые механизмы включают в себя «клональную эволюцию» (появление дополнительных хромосомных аберраций в Ph-позитивных лейкозных клетках), активацию BCR-ABL-независимых путей, например, членов семейства Src-киназ, избыточное связывание иматиниба с сывороточным α-1-кислым гликопротеином, дисбаланс между клеточными белками-переносчиками препарата [10-13]. Таким образом, изучение механизмов резистентности к иматинибу при помощи метода терапевтического лекарственного мониторинга ИТК и путей ее преодоления является чрезвычайно актуальным.

Поиск путей преодоления фармакологической резистентности таргетных препаратов

Большинство пероральных таргетных препаратов (ТП), применяемых в онкологии относятся к группе ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) [14]. Пероральный при-

ём обуславливает целый комплекс последовательных фармакокинетических процессов, влияющих на судьбу ИТК в организме пациента. Часто очень выраженная индивидуальная фармакокинетическая вариабельность ИТК и вариабельность в ответе на терапию обуславливаются не только генетической гетерогенностью мишеней для действия лекарств, но также фармакогенетическими характеристиками пациента (например, полиморфизмом цитохромной системы P450 и ABC транспортеров), приверженностью пациента к лечению и влиянием межлекарственных взаимодействий. Ретроспективный анализ проведенных исследований показал, что экспозиция таргетных препаратов (ТП), отраженная в площади под кривой плазменной концентрации в зависимости от времени (AUC), коррелирует с ответом на терапию (эффективность/безопасность) при различных опухолевых заболеваниях. Тем не менее, уровни доказательности для терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) очень различаются среди ТП, и данный инструмент до сих пор не является общепризнанным для большинства из них.

На настоящий момент времени только для иматиниба (1-я линия терапии ХМЛ) установлены доказательства обоснованности проведения ТЛМ, тогда как для других ИТК (2-я линия терапии ХМЛ), включая нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб, они только начинают появляться. Необходимость проведения ТЛМ во время лечения ХМЛ ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) может быть лучше обоснована конкретными ситуациями, включая недостаточный ответ на терапию, серьезные или непредвиденные токсические реакции, нежелательные лекарственные взаимодействия и/или проблемы приверженности к терапии [15].

Другая проблема современной онкогематологии — это замена оригинального препарата, в частности Гливек®, на генерический иматиниб, соответственно биоэквивалентный ему препарат, что нередко сопровождается изменением концентраций действующего вещества в крови. Это требует врачебного контроля концентрации препарата в крови и повторного подбора дозы, что делает невозможным осуществление простой замены одного препарата иматиниба на другой. Сравнительных исследований по данной проблеме на иматинибе не проводилось, но есть подобного рода исследования в трансплантологии, где также используются таргетные препараты. Например, в исследовании *Monper J.D. и соавт.* 43 из 103 пациентов нуждались в изменении дозы после замены оригинального препарата такролимуса (Програф®) на воспроизведенное лекарственное средство (у 51,2% пациентов потребовалось увеличение, а у 48,8% пациентов — снижение дозы генерика). *McDevitt — Potter L. и соавт.* также отметили, что после перевода на генерик около 21% пациентов нуждались в титровании (подборе) дозы. Таким образом, замена на альтернативный препарат с тем же международным непатентованным наименованием требует мониторинга фармакокинетики и, при необходимости, повторного подбора дозы препарата.

Современное состояние исследований по данной проблеме, основные направления исследований в мировой науке

Для иматиниба, как родоначальника группы ИТК связь концентрация-эффект были продемонстрированы в доклинических и клинических исследованиях у пациентов с ХМЛ. Более высокая токсичность была ассоциирована с высокими уровнями концентрации препарата в плазме, а недостаточная клиническая эффективность — с низкими плазменными концентрациями [16-19]. Хотя верхняя граница терапевтического диапазона концентрации в результате исследований не была чётко установлена, нижний предел концентрации иматиниба C_{min} предложен в качестве оценки клинических исходов терапии. Для пациентов ХМЛ оптимальный порог концентрации иматиниба, коррелирующий с ответом на терапию, был установлен в 4-х исследованиях: 560 нг/мл — для оптимального раннего полного цитогенетического и гематологического ответов [20], 974 нг/мл — для большого молекулярного ответа (БМО) в первый год терапии и 817 нг/мл [21], 1 002 нг/мл [17] и 2 158 нг/мл [22] — для общего БМО. Взаимосвязь между уровнем концентрации и эффективностью для ИТК 2-й линии терапии также изучалась. Так, не обнаружено взаимосвязи экспозиции нилотиниба и БМО к 12 месяцам терапии у пациентов ХМЛ [23]. Также нет чётких данных по взаимосвязи между концентрацией и клиническим эффектом дазатиниба в научной литературе. Однако в проведенных исследованиях установлена достоверная связь между повышением общего билирубина всех уровней и более высоким уровнем концентрации нилотиниба у пациентов ХМЛ, а также достоверно установлено, чем выше экспозиция нилотиниба, тем выше вероятность изменения QT интервала [23]. Взаимосвязь экспозиция-ответ для нилотиниба была продемонстрирована в исследовании на 493 пациентах ХМЛ, в котором нижний уровень концентрации C_{min} коррелировал с увеличением времени достижения полного цитогенетического и большого молекулярного ответов [24]. Экспозиция дазатиниба также коррелирует с токсичностью [25], в то время как для бозутиниба не было обнаружено взаимосвязи экспозиция-эффект у 749 пациентов ХМЛ [26]. Дальнейшее изучение метода ТЛМ уточнит взаимосвязь концентрации ИТК 2-й линии и клинического эффекта и позволит персонализировать подходы к выбору терапии у пациентов ХМЛ.

Заключение

Появление таргетных препаратов на примере ингибиторов тирозинкиназ произвело революцию в онкологии, т.к. позволило трансформировать некоторые смертельно опасные виды опухолей, в частности хронический мие-

лолейкоз, в хронически текущие состояния, которые врач может контролировать. Тем не менее, наличие первичной или вторичной фармакологической резистентности, персистенции опухолевых стволовых клеток в организме пациента и нежелательные лекарственные реакции существенно ограничивают возможность стабилизации опухолевого роста и контроля за онкологическим заболеванием в долгосрочной перспективе. Пероральный приём ТП ассоциируется с лучшим качеством жизни пациентов, но по мере увеличения продолжительности терапии изменяет фармакокинетику этих препаратов. Кроме того, плохая переносимость препаратов и неудачи терапии не являются исключением, а рецидив заболевания почти неизбежен как следствие прерывания лечения. Более того, эта особенность ТП создаёт новые парадигмы в лечении опухолевых заболеваний, например, низкий комплаенс на ТП вызывает больше критики, чем комплаенс на растущем числе пероральных химиотерапевтических агентов. Поэтому выбор лечения онкологических пациентов требует тщательного мониторинга новых видов таргетной терапии и развития инновационных (фармакогенетических и фармакокинетических) подходов к индивидуализации лечения [27].

Таким образом, важно разработать комплексный подход к оптимизации терапии таргетными препаратами (иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб и генерический иматиниб отечественного производства) с учётом индивидуальных особенностей пациентов с хроническим миелолейкозом, а именно фармакогенетических и фармакокинетических биомаркеров, что позволит увеличить продолжительность жизни и повысить качество жизни пациентов. В основе данного комплексного подхода могут лежать клинко-фармакологические технологии персонализированной медицины, а именно: 1) фармакокинетические биомаркеры (фармакокинетический лекарственный мониторинг по уровням равновесных концентраций лекарственных средств в плазме крови, оценке активности фермента биотрансформации изучаемых лекарств — *CYP3A4*, по отношению концентраций их эндогенных или экзогенных субстратов к метаболитам в плазме крови); 2) фармакогенетические биомаркеры — гены *CYP3A4*, *ABCB1 (MDR1)*, *ABCG2*, *SLC22A1*, определяемые методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RT-PCR) путём оценки концентраций данных препаратов в плазме крови человека. С целью эффективной имплементации в практическое здравоохранение разработанного комплексного подхода существует реальная возможность разработки компьютеризированной системы поддержки принятия решений (в виде мобильного приложения), позволяющей прогнозировать и генерировать персонализированные рекомендации по оптимизации терапии таргетными препаратами.

Литература

1. O'Brien S., Guilhot F., Larson R., et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348(11):994-1004.
2. O'Brien S.G., Guilhot F., Goldman J., et al. International randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up: Sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib (IM). *Blood* 112:76, 2008 (abstr 186).
3. Baccarani M., Saglio G., Goldman J., et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 108:1809-1820, 2006
4. Baccarani M., Rosti G., Castagnetti F., et al. A comparison of imatinib 400 mg and 800 mg daily in the first-line treatment of patients with high risk, Philadelphia-positive, chronic myeloid leukaemia: An European LeukemiaNet Study. *Blood* 113:44974504, 2009.
5. Виноградова О.Ю. Клиническая эволюция хронического миелолейкоза в процессе лечения ингибиторами тирозинкиназ // О.Ю. Виноградова // Автореф. дис. на соиск. Уч. Ст. д. м.н., М, 2011, 45с.
6. Hochhaus A. Cytogenetic and molecular mechanisms of resistance to imatinib // *Semin. Hematol.* 2003. — V.40, № 2, Suppl 2. — P.69-79.
7. Овсянникова Е.Г., Ибраилова З.М., Залякова Л.В., Попов Е.А. Аллельный полиморфизм гена HLA-DRB1 при хроническом миелолейкозе // *Фундаментальные исследования.* — 2011. — № 10 (часть 3). — с. 538-541; URL: www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=7981480.
8. Wu J., Meng F., Kong L.Y., et al. Association between imatinib-resistant BCR-ABL mutation-negative leukemia and persistent activation of LYN kinase // *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:926—939.
9. Bixby D., Talpaz M. Mechanisms of resistance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia and recent therapeutic strategies to overcome resistance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:461-76. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.461. Review.
10. Cortes J.E., Talpaz M., Giles F., et al. *Blood.* -2003.-Vol.101.-P.3794-3800.
11. O'Dwyer M.E., Mauro M.J., Blasdel C., Farnsworth M., Kurilik G., Hsieh Y.C., Mori M., Druker B.J. Clonal evolution and lack of cytogenetic response are adverse prognostic factors for hematologic relapse of chronic phase CML patients treated with imatinibmesylate. *Blood.* 2004 Jan 15;103(2):451-5. Epub 2003 Sep 25.
12. Widmer N., Decosterd L.A., Csajka C. et al. Population pharmacokinetics of imatinib and the role of alpha-acid glycoprotein // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2006 — V. 62, №1 — P. 97-112.
13. Куцев С.И., Оксенюк О.С. и др. Лекарственный мониторинг терапии хронического миелолейкоза иматинибом // *Клиническая онкогематология*, Т.3; № 1; январь-март, 2010, с. 1-9.
14. Sawyers C. Targeted cancer therapy. *Nature* 2004;432:294—7
15. Cortes J.E., Egorin M.J., Guilhot F., Molimard M., Mahon F.X. Pharmacokinetic/pharmacodynamic correlation and blood-level testing in imatinib therapy for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009;23:1537—44.
16. Peng B., Hayes M., Resta D., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial with chronic myeloid leukemia patients. *J Clin Oncol* 2004;22:935—42.
17. Picard S., Titier K., Etienne G., et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;109:3496—9.
18. Larson R.A., Druker B.J., Guilhot F., et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood* 2008;111:4022—8.
19. Marin D., Bazeos A., Mahon F.X., et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 2010;28:2381—8.
20. Li-Wan-Po A., Farndon P., Craddock C., Griffiths M. Integrating pharmacogenetics and therapeutic drug monitoring: optimal dosing of imatinib as a case-example. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:369—74.
21. Ishikawa Y., Kiyoi H., Watanabe K., et al. Trough plasma concentration of imatinib reflects BCR-ABL kinase inhibitory activity and clinical response in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a report from the BINGO study. *Cancer Sci* 2010;101:2186—92.
22. Awidi A., Ayed A.O., Bsoul N., et al. Relationship of serum imatinib trough level and response in CML patients: long term follow-up. *Leukemia Res* 2010;34:1573—5.
23. Larson R.A., Yin O.Q., Hauchhaus A., et al. Population pharmacokinetic and exposure-response analysis of nilotinib in patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:723—33.
24. Giles F.J., Yin O.Q., Sallas W.M., et al. Nilotinib population pharmacokinetics and exposure-response analysis in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:813—23.
25. Wang X., Hochhaus A., et al. Dasatinib pharmacokinetics and exposure-response (E-R): relationship to safety and efficacy in patients (pts) with chronic myeloid leukemia (CML). *J Clin Oncol* 2008;26(15_Suppl.):3590.
26. Hsyu P.H., Mould D.R., Upton R.N., Amantea M. Pharmacokinetic—pharmacodynamic relationship of bosutinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:209—18.
27. McDermott U., Settleman J. Personalized cancer therapy with selective kinase inhibitors: an emerging paradigm in medical oncology. *J Clin Oncol* 2009;27:5650—9.

Фармакогенетика при лечении глаукомы: настоящее и будущее

Сычёв Д.А.¹, Рожков А.В.², Алексеев И.Б.¹

¹ — ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»
Минздрава России, г. Москва

² — ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Резюме. Сегодня фармакогенетика нашла применение во многих медицинских специальностях. В настоящее время фармакогенетическое тестирование не получило широкого распространения в офтальмологии, хотя было проведено множество исследований, которые касаются лечения такого распространённого заболевания как глаукома. В них исследователи ставили перед собой задачу изучить риск развития нежелательных побочных реакций, в зависимости от генотипа пациента. Также их интересовала эффективность проводимого лечения и её ассоциация с генами-кандидатами, такими как CYP2D6, фермент ответственный за метаболизм тимолола, который широко применяется при лечении глаукомы. Особого внимания заслуживают полиморфизмы генов рецепторов β_1 и β_2 , оказывающих влияние на уровень снижения внутриглазного давления. Было затронуто достаточно новое направление в фармакогенетике — это фармакогенетические аспекты лечения аналогами простагландинов. В будущем подобные исследования могут способствовать повышению безопасности и эффективности лечения.

Ключевые слова: фармакогенетика, глаукома, персонализированная медицина

Pharmacogenetics for glaucoma: present and future

Sychev D.A.¹, Rozhkov A.V.², Alekseev I. B.¹

¹ — Russian Medical Academy of Postgraduate Education

² — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Abstract. Today pharmacogenetics has been applied in many medical specialties. At the present time pharmacogenetic testing is not widely used in ophthalmology, although there have been many studies that relate to the treatment of common diseases such as glaucoma. The researchers set themselves the task to assess the risk of adverse side reactions, depending on the genotype of the patient. They were also interested in the efficacy of the treatment and its association with candidate genes, such as CYP2D6, an enzyme responsible for the metabolism of timolol, which is widely used in the treatment of glaucoma. A particular interest is gene polymorphisms of β_1 and β_2 receptors, affecting the level of reduction of intraocular pressure. It was mentioned a relatively new trend in pharmacogenetics — a pharmacogenetic aspects of the treatment of prostaglandin analogues. In the future such studies may contribute to improve the safety and efficacy of treatment.

Keywords: pharmacogenetics, glaucoma, personalised medicine

Автор, ответственный за переписку:

Рожков Александр Владимирович — студент 5 курса Центра инновационных образовательных программ «Медицина будущего» ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет» имени И.М. Сеченова Минздрава России. e-mail: rozkovsaha@mail.ru

Фармакогенетика при глаукоме

Индивидуальная чувствительность к лекарственным препаратам и к их побочным эффектам хорошо известна врачам разных специальностей. При лечении лекарственными препаратами всегда встаёт вопрос об их эффективности и безопасности. В настоящее время достаточно мало биохимических маркеров для предсказания того,

какая из групп пациентов будет восприимчива к лечению, а какая нет. Существует большое количество системных и местных препаратов, которые могут вызывать побочные реакции при лечении глазных заболеваний [1, 2]. К примеру, хорошо известно, что внутриглазное или местное применение глюкокортикоидов может привести к развитию открытоугольной глаукомы [3]. Врачу необходимо знать, какой из препаратов подойдёт лучше для

данного пациента. Раньше это было невозможно, однако в настоящее время, вследствие успехов в фармакогенетике и фармакогеномике, врачи могут получить возможность лечить пациентов более эффективно и безопасно, используя данные о генотипе каждого больного.

Фармакогенетика — это наука, изучающая роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на лекарственные средства (ЛС). Фармакогенетика возникла на стыке фармакологии и генетики. Фармакокинетические и фармакодинамические процессы, протекающие с участием различных белков организма человека (ферментов, ионных каналов, молекул — переносчиков, рецепторов и т.д.), находятся под генетическим контролем.

Различные наследуемые изменения (мутации) в генах, кодирующих эти белки, могут отражаться на процессах фармакокинетики и (или) фармакодинамики лекарственных средств, в результате чего изменяется и фармакологический ответ. Такие мутации, передаваясь из поколения в поколение, распространяются в популяции (и в этом случае называются полиморфизмами, иногда — полиморфными маркерами). Само же явление, когда в популяции существуют различные аллельные варианты одного и того же гена, носит название генетического полиморфизма [4].

В настоящее время исследователям удалось определить клиническую значимость определенного полиморфизма, установив ассоциацию носительства одного из его аллельных вариантов с каким-либо фенотипическим признаком. Полиморфизм генов может быть причиной различий фармакологического ответа организма на ЛС.

В последние три десятилетия, благодаря разработке методов ПЦР, появилась возможность диагностики полиморфизмов у пациентов (подобный метод получил название генотипирование). Генотипирование позволяет прогнозировать фармакологический ответ на ЛС, и его применение способствует повышению эффективности и безопасности фармакотерапии, так как пациенты носители определенных аллелей нуждаются в коррекции лечения (в изменении дозы, кратности и пути введения, в замене ЛС). Успехи генетической диагностики способствовали развитию нового научно-практического направления — персонализированной медицины, с помощью которой подбор лекарственных препаратов и их дозировок будет строго индивидуальным согласно генотипу пациента [4].

Наиболее эффективный метод лечения глаукомы — это снижение внутриглазного давления (ВГД). С этой целью в основном применяются различные группы препаратов или их комбинации: аналоги простагландинов F2 α , бета-блокаторы, альфа-агонисты, холинергические препараты и блокаторы карбоангидразы. Однако фармакологический ответ среди пациентов широко варьируется, что проявляется уровнем снижения ВГД, данное явление может быть объяснено генетической неоднородностью пациентов. Гены-кандидаты при глаукоме включают рецепторы, а также гены, кодирующие ферменты, участвующие

в метаболизме и активации ЛС. В настоящее время, были проведены фармакогенетические исследования для двух главных групп препаратов: бета-блокаторов и аналогов простагландинов.

Бета-блокаторы

1. Влияние полиморфизма гена CYP2D6

Гипотензивный эффект бета-адреноблокаторов связан со снижением продукции внутриглазной жидкости цилиарным телом. Данный эффект реализуется через β_1 - и β_2 - адренорецепторы [5]. Бета-адреноблокаторы, используемые в офтальмологической практике, включают неселективные, такие как тимолол, и β_1 - селективные препараты, бетаксолол. Неселективные бета-адреноблокаторы имеют достоверно большую эффективность, по сравнению с β_1 - селективными препаратами [6].

При применении местных бета-адреноблокаторов, часть препарата всасывается в системный кровоток и может вызвать ряд нежелательных эффектов. *Nicole T. и соавторы* опубликовали данные, согласно которым применение тимолола может вызвать брадикардию, которая может привести к госпитализации и лечению пациента. Наибольшее число госпитализаций наблюдается через 30 дней после назначения препарата [7]. Важно знать, что одна капля 0,5% раствора тимолола при закапывании в оба глаза эквивалентна 10 мг. принятым перорально [8, 9]. Исследования и клинические наблюдения показывают, что существует различие в чувствительности к терапии тимололом, которое не только проявляется уровнем снижения ВГД, но и частотой нежелательных побочных эффектов, таких как брадикардия и бронхоспазм, угрожающих жизни пациента [10]. Биодоступность при закапывании тимолола можно сравнить с его внутривенным введением, из-за отсутствия эффекта первого прохождения через печень. *Juha-Matti Korte и соавт.* установили опытным путем, что при инсталляции 0,5% раствора тимолола в конъюнктивальную полость, биодоступность равна 78%. При оральном же применении биодоступность равняется 60% [11]. *Nieminen T. и соавт.* установили, что частота сердечных сокращений достоверно коррелирует с концентрацией тимолола в крови.

Концентрация тимолола крови зависит от скорости его метаболизма в печени. Тимолол на 80% метаболизируется изоферментом цитохрома P 450 CYP2D6, локализованным в печени [12]. Ферментативная активность данного фермента зависит от генетических особенностей пациента, а если говорить точнее, от полиморфизмов гена CYP2D6. Согласно ферментативной активности людей можно разделить на четыре группы (фенотипа): «медленные», «средние», «быстрые» и «ультрабыстрые» метаболизаторы. Для лиц со сниженной активностью CYP2D6 требуется подбор индивидуальных, более низких доз препаратов, так как применение стандартной дозировки может приводить к избыточному накоплению препарата в организме и развитию побочных явлений [4].

Yang Y. и соавт. в своём исследовании предположили, что чувствительность к тимололу может зависеть от полиморфизма *rs16947* гена *CYP2D6*. Этими исследователями было доказано, что люди с генотипом *CC* по аллелю гена *CYP2D6*, которые являются «быстрыми» метаболизаторами, имели достоверно более низкую вероятность развития тимолол-индуцированной брадикардии, по сравнению с пациентами, имевшими генотип *TT*. Также было установлено, что пациенты с генотипом *TT*, «медленные метаболизаторы», демонстрировали низкую чувствительность к тимололу, что проявлялось в плохом снижении ВГД [10]. Данная группа исследователей в 2010 году провела повторное исследование, в котором было подтверждено их предыдущее заключение [13]. Nieminen и соавт. опубликовали результаты своего исследования, где было отмечено, что после применения капель наиболее высокие концентрации тимолола в плазме, наблюдаются у «медленных» метаболизаторов по *CYP2D6* [14]. Они сделали вывод, что медленные метаболизаторы имеют повышенный риск развития побочных реакций, таких как развитие брадикардии. Данные исследования подтверждают, что «медленные» метаболизаторы по ферменту *CYP2D6* больше подтверждены к развитию побочных реакций при применении тимолола.

2. Влияние полиморфизмов генов β_1 - и β_2 -рецепторов

Была замечена широкая вариабельность фармакологического ответа пациентов, при применении бета-адреноблокаторов, при лечении гипертонической болезни, что способствовало началу исследований для изучения фармакологического ответа пациентов с глаукомой, при применении бета-блокаторов. Для понимания вариабельности ответа на данную группу препаратов, необходимо знать, полиморфизмы адренорецепторов β_1 и β_2 , которые могут быть ответственны за индивидуальные особенности восприимчивости пациентов к проводимому лечению.

Ген, кодирующий β_1 -адренорецептор содержит два хорошо известных однонуклеотидных полиморфизма [15]. Первый из них (*rs1801252*), характеризуется заменой 145-ого нуклеотида, при котором происходит замена аденина на гуанин (A→G), что приводит к изменению аминокислотной последовательности, серин заменяется глицином (Ser→Gly) в кодоне 49 [16]. Gly49 был найден у 14% европейцев и 14% афроамериканцев [17]. Второй из них (*rs1801253*), характеризуется заменой 165-ого нуклеотида, при котором происходит замена цитозина на гуанин (C→G), что приводит к изменению аминокислотной последовательности, аргинин заменяется глицином (Arg→Gly) в кодоне 389 [16]. Gly389 был найден у 42% афроамериканцев, но только у 27% европейцев [17].

В нерандомизированном клиническом исследовании было проведено испытание влияния бетаксолола на здоровых волонтерах. Они принимали препарат на протяжении 6 недель. Было установлено, что люди гомозиготные по кодону Arg389, достоверно имеют более высокий изначальный уровень ВГД и более восприимчивы к бетаксололу, что проявляется стабильным снижением

ВГД. Для кодона 49 не было выявлено статистически значимых различий. 19 больных с глаукомой и 18 здоровых волонтеров принимали участие в проспективном исследовании, в ходе которого было установлено, что у гомозигот Ser49 проявлялась брадикардия, низкое систолическое давление и высокое диастолическое давление, в отличие от индивидов с Gly49, при применении тимолола [14]. Inagaki Y. и соавт. провели исследование, в котором принимали участие 211 пациентов с открытоугольной глаукомой, 294 с нормотензивной глаукомой и 240 человек для контроля. Ими была выявлена ассоциация между нормотензивной глаукомой и полиморфизмом Arg389Gly [18]. Изучая ассоциацию, между данными полиморфизмами гена β_1 -адренорецептора и клинической эффективностью бетаксолола у 48 здоровых добровольцев, Swartz S. и соавт. выявили ассоциацию между Arg389 и повышенной восприимчивостью к бетаксололу, но не выявили влияние полиморфизма (*rs1801252*) на уровень снижения ВГД [19].

Ген, кодирующий β_2 -адренорецептор содержит четыре хорошо известных однонуклеотидных полиморфизма [20]. Первый из них, характеризуется заменой 47-ого нуклеотида, при котором происходит замена тимина на цитозин (T→C), что приводит к изменению аминокислотной последовательности, цистеин заменяется на аргинин в кодоне 19 [21]. Второй из них, характеризуется заменой 46-ого нуклеотида, при которой происходит замена гуанина на аденин (G→A), что приводит к изменению аминокислотной последовательности, глицин заменяется аргинином в кодоне 16. Третий из них, характеризуется заменой 79-ого нуклеотида, при которой происходит замена цитозина на гуанин (C→G), что приводит к изменению аминокислотной последовательности, глутамин заменяется на глутаминовую кислоту в кодоне 27. Четвертый из них, характеризуется заменой 491-ого нуклеотида, при которой происходит замена цитозина на тимин (C→T), что приводит к изменению аминокислотной последовательности, треонин заменяется изолейцином в кодоне 164 [22]. McCarty C.A. и соавт. провели исследование, в которое было включено 210 пациентов. Ими было установлено, что пациенты гомозиготные по Gln 27, при лечении местными бета-блокаторами имели достоверно лучший фармакологический ответ, который проявлялся снижением ВГД [23]. Однако, другие исследователи пришли к заключению, что нет ассоциаций между полиморфизмами гена β_2 -адренорецептора и клинической эффективностью проводимого лечения [24, 25]. Более того, Inagaki Y. и соавт. были опубликованы данные, согласно которым полиморфизм Arg389Gly гена β_1 -адренорецептора играет роль в патогенезе ПОУГ. Полиморфизмы гена β_2 -адренорецептора, такие как Gly16 и Gly27 играют роль в регуляции уровня внутриглазного давления [26]. Сегодня очевидно, что полиморфизмы β_1 и β_2 -адренорецепторов играют определенную роль в фармакологическом ответе пациентов с глаукомой. Требуются дальнейшие исследования для изучения влияния данных полиморфизмов на патогенез глаукомы и её эффективного лечения.

Фармакогенетика аналогов простагландинов

Латанопрост — аналог простагландина F2 α . Данный препарат широко используется для снижения ВГД и является препаратом первой линии при лечении ПОУГ. Механизм действия данного препарата реализуется путём увеличения увеосклерального оттока, через металлопротеазу -1, -2, -3, -9 и -17 в цилиарной мышце. Однако, известно, что есть пациенты не восприимчивые к латанопросту [27]. *Camras и соавт.* опубликовали данные, согласно которым частота невосприимчивости к латанопросту составляет 18%. В их наблюдениях это проявлялось снижением ВГД меньше чем на 15% от исходного уровня [28]. Аналог простагландина реализует своё действие через простагландиновый рецептор (ПР). Человеческий ПР состоит из трёх экзонов.

Аналоги простагландинов являются препаратами первой линии при ПОУГ [29]. Они реализуют свой гипотензивный эффект через F2 α рецептор. Следовательно, полиморфизмы в гене, который кодирует F2 α рецептор, могут быть ответственны за индивидуальную чувствительность к аналогам простагландинов. *Sakurai M. и соавт.* провели исследование, в котором участвовало 100 здоровых волонтеров, все они получали латанопрост. После 7 дней приёма, исследователями был оценен уровень снижения ВГД. В среднем ВГД снизилось на 18,1% от изначального уровня. У 19 испытуемых ВГД снизилось не более чем на 10% от исходного, они были отнесены к слабо-отвечающим на препарат. Было установлено, что два полиморфизма достоверно коррелируют с уровнем снижения ВГД. Один из них расположен в регионе промотора (*rs3753380*), второй — в интронной области [30].

В 2014 году *Sakurai M. и соавт.* опубликовали результаты своих исследований. Ими была установлена

корреляция между полиморфизмом *rs1293097* и уровнем снижения ВГД. По его же данным полиморфный маркер *rs3753380* ассоциирован с более низкой чувствительностью к латанопросту [31].

Из данного обзора видно, что полиморфизмы гена *CYP2D6* оказывают влияние на безопасность лечения тимололом. «Медленные» метаболизаторы, характеризуются повышенным риском развития нежелательных побочных реакций, таких как брадикардия, при применении тимолола, что должно учитываться при назначении тимолола или лекарств, его содержащих. По данным некоторых исследований, полиморфизмы генов, кодирующих β_1 и β_2 -адренорецепторы, могут влиять на величину гипотензивного эффекта при применении β -адреноблокаторов. Также есть свидетельства, что данные полиморфизмы влияют на регуляцию ВГД и патогенез глаукомы. В последнее время, изучается фармакогенетика аналогов простагландинов F2 α , однонуклеотидные полиморфизмы в гене, кодирующий F2 α рецептор, могут быть ответственны за индивидуальную чувствительность к аналогам простагландинов, что проявляется их гипотензивным эффектом.

При лечении глаукомы, для предотвращения атрофии зрительного нерва, очень важно достигнуть снижения ВГД. В настоящее время, подбор класса препаратов осуществляется по уровню снижения ВГД. При неэффективности одного препарата, назначается другой класс противоглаукоматозных препаратов. Иногда это может занимать длительное время, что приводит к прогрессированию заболевания. Продолжение изучения фармакогенетики антиглаукоматозных препаратов и введение фармакогенетического тестирования возможно позволит предсказывать наиболее безопасное и эффективное лечение для каждого пациента, в зависимости от его генетических особенностей.

Литература

1. Li J, Tripathi R.C., Tripathi B.J. Drug induced ocular disorders. Drug Saf 2008; 31:127 — 41.
2. Santaella R.M., Fraunfelder F.W. Ocular adverse effects associated with systemic medications: recognition and management. Drugs 2007; 67:75 — 93.
3. Razeghinejad M.R., Myers J.S., Katz L.J. Iatrogenic glaucoma secondary to medications. Am J Med 2011; 124: 20 — 5.
4. Кукес В.Г., Сычёв Д.А. «Клиническая фармакология»; Гэотар — Медиа; 2015.
5. Wax M.B., Molinoff P.B., Distribution and properties of beta — adrenergic receptors in human iris — ciliary body. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1987; 28(3):420 — 30.
6. Allen R.C., Hertzmark E., Walker A.M., Epstein D.L. A double — masked comparison of betaxolol vs. timolol in the treatment of open — angle glaucoma. Am J Ophthalmol 1986; 101:535 — 41.
7. Nicole L.P., Emmae N.R., Lisa M.K., Tuan A.N., Elizabeth E.R. Association between ophthalmic timolol and hospitalization for bradycardia. Journal of Ophthalmology. 2015
8. Affrime M.B., Lowenthal D.T., Tolbert J.A. et al., Dynamics and kinetics of ophthalmic timolol, Clinical Pharmacology and Therapeutics, vol. 27, no. 4, pp. 471 — 477, 1980.
9. Alvan G., Calissendorf B., Seideman P., Wildmark K., and Wildmark G., Absorption of ocular timolol, Clinical Pharmacokinetics, vol.5, no.1, pp. 95 — 100, 1980.
10. Yang, Y., Wu, K., Yuan, H., and Yu, M. Cytochrome oxidase 2D6 gene polymorphism in primary open — angle glaucoma with various effects to ophthalmic timolol. J.Ocul.Pharmacol.Ther. 25:163 — 171, 2009.
11. Juha — MattiKorte, Timo K. et al. Systemic bioavailability and cardiopulmonary effects of 0.5% timololeyedrops. Graefes Arch ClinExpOphthalmol 240: 430 — 435. 2002.
12. Marjo V, Miia T, Ari T, Jouko U et al. Timolol metabolism in human liver microsomes is mediated principally by CYP2D6. Drug metabolism and disposition. 35:1135 — 1141. 2007.

13. Yuan H., Yu M., Yang Y., Wu K., Lin X., Li J. Association of CYP2D6 Single — Nucleotide Polymorphism with Response to Ophthalmic Timolol in Primary Open — Angle Glaucoma — a pilot study. *J.Ocul.Pharmacol.Ther.* 26. 2010.
14. Nieminen T., Uusitalo H., Maenpää J., Turjanmaa V., Rane A., Lundgren S.R. et al. Polymorphisms of genes CYP2D6, ADRB1, and GNAS1 in pharmacokinetics and systemic effects of ophthalmic timolol. A pilot study. *Eur J Pharmacol* 2005; 61:811 — 9.
15. Maqbool A., Hall A.S., Ball S.G., Balmforth A.J. Common polymorphisms of β 1adrenoreceptor identification and rapid screening assays. *Lancet* 1999; 353: 897.
16. Levin M.C., Marullo S., Muntaner O., Andersson B., Magnusson Y. The myocardium — protective Gly49 variant of the beta 1 — adrenergic receptor exhibits constitutive activity and increased desensitization and down — regulation. *J BiolChem* 2002; 277:30429 — 35.
17. Moore J.D., Mason D.A., Green S.A., Hsu J., Liggett S.B. Racial differences in the frequencies of cardiac beta 1 — adrenergic receptor polymorphisms: analysis of c145A>G and c1165G>C. *Hum Mutat* 1999; 14:271.
18. Inagaki Y., Mashima Y., Fuse N., Funayama T., Ohtake Y., Yasuda N. et al. Polymorphism of beta — adrenergic receptors and susceptibility to open — angle glaucoma. *Mol Vis* 2006; 12:673 — 80.
19. Schwartz S.G., Puckett B.J., Allen R.C., et al. Beta — 1 adrenergic receptor polymorphisms and clinical efficacy of betaxolol hydrochloride in normal volunteers. *Ophthalmology*, 2005; 112: 2131 — 6.
20. Liggett S.B. Pharmacogenomics of beta — 1 and beta — 2 adrenergic receptors. *Pharmacology* 2000; 61:167 — 73.
21. Parola A.L., Kobilka B.K. The peptide product of a 5' leader cistron in the beta 2 adrenergic receptor mRNA inhibits receptor synthesis. *J BiolChem* 1994; 269:4497-505.
22. Green S.A., Cole G., Jacinto M., Innis M., Liggett S.B. A polymorphism of the human beta 2-adrenergic receptor within the fourth transmembrane domain alters ligand binding and functional properties of the receptor. *J Biol Chem*1993; 268:23116-21.
23. McCarty C.A., Burmester J.K., Mukesh B.N., Patchett R.B., Wilke R.A. Intraocular pressure response to topical beta-blockers associated with an ADRB2 single nucleotide polymorphism. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 959 — 63.
24. Fuchsjäger-Maryl G., Markovic O., Losert D., Lucas T., Wachek V., Müller M., Schmetterer L. Polymorphism of the beta-2 adrenoreceptor and IOP lowering potency of topical timolol in healthy subjects. *Mol Vis* 2005; 23:811-5.
25. McLaren N., Reed D.M., Musch D.C., Downs C.A., Higashi M.E., Santiago C. et al. Evaluation of the beta-2 adrenergic receptor gene as a candidate glaucoma gene in 2 ancestral populations. *Arch Ophthalmol* 2007;125:105-11.
26. Yoko I., Yukihiro M. et al. Polymorphisms of β -adrenergic receptors and susceptibility to open — angle glaucoma. *Molecular Vision*. 12: 673 — 80. 2006.
27. Scherer W.J. A retrospective review of non — responders to latanoprost. *J OculPharmacolTher* 2002; 18:287 — 91.
28. Camras C.B., Hedman K., US Latanoprost Study Group. Rate of response to latanoprost or timolol in patients with ocular hypertension or glaucoma. *J Glaucoma* 2003;12:466 — 9.
29. Мошкетова Л.К., Нестеров А.П., Егоров Е.А. Клинические рекомендации «Офтальмология». 2009
30. Sakurai M., Higashide T., Takahashi M., Sugiyama K. Association between genetic polymorphisms of the prostaglandin F2a receptor gene and response to latanoprost. *Ophthalmology* 2007; 114:1039-45.
31. Sakurai M., Higashide T., Takahashi M., et al. Association between genetic polymorphisms of the prostaglandin F2alpha receptor gene and response to latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2014; 98:469 — 473.

Фармакогенетика и клинические исследования: точки соприкосновения

Казаков Р.Е.¹, Бердникова Н.Г.^{2,3}, Сычёв Д.А.⁴

¹ — Федеральное государственное бюджетное учреждение Научный центр экспертизы средств медицинского применения Министерства здравоохранения РФ, г. Москва

² — ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

³ — ГБУЗ Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения, г. Москва

⁴ — Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия последиplomного образования Министерства здравоохранения РФ, г. Москва

Резюме. Фармакогенетика и клинические исследования на протяжении десятилетий развивались независимо. Однако в настоящее время становится очевидным, что для гарантии эффективного и безопасного лечения необходимо включение в клинические исследования генетического тестирования и привлечение знаний, накопленных в ходе фармакогенетических исследований. С помощью генетического тестирования можно на начальных этапах клинических исследований исключить из опытной группы добровольцев и/или пациентов, отличающихся по фармакокинетическим и фармакодинамическим показателям от средних показателей; на поздних фазах, наоборот, изучить эффективность и безопасность на выборках пациентов с генетически детерминированными отличиями от нормы.

Ключевые слова: фармакогенетика, генотипирование, генетические биомаркеры, однонуклеотидные полиморфизмы, клинические исследования

Pharmacogenetics and clinical studies: common ground

Kazakov R.E.¹, Berdnikova N.G.^{2,3}, Sychev D.A.⁴

¹ — Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation

² — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

³ — I.M. Davidovskiy City Clinical Hospital №23

⁴ — State Funded Educational Institution Russian Medical Academy of Postgraduate Education Studies of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract. Pharmacogenetics and clinical trials developed independently for decades. Nowadays it becomes apparent that genetic testing and the pharmacogenetic are necessary for the clinical studies to ensure effective and safe treatment. At the initial stages of clinical trials of the experimental groups we exclude volunteers and/or patients who have pharmacokinetic and pharmacodynamic differences by genetic testing. Conversely, later phases of clinical trials we to examine the efficacy and safety in the samples of patients with genetically determined differences from the norm.

Keywords: pharmacogenetics, pharmacogenomic testing, genomic biomarkers, single nucleotide polymorphism, clinical trials

Автор, ответственный за переписку:

Казаков Руслан Евгеньевич — к.б.н., начальник отдела Персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии Научного центра экспертизы средств медицинского применения Министерства здравоохранения РФ; тел.: +7 (926) 423-90-37; e-mail: rustic100@rambler.ru

Введение

Фармакогенетика рассматривает носительство определенных генетических полиморфизмов, ассоциированных с пониженной или, напротив, с повышенной активностью продуктов данных генов, участвующих в процессах фармакокинетики и фармакодинамики, в качестве одной из основных причин индивидуальных особенностей фармакологического ответа на приём лекарственных средств (ЛС). Основной задачей фармакогенетики длительное время был поиск генетических маркеров, позволяющих предсказывать последствия применения ЛС. Несмотря на сложность задачи (поскольку на фармакологический ответ влияет множество внешних и внутренних факторов, процессы адаптации организма к данным факторам во времени, взаимодействие ЛС друг с другом и с нутриентами и т.д.), были найдены десятки полиморфизмов, определение которых уже сейчас может применяться для оптимизации лечения [3, 6, 10, 14].

Наиболее показательный «классический» пример фармакогенетики в действии — подбор безопасной начальной дозы антикоагулянта варфарина [2, 16]. Собранные научные данные в сочетании с математическим аппаратом позволили создать алгоритм, в котором учитывается целый ряд признаков. Среди них и генетические полиморфизмы нескольких генов, по которым оценивается индивидуальный уровень фармакокинетики и фармакодинамики, и факторы, указывающие на статус организма, и учитывается возможное взаимодействие ЛС при их сочетанном назначении. Применение генетического тестирования позволяет практикующим врачам уменьшить число случаев развития тяжелых побочных явлений при приёме варфарина. Однако, к сожалению, вариабельность фармакологического ответа при приёме большинства ЛС обуславливается большим числом факторов, и создание работоспособного алгоритма контроля над фармакологическим ответом для многих препаратов пока невозможен, несмотря на большую потребность в индивидуализации лечения.

С момента возникновения представлений о генетической природе вариабельности лекарственного ответа и на протяжении нескольких последующих десятилетий система клинических исследований (КИ) ЛС и фармакогенетика развивались независимо друг от друга, не имея общих точек соприкосновения. Однако появление в последнее время ряда научных публикаций, а также разработка соответствующих рекомендаций и указаний, свидетельствует о начале взаимодействия. Возможно, что уже в скором времени ни одно КИ не сможет проводиться без привлечения генетической информации. Использование фармакогенетической информации при КИ может иметь большое распространение, поскольку разработки сложного алгоритма интерпретации данных, полученных при генетическом тестировании, здесь не требуется. Дело в том, что задачи персонализированной терапии отличаются от задач КИ: одно дело предсказать возможность развития побочных явлений или эффек-

тивность лечения у конкретного пациента, по многим параметрам отличающегося от других лиц, например, по предрасположенности к развитию определенных побочных явлений, и совсем другое подобрать выборку участников КИ, близкую по определенным генетическим свойствам.

Однако после подтверждения эффективности и безопасности исследуемого ЛС начинается этап более масштабных КИ с привлечением более широкого круга лиц. При этом возникает вопрос, будет ли препарат в той же степени проявлять свою активность и окажется ли он так же безопасным на генетически разнородной популяции пациентов. Для решения этой задачи понадобятся дополнительные исследования, которые являются ничем иным, как включение знаний и опыта фармакогенетики в КИ. На выходе такого исследования не обязательно должен появиться алгоритм учёта генетических факторов в назначении лечащего врача, но сам факт подобных исследований должен обеспечивать безопасность генетически разнородного населения. Это предполагает, что исследователи должны хорошо представлять себе метаболизм и действие исследуемого ЛС и знать, какие генетические факторы могут повлиять на фармакологический ответ.

Оценка генетических факторов при клинических исследованиях

Известно, что на стадии доклинических исследований генетике модельных животных отводится большая роль. Как правило, для этого используют генетически однородные инбредные линии, полученные путём многократных близкородственных скрещиваний. Разумеется, подтвердить эффективность нового препарата на людях в рамках II фазы КИ в условиях ограниченного числа добровольцев часто возможно только при тщательном отборе участников КИ. Не менее чем «внешние» показатели (возраст, рост, индекс массы тела и т.д.), важен отбор пациентов, обладающих сходным восприятием испытуемого препарата [1]. Включение генетических факторов в критерии отбора участников КИ позволит снизить уровень межиндивидуальной вариабельности фармакологического ответа, и появится возможность получить более ёмкую информацию об эффективности и безопасности ЛС на небольшой выборке [9].

Для каждого препарата «набор» определяемых генов будет зависеть от особенностей метаболизма, путей введения и механизма действия препарата, но круг полиморфизмов, в принципе, совпадает с перечнем генетических маркеров, для которых собрана доказательная база в рамках фармакогенетических исследований [1]. Среди них большое значение имеет полиморфизм генов изоферментов цитохрома P-450, УДФ-глюкуронозилтрансфераз, N-ацетилтрансферазы-2, некоторых метилтрансфераз, транспортеров ЛС (гликопротеин-P и др.) [1]. Следует также обратить внимание на гены кодирующие молекулы-мишени ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы),

белки, участвующие в определенных патологических процессах (факторы свертывания крови, аполипопротеины, гены системы HLA и т.д.), против которых направлено исследуемое ЛС [1]. Генетические анализы на современном уровне проводятся быстро и дают надежные результаты, действительные в течение всей жизни.

Известно, что фармакокинетические процессы более предсказуемы, чем фармакодинамические, поэтому в клинической практике чаще применяются фармакогенетические тесты, определяющие индивидуальный уровень именно фармакокинетики [9, 15]. Во-первых, её легко установить и/или проверить прямыми количественными измерениями. Во-вторых, изменения активности ферментов, как правило, схожим образом касаются ряда субстратов. Определение хорошо известных исследователям аллельных вариантов (например, *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *CYP2C19*17*, *CYP2D6*4* и др.) может применяться при изучении многих субстратов [1, 9, 15].

Напротив, фармакодинамические процессы менее предсказуемы, индивидуальны по отношению к определенным ЛС; особенности клинических эффектов их полиморфизмов более сложны и разнообразны, к тому же часто изменчивы во времени. Тем не менее, влияние полиморфизмов молекул-мишеней может быть очень значительными (например, зависимость варфарина от полиморфизма *VKORC1*), и их изучение необходимо [1, 2].

Генетическое тестирование можно дополнять и фармакокинетическими исследованиями, например, применяя фенотипирование, заключающееся в измерении метаболического отношения в крови при приёме маркерного субстрата.

Исследования генетических факторов приняты во многих странах. В США фармакогенетический подход регламентирован руководством «*Guidance for Industry: Clinical Pharmacogenomics: Premarket Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendation for Labeling*» FDA [9], в Евросоюзе приняты такие рекомендации как «*Reflection Paper on Pharmacogenomic Samples, Testing and Data Handling*» и др. [12, 13]. Опубликовано руководство в рамках конференций по гармонизации «*Guidance for Industry: E16 Biomarkers Related to Drug or Biotechnology Product Development: Context, Structure, and Format of Qualification Submissions*» [8].

В России в 2009 г. были изданы «Рекомендации для фармацевтических компаний по изучению биотрансформации и транспортёров новых лекарственных средств», в которых указывается на необходимость учёта генетических факторов [5]. Однако для активного взаимодействия фармакогенетического опыта и КИ этого, явно, недостаточно.

Взаимодействие фармакогенетических и клинических исследований в США и Европе

США обладает значительным опытом проведения фармакогенетических исследований и использования полученной информации. В Руководстве FDA приведены следующие цели их проведения в процессе КИ [9]:

- выявление причин значительных индивидуальных отклонений («выбросов») фармакокинетических процессов и определение межиндивидуальной изменчивости клинического ответа;
- исключение из клинических исследований участников с генетически обусловленными отклонениями протекания процессов фармакокинетики и фармакодинамики, влияющими на эффективность и безопасность применения ЛС;
- оценка потенциальных лекарственных взаимодействий;
- исследование молекулярных механизмов возможного отсутствия эффективности или развития нежелательных лекарственных реакций;
- разработка дизайна клинических исследований с целью проверки влияния полиморфизмов на фармакологический ответ в определенных подгруппах (т.е. использование в стратегии по «обогащению» популяции, согласно которой предлагается отбирать в исследование участников — носителей определенного генотипа).

Цель генетического тестирования при КИ различается в зависимости от стадии изучения нового препарата. На начальном этапе отбирают участников с наиболее распространенным генотипом (например, в исследования не включают пациентов, относящихся к «медленным» или «быстрым метаболизаторам»). В последние фазы КИ возможно включение участников со значительными генетически детерминированными отклонениями фармакологического ответа.

На I и II фазе КИ по генетическому признаку отбирают следующие группы участников КИ [9]:

- группы участников, которые должны получать более низкие или более высокие дозы изучаемого ЛС (что, как правило, обусловлено генетическими различиями абсорбции, распределения, выделения или обмена ЛС). Такие исследования помогают определить диапазон доз для последующих этапов КИ;
- группы участников, которые отвечают на терапию (этот подход получил распространение в онкологии);
- группы участников, которые имеют повышенный риск развития нежелательных лекарственных реакций (ЛС, которые их вызывают, нельзя допускать к применению, если побочные эффекты невозможно предсказать и/или предотвратить).

В руководящих документах Евросоюза также рассмотрен ряд принципиальных моментов, связанных с применением генетической диагностики [12, 13]. Предполагается, что фармакогенетические исследования необходимы для оценки фармакокинетики нового ЛС в том случае, если в основных путях метаболизма или в транспортировке фармакологически активных соединений ЛС и/или их активных либо токсичных метаболитов участвуют белки, активность которых зависит от гене-

тических полиморфизмов. То есть, разумеется, чтобы запланировать определение генетических полиморфизмов, исследователь должен хорошо представлять себе фармакокинетические и фармакодинамические процессы, в которых участвует новое ЛС. Если молекулярные механизмы недостаточно известны, тогда необходимо привлекать генетические подходы в том случае, если есть необъяснимая вариабельность фармакокинетических параметров. При этом не исключено, что может понадобиться поиск новых фармакогенетических факторов [13]. Постепенно, по мере снижения цены секвенирования, становится возможным секвенировать полиморфные участки, что может особенно пригодиться при поиске новых значимых полиморфизмов. Если выявлены необъяснимые изменения фармакокинетики, образцы биологического материала, содержащего ДНК, собирают и хранят для дальнейшей работы.

В документах Евросоюза определено, что если генотип прогнозируемо чётко влияет на показатели фармакокинетики, эффективности и/или безопасности, то привлечение генетической информации должно осуществляться на всех фазах КИ [12, 13]. В таком случае собранная обширная информация может стать основой для разработки фармакогенетических рекомендаций. Предполагается, что вся необходимая фармакогенетическая информация должна быть собрана к концу III фазы КИ. По результатам исследования должна быть дана оценка клинических последствий генетических различий с применением статистических данных.

Учёт генетических факторов в клинических исследованиях: Российский опыт

В Российской Федерации проводится большое количество международных КИ, в том числе с забором генетического материала и проведением фармакогенетического тестирования. Однако анализ фармакогенетической информации носит вторичный характер, генотипирование проводится на добровольной основе, и участники КИ могут от него отказаться, при этом оставаясь включенными в работу. В отечественных КИ на начальных стадиях, как правило, генетическая информация не учитывается, «обогащения» участников не производится, а фармакогенетические исследования осуществляются обычно в поздние фазы КИ, что пока характерно и для общемировой практики.

В 2009 г. в России были опубликованы «Рекомендации для фармацевтических компаний по изучению биотрансформации и транспортеров новых лекарственных средств: дизайн исследований, анализ данных и внесение информации в инструкции по применению». В рекомендациях по поводу привлечения генетической информации указано только следующее: «Определение у участников исследования *in vivo* генетических полиморфизмов ферментов, участвующих в биотрансформации, желательно при исследовании изоферментов цитохрома Р 450 *CYP2D6*, *CYP2C19* и *CYP2C9*» [5].

В вышедшей примерно в то же время брошюре «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания» предлагается проведение генотипирования в том случае, если известно, что исследуемое ЛС подвергается биотрансформации, контролируемой генетически полиморфными изоферментами цитохрома Р 450 (*CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*), с целью исключения участия в исследовании лиц с генотипами «медленного» и «быстрого» метаболизма [4].

В обеих отечественных работах, носящих рекомендательный характер, лишь привлекается внимание к проблеме, однако подробные детали взаимодействия фармакогенетических и клинических исследований отсутствуют. Не описаны также стратегии, которые можно применять в КИ на основании генетического тестирования.

Однако, КИ, опорным пунктом которых является фармакогенетическое тестирование, несомненно, представляют не только научный интерес, но и практическую пользу. Хорошей иллюстрацией этого является мультицентровое клиническое исследование III фазы, целью которого являлось изучение эффективности тиотропия бромид в качестве альтернативы длительно действующим бета2-агонистам у пациентов с бронхиальной астмой, гомозиготных по 16Arg/Arg гена *ADRB2* [7]. В основу этого исследования была положена концепция о том, что замена одной из аминокислот (Arg16Gly) в структуре бета2-адренорецептора обуславливают более тяжёлое течение заболевания, приводит к снижению терапевтического ответа и ускорению процессов десенситизации рецепторов при назначении бета2-агонистов. Именно поэтому у таких пациентов применение М-холинолитиков может внести дополнительный вклад в достижение контроля над симптомами бронхиальной астмы. Целью исследования являлось сравнение эффективности и безопасности тиотропия бромид с салметеролом и плацебо у пациентов со среднетяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы с генотипом 16Arg/Arg *ADRB2*. Было скринировано 4 225 пациентов с бронхиальной астмой, у которых был взят буккальный соскоб для проведения генотипирования. 715 (16,9%) пациентов с бронхиальной астмой являлись гомозиготами 16Arg/Arg гена *ADRB2*, из них 388 пациента были рандомизированы на 3 группы: принимающих тиотропия бромид 5 мкг, принимающих салметерол 50 мкг 2 раза в сутки через дозированный аэрозольный ингалятор в сравнении и группа плацебо. Все пациенты продолжали использовать ингаляционные глюкокортикоиды. Длительность исследования составила 16 недель. Было показано, что тиотропия бромид, как и салметерол, значительно улучшают функцию лёгких по сравнению с плацебо у пациентов с персистирующей бронхиальной астмой, не контролируемой ингаляционными глюкокортикоидами, и имеющим гомозиготный генотип 16Arg/Arg гена *ADRB2*. Было также показано, что генетически обусловленная вариабельность действия не сильно отражается на эффективности и безопасности лечения, что и требуется от фармакогенетической составляющей КИ [7].

Стратегии привлечения генетической информации в клинические исследования

При проведении фармакогенетических исследований в рамках КИ возможно применение ряда стратегий: дизайн КИ основанный на генетическом тестировании, стратегия «обогащение» популяции участников КИ, дизайн с рандомизацией всех подгрупп [11].

Дизайн КИ основанный на генетическом тестировании предполагает рандомизацию участников КИ на две группы, в одной из которых лечение корректируется на основании генетического тестирования, тогда как во второй группе применяется лечение без учёта генетических факторов. Такой подход позволяет оценить влияние полиморфизма генов на клинический ответ и сделать вывод о том, нуждается ли данное ЛС в особых рекомендациях, сообразно с генотипом пациента [11]. Если необходимости в учёте генетических факторов в процессе лечения нет, то это очень хороший результат для данного ЛС, поскольку препарат можно применять, не оглядываясь на генетический статус больного. Если же генетические факторы сильно влияют на эффективность и безопасность, то, возможно, необходимо внесение фармакогенетической информации в инструкцию по данному ЛС.

Стратегия «обогащения» популяции участников КИ позволяет на относительно небольшой группе пациентов продемонстрировать эффективность ЛС, «выключив» генетическое разнообразие [11]. Такой подход может применяться почти на всём протяжении КИ, с I по III фазу. Сначала отбирают преимущественно гомозиготных носителей дикого типа, обладателей наиболее распространенного генотипа. Это не всегда возможно, но во всяком случае следует избегать носительства полиморфизмов, ассоциированных с измененным состоянием функционирования белковых продуктов соответствующих генов. На поздних этапах КИ стратегию «обогащения» можно использовать для отбора участников КИ, наоборот, имеющих генетически детерминированные отклонения процессов фармакокинетики и/или фармакодинамики изучаемого ЛС, и на таких выборках можно отрабатывать дозирование ЛС для определенных индивидуумов в зависимости от их генотипа.

Дизайн клинических исследований, включающий стратегию «обогащения» популяции участников, предполагает следующие этапы [11]:

1. проводится первоначальное тестирование по планируемому генетическому полиморфизмам;
2. в исследование принимаются только участники с определенным генотипом;
3. проводится рандомизация участников, принятых в исследование на основании генотипов с выделением опытной и контрольной групп;
4. проводятся КИ в опытной группе.

Применение тестирования фармакогенетических маркеров для «спасения» лекарственных средств

Иногда знания, полученные в ходе фармакогенетических исследований, применяются для «спасения» ЛС, ранее забракованных в ходе КИ. Так, на III фазе КИ перорального антикоагулянта ксимелагатрана, являющегося сильным конкурентным обратимым прямым ингибитором альфа-тромбина, конвертирующего превращение фибриногена в фибрин, были обнаружены явления гепатотоксичности иммунологической природы. Вследствие этого, III фазу КИ препарат не прошёл и не был зарегистрирован. Однако дальнейшие фармакогенетические исследования позволили установить, что гепатотоксичность ксимелагатрана связана с генетическими особенностями пациентов, в частности, с полиморфизмом генов одного из компонентов главного комплекса гистосовместимости. Таким образом, сам препарат может применяться, если исключить его назначение для определенных когорт пациентов или скорректировать их лечение согласно индивидуальным генетическим особенностям.

Заключение

По мере расширения области знаний, связанных с генетическим полиморфизмом человека мы порой получаем массивы достаточно противоречивой информации, применять которую на практике в настоящее время достаточно сложно [3, 17]. Алгоритмов для использования фармакогенетических знаний при лечении относительно немного, хотя их число постоянно увеличивается. В то же время отсутствие (или наличие) у ЛС явной вариативности фармакологического ответа, ассоциированного с генетическим полиморфизмом, представляет собой самостоятельное ценное знание, которое необходимо установить к окончанию КИ.

С помощью фармакогенетического тестирования можно на начальных этапах клинических исследований исключить из опытной группы добровольцев и/или пациентов, в значительной степени отличающихся по фармакокинетическим и фармакодинамическим показателям от среднестатистического уровня, характерного для данной целевой группы. На поздних фазах КИ, наоборот, возможно включение в опытные группы пациентов именно с генетически обусловленными «отклонениями» показателей метаболизма, транспорта активных компонентов препарата и/или активных метаболитов, изменениями должного фармакодинамического эффекта. КИ с привлечением фармакогенетических знаний могут иметь различный дизайн, и эти работы позволяют расширить понятия эффективности и безопасности изучаемого ЛС, в ряде случаев внести полученную информацию в инструкцию по применению ЛС. Фармакогенетика и КИ ЛС могут развиваться в тесном сотрудничестве, взаимно обогащая друг друга.

Литература

1. Клиническая фармакогенетика / под общ. ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 248 с.
2. Кох Н.В., Цветовская Г.А., Новикова Я.В. и др. Вклад генетических маркеров в изменение терапевтической дозировки варфарина. // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина — 2011. — Т. 9. Выпуск 4.
3. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
4. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания. М.: 2008.
5. Рекомендации для фармацевтических компаний по изучению биотрансформации и транспортеров новых лекарственных средств: дизайн исследований, анализ данных и внесение информации в инструкции по применению. М.: 2009. // <http://www.regmed.ru/Content/Doc.aspx?id=26a9128c-ee32-4469-9c64-5c666339049e>.
6. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М.: МИА, 2004. — 303 с.
7. Bateman E.D., Kornmann O., Schmidt P., et al. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. J Allergy Clin Immunol. 2011 Aug;128(2):315-22. doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.004.
8. Guidance for Industry. E16 Biomarkers Related to Drug or Biotechnology Product Development: Context, Structure, and Format of Qualification Submissions. // file:///C:/Users/user/Desktop/%D0%9F%D0%B8%D1%82%D0%B5%D1%80/E16%20Biomarkers%20Related%20to.pdf.
9. Guidance for Industry Clinical Pharmacogenomics: Premarket Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm337169.pdf>.
10. Kindmark A., Jawaid A., Harbron C.G. et al. Genome-wide pharmacogenetic investigation of a hepatic adverse event without clinical signs of immunopathology suggests an underlying immune pathogenesis. // Pharmacogenomics J. — 2008. — Vol. 8. — N. 3. — P. 186—195.
11. Matsui S. Genomic Biomarkers for Personalized Medicine: Development and Validation in Clinical Studies // Computational and Mathematical Methods in Medicine — 2013;2013:865980. doi: 10.1155/2013/865980. Epub 2013 Apr 17.
12. Reflection Paper on Pharmacogenomic Samples, Testing and Data Handling. // http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003864.pdf.
13. Reflection Paper on the use of Pharmacogenetics in the Pharmacokinetic Evaluation of Medicinal Products. // http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003890.pdf.
14. Swen J.J., Huizinga T.W., Gelderblom H. et al. Translating Pharmacogenomics: Challenges on the Road to the Clinic. // PLoS Med. — 2007. — Vol. 4. — N. 8.
15. US Food and Drug Administration. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>. Accessed by 11.11.2014.
16. Wadelius M., Chen L.Y., Eriksson N. et al. Association of warfarin dose with genes involved in its action and metabolism. // Human Genetics. — 2006. — Vol. 121. — P. 260.
17. Weber W.W. Pharmacogenetics // Oxford: Oxford University Press, 1997.

Современный подход к персонализации дозирования варфарина: где и как можно сделать фармакогенетическое тестирование в России?

Сычёв Д.А.¹, Кутузова Л.С.², Васькова Л.Б.³

¹ — Кафедра клинической фармакологии и терапии РМАПО, г. Москва

² — Кафедра экономики фармации, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

³ — кафедра организации и экономики фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

Резюме. Цель: изучить российский рынок коммерческих лабораторий, проводящих фармакогенетическое тестирование для персонализации дозирования варфарина. Материалы и методы. После осуществления поиска в сети Интернет с помощью поисковой системы Google лабораторий и медицинских центров, предлагающих на коммерческой основе фармакогенетическое тестирование для персонализации дозирования варфарина, проведено анкетирование их информационных служб. Результаты были сопоставлены с данными ранее проведенного аналогичного исследования, проведенного в 2010 году (Герасимова К.В. и соавт.). Достоверность различий оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни. Результаты. По сравнению с 2010 годом, в России увеличилось количество коммерческих лабораторий, выполняющих фармакогенетическое тестирования для персонализации дозирования варфарина с 18 до 35. Отмечается снижение стоимости фармакогенетического тестирования с 6 018 [750; 14 000] до 2 395 руб. [560; 11 880] ($p < 0,05$). Также сократились сроки выполнения фармакогенетического тестирования с 18 [5; 30] до 9 [3; 24] дней ($p < 0,05$). Выводы. По сравнению с 2010 годом в России повысилась доступность выполнения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина в коммерческих лабораториях.

Ключевые слова: Анализ рынка; фармакогенетика; фармакогенетическое тестирование; варфарин; CYP2C9, VKORC1

Modern approach personalization warfarin dosing: Where and how you can make a pharmacogenetic testing in Russia?

Sychev D.A.¹, Kutuzova L.S.², Vas'kova L.B.²

¹ — Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics RMAPE, Moscow

² — Department of Economics of Pharmacy, Sechenov First MSMU, 119991, Moscow

³ — Department of Organization and Economy of Pharmacy, First MGSU named after I.M. Sechenov, Moscow

Abstract. Objective: To explore the Russian market commercial laboratories conducting pharmacogenetic testing for warfarin dosing personalization. Materials and methods. After the search the Internet using the Google search engine systems of laboratories and medical centers offering commercial pharmacogenetic testing for warfarin dosing personalization, conducted a survey of their information services. The results. Were compared with data from previously conducted a similar study conducted in 2010 (Gerasimova K. et al.). Significant differences were assessed using the Mann-Whitney test. Results. Compared with 2010, the number of commercial laboratories, performing pharmacogenetic testing for warfarin dosing increased personalization in Russia from 18 to 35. There is decrease in the cost of pharmacogenetic testing 6 018 [750; 14 000] to 2 395 rubles. [560; 11 880] ($p < 0.05$). Also, reduce the period of pharmacogenetic test with 18 [5; 30] to 9 [3; 24] days ($p < 0.05$). Conclusions. Compared with 2010, Russia increased availability perform pharmacogenetic testing for warfarin dosing personalization in commercial laboratories.

Keywords: Market analysis; pharmacogenetics; pharmacogenetic testing; warfarin; CYP2C9, VKORC1

Автор, ответственный за переписку:

Сычёв Дмитрий Алексеевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России; e-mail: dimasychev@mail.ru

Известно, что носительство аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* и генотип *AA* по полиморфному маркеру *G3673A* ассоциируются с низкими подобранными дозами варфарина, нестабильностью антикоагулянтного эффекта, более частыми кровотечениями при его применении [1]. Для российской популяции пациентов наиболее оптимальным алгоритмом дозирования варфарина на основе результатов фармакогенетического тестирования является формула *Gage F.B.* [2]. Выбор начальной дозы варфарина в соответствии с результатами фармакогенетического тестирования может быть рассчитана с помощью on-line-калькулятора (<http://www.warfarindosin.org>): рассчитывается индивидуальная начальная доза варфарина, далее доза препарата подбирается по МНО в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Результаты фармакогенетического тестирования по *CYP2C9* и *VKORC1* может прогнозировать диапазон колебания поддерживающей суточной дозы варфарина [3]. Есть данные, что использование фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина может снизить риск кровотечений, а также ускорить время подбора дозы препарата [4, 5]. В ряде случаев результаты фармакогенетического тестирования может являться основанием для альтернативных препаратов- «новых» пероральных антикоагулянтов ингибиторов *IIa* (дабигатран) или *Xa* фактора (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан), не требующие коагулологического контроля и подбора дозы [6]. Фармакогенетическое тестирование для персонализации дозирования варфарина особенно показано у пациентов с высоким риском развития кровотечений [7]. В проанализированных перечнях медицинских услуг и тарифов системы ОМС по г.Москва за 2010-2014 г. оплата проведения фармакогенетического тестирования не предусмотрена, что не позволяет в данном субъекте его оплачивать из средств ОМС. Однако, в настоящее время появилась возможность проведения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина в условиях коммерческих лабораторий, однако доступность данной технологии может ограничиваться стоимостью, сроками проведения, адекватностью заключений [8], а эти характеристики изменяются во времени.

Цель исследования: изучить российский рынок коммерческих лабораторий, проводящих фармакогенетическое тестирование для персонализации дозирования варфарина.

Материалы и методы

Осуществлялся поиск в сети Интернет с помощью поисковой системы Google (по состоянию на 10.03.14) лабораторий и медицинских центров, предлагающих на коммерческой основе фармакогенетическое тестирование больным для выявления индивидуальной чувствительности к варфарину. При этом использовались ключевые слова: «варфарин», «фармакогенетика», «фар-

макогенетическое тестирование», «*CYP2C9*», «*VKORC1*». Оценивались характеристики фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина, которое предлагалось лабораториями, исходя из информации на официальных сайтах лабораторий и телефонного интервьюирования их справочных служб по специальной разработанной анкете, которая включала следующие вопросы:

1. Проводится ли в лаборатории фармакогенетический тест для выявления у пациентов полиморфизмов генов *CYP2C9* и *VKORC1*?
2. Какова его стоимость?
3. Длительность выполнения?
4. Какой тип заключения выдается лабораторией?
5. Клиническая интерпретация с рекомендациями (бесплатно или за отдельную плату)?
6. Какие еще виды фармакогенетических тестов возможно провести в данной лаборатории?

Полученные данные сравнивались с результатами аналогичного исследования *Герасимовой К.В. и соавт.*, выполненном в 2010 году [8]. Для оценки различий был применен непараметрический критерий Манна-Уитни.

Результаты

В результате поиска в Интернете было найдено 35 коммерческих лабораторий, выполняющих фармакогенетические тесты для выявления индивидуальной чувствительности к варфарину, из них 15 (43%) в Москве, 2 (6%) в Новосибирске и Екатеринбурге, по 1 в Ростове-на-Дону, Краснодаре, Казани, Уфе, Ярославле, Тюмени, Орле, Пушкино, Челябинске, Курске, Искитиме, Владивостоке, Волоколамске; две сети независимых лабораторий: «ИНВИТРО», имеющая представительства в различных городах на территории Российской Федерации и «БИО-ТЕСТ» имеющая представительства в Ставропольском крае (табл. 1). Наш анализ показал, что в 13 лабораториях (37,2%) из 35 проводятся и другие фармакогенетические исследования. Такие как:

- выявление генетически детерминированной чувствительности к клопидогрелу (определение полиморфизма гена *CYP2C19* (аллельный вариант *CYP2C19*2*)) — выполняется только в 6 лабораториях;
- выявление генетической предрасположенности к статин-индуцированной миопатии (определение аллельного варианта *SLCO1B1*5*) — выполняется в 4 лабораториях;
- выявление генетической предрасположенности к развитию гиперчувствительности при к абакавиру (определение полиморфного маркера *HLA-B*5701*) — выполняется в 2 лабораториях;
- выявление генетической предрасположенности к развитию побочных реакций при применении трициклических антидепрессантов (определение «медленных» аллельных вариантов гена *CYP2D6*) — выполняется в 3 лабораториях;

- выявление генетически детерминированной чувствительности к препаратам пигелированного интерферона и ривабаирину (определение полиморфизма гена *IL28*) — проводится в 2 лабораториях;
- определение генетически детерминированной чувствительности к антагонистам ангиотензиновых рецепторов (лозартан), противотуберкулезным препаратам (изониазид и др.), антиаритмическим препаратам (прокаинамид), ингибиторам протонного насоса, НПВС (пироксикам), противоопухолевым препаратам (метатрексат, 5-фторурацил) в таком объеме выполняется в 5 лабораториях.

Помимо выше указанных тестов, в Новосибирской области выполняется определение генетически детерминированной устойчивости к препаратам таргетной противоопухолевой терапии (чувствительности к герцептину), определение резистентности к препаратам гефетиниб, эрлотиниб для лечения немелкоклеточного рака легкого (исследование опухолевых тканей). Сеть лабораторий «Биотест» Краснодарского края проводит определение чувствительности к сердечным гликозидам, макролидам и блокаторам медленных кальциевых каналов (БМКК) (полиморфный маркер С3435Т полиморфизмы гена *MDR1*). Следует отметить, что не для всех фармакогенетических тестов, предлагаемых коммерческими лабораториями, имеется регламентация использования в инструкциях по медицинскому применению лекарственных средств, каких-либо руководствах и рекомендациях.

Большим разнообразием отличается профиль организаций, на базе которых на коммерческой основе выполняется фармакогенетическое тестирование для персонализации дозирования варфарина. Так, фармакогенетическое тестирование можно выполнить:

- в медико-генетическом центре — в 5 субъектах РФ (г. Москва и Московская область, Ленинградская, Новосибирская области, Приморский край);
- только в платной независимой лаборатории — в 4 субъектах Федерации (г. Москва, Ленинградская, Новосибирская и Челябинская обл.);
- в городской больнице — в 1 субъекте (Ярославская область);
- в консультативно-диагностическом центре — в 8 субъектах (Ленинградская и Новосибирская обл. и др.);
- в научно-исследовательском учреждении (г. Москва: «Центр эндохирургии и литотрипсии (ЦЭЛТ)», «Российский научный центр хирургии (РНЦХ) им. академика Б.В. Петровского», «Центральный НИИ эпидемиологии», «Центр молекулярной диагно-

стики»). Полученные результаты представлены в табл. 1. Практически во всех городах, где есть лаборатории «ИНВИТРО», существует возможность выполнения фармакогенетического тестирования для выявления индивидуальной чувствительности к варфарину. Стоимость полного варианта тестирования в данной лаборатории во всех городах одинакова и составляет 11 880 руб. плюс стоимость забора крови (от 120 до 180 руб.).

В 29 (82%) лабораториях фармакогенетическое тестирование выполняется в полном объеме, т.е. определяются полиморфизмы генов *CYP2C9* и *VKORC1*. При этом средняя стоимость по России «полного» варианта фармакогенетического тестирования составила 2 395 руб. Самое дорогое тестирование проводится в сети лабораторий «ИНВИТРО» (11 880 руб.), а самое дешёвое в Новосибирске (560 руб.). Фармакогенетическое тестирование выполняется в среднем в течение 10 ± 5 дней. Часть лабораторий проводит отдельно анализ *CYP2C9* и *VKORC1*. При этом самый дорогостоящий анализ *VKORC1* в г. Пушкино и составляет 17 890 руб. Заключение о типе установленного в ходе тестирования генотипа выдают все найденные лаборатории, однако, клиническую интерпретацию с конкретными рекомендациями по дозированию варфарина предоставляют лишь 5 (14,3%) лабораторий и кроме того, за отдельную плату.

Сравнивая проведённый анализ с исследованием 2010 года [8], обнаружено снижение стоимости фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина с 6018 [750; 14 000] до 2 395 руб. [560; 11 880] ($p < 0,05$). Кроме того, сократились сроки выполнения фармакогенетического тестирования с 18 [5; 30] до 9 [3; 24] дней ($p < 0,05$). Однако большинство лабораторий и в настоящее время выполняют исследование слишком долго, при оптимальном сроке в 2-4 дня.

Таким образом, наше исследование показало, что стоимость фармакогенетического тестирования, как и в анализе 2010 года [8], широко варьирует даже в лабораториях, расположенных в одном городе и чаще высокая. Кроме того, не все лаборатории дают клинические рекомендации по дозированию варфарина, и чаще всего данные рекомендации являются платными. Не везде фармакогенетическое тестирование выполняется в полном объеме, т.е. определяются полиморфизмы и гена *CYP2C9* и *VKORC1*. Таким образом, за 4 года рынок лабораторий увеличился, но проблемы стоимости и длительности фармакогенетического тестирования все также актуальны.

Таблица 1

Коммерческие лаборатории, выполняющие фармакогенетическое тестирование для персонализации дозирования варфарина и условия его выполнения

Название лаборатории	Стоимость	Сроки проведения	Тип заключения	Сайт лаборатории
1. Лабораторная служба Хеликс, г. Москва	Оба полиморфизма 2 662 руб.	5 дней	Вид генотипа	www.helix.ru
2. «Литех», г. Москва	Оба полиморфизма 3 200 руб. + рекомендации 750 руб.	15 дней	Вид генотипа+ рекомендации (750 руб.)	www.lytech.ru
3. Центр молекулярной генетики, г. Москва	Оба полиморфизма 3 100 руб.	14 дней	Вид генотипа	www.dnalab.ru
4. Центр эндохирургии и литотрипсии (ЦЭЛТ). Клинико-биохимическая лаборатория, г. Москва.	Оба полиморфизма вместе 3 000 руб. + рекомендации 900 руб.	21 день	Вид генотипа+ рекомендации (900 руб.)	www.celt.ru
5. Российский научный центр хирургии (РНЦХ) им. академика Б.В. Петровского. Лаборатория медицинской генетики, г. Москва.	Оба полиморфизма 2 000 руб.	3 дня	Вид генотипа+ рекомендации	www.med.ru
6. Центральный НИИ эпидемиологии Центр молекулярной диагностики, г. Москва.	Оба полиморфизма 2 995 руб.	10 дней	Вид генотипа	www.cmd-online.ru
7. Клинико-диагностическая лаборатория, г. Москва	Оба полиморфизма 2 710 руб.	10 дней	Вид генотипа	www.kdllab.ru
8. Клиника «Центр женского здоровья», г. Москва	Оба полиморфизма 3 950 руб.	10 дней	Вид генотипа	www.women-medcenter.ru
9. Медико-хирургический центр «Корона», г. Краснодар	Оба полиморфизма 2 300 руб.	14 дней	Вид генотипа	www.korona-med.ru
10. ЗАО «Лэгис» Лаборатория гено-инженерных систем, г. Москва	Оба полиморфизма 3 000 руб.	5 дней	Вид генотипа + рекомендации	www.lages-lab.ru
11. Лаборатория «Геномед», г. Москва	Оба полиморфизма 1 500 руб.	5 дней	Вид генотипа	www.geno-med.ru
12. Детский медицинский клинико-диагностический центр «Доктор Анна», г. Москва	Оба полиморфизма 1 120 руб.	1-1,5 мес.	Вид генотипа	www.doctor-anna.ru
13. Лаборатория «Ниармедик», г. Москва	Оба полиморфизма 4 400 руб.	15 дней	Вид генотипа	www.nrlab.ru
14. Клиника «Институт красоты», г. Москва	Оба полиморфизма 2 600 руб. (рекомендации 1 500 руб.)	15 дней	Вид генотипа+ рекомендации (1500 руб.)	www.institut-krasoty.ru
15. Медицинский центр «Врачеватель», г. Пушкино	CYP2C9 — 3 650 руб., VKORC — 17 890 руб.	15-20 дней	Вид генотипа+ Рекомендации	www.врачеватель.рф
16. Клиника семейной медицины, г. Казань	CYP2C9 — 950 руб., Оба полиморфизма 1 750 руб.	15 дней	Вид генотипа	www.ksm-kazan.ru
17. Медицинская клиника «LeVita», г. Москва	Оба полиморфизма 3 200 руб.	6 дней	Вид генотипа	www.levita-med.ru
18. «Инсан-Мед», г. Москва	Оба полиморфизма 3 000 руб., рекомендации — 1 000 руб.	14 дней	Вид генотипа	www.insan-med.ru
19. Независимая ДНК лаборатория, г. Челябинск	Оба полиморфизма 4 400 руб.	15 дней	Вид генотипа	www.papama-ma74.ru
20. Клиника MD, г. Уфа	CYP2C9 — 2 900 руб.	14 дней	Вид генотипа	www.ufamd-plus.ru
21. Медицинский центр «Новомедицина», г. Ростов-на-Дону	CYP2C9 — 3 400 руб., VKORC — 15 000 руб.	CYP2C9-14 день, VKORC-21 день	Вид генотипа	www.novo-medicina.ru

Таблица 1 (продолжение)

Название лаборатории	Стоимость	Сроки проведения	Тип заключения	Сайт лаборатории
22. Клиника «Земской врач», г. Волоколамск	Оба полиморфизма 3 240 руб.	7 дней	Вид генотипа	www.zemv-rach.ru
23. Медицинский центр «Уральский», г. Екатеринбург	CYP2C9 — 1 100 руб.	14 дней	Вид генотипа	www.uralmc.ru
24. Медицинский центр «Статус»	CYP2C9 — 1 120 руб., VKORC — 1 120 руб.	14 дней	Вид генотипа	www.mcsta-tus.ru
25. Медицинский центр «МДТ+», г. Курск	Оба полиморфизма 2 630 руб.	9 дней	Вид генотипа	www.mdt-plus.ru
26. Лаборатория «Дорожной клинической больницы», г. Ярославль	Оба полиморфизма 3 670 руб.	14 дней	Вид генотипа+ рекомендации	www.dkb.-yar.ru
27. Центр генетической диагностики «Локус », г. Тюмень	Оба полиморфизма 1 800 руб.	5 дней	Вид генотипа	www.dnk-lokus.ru
28. Лабораторная диагностика «ИмДи», г. Новосибирск	Оба полиморфизма 560 руб.	10 дней	Вид генотипа	www.sales@-imdi.ru
29. Медицинский центр «George», г. Владивосток	CYP2C9 — 3 340 руб.	14 дней	Вид генотипа	www.george-med.ru
30. Клиника «Нео-Мед», г. Санкт-Петербург	CYP2C9 — 3 850 руб. VKORC — 10 950 руб., рекомендации 1 500 руб.	15 дней	Вид генотипа + рекомендации	www.neo-med.ru
31. Многопро-фильный медицинский центр «Клиника Санитас», г. Искитим	Оба полиморфизма 800 руб.	15 дней	Вид генотипа	www.sanitas.ru
32. Клинико-диагностическая лаборатория «Биотест», г. Пятигорск, г. Кисловодск, г. Железноводск, г. Ессентуки, г. Мин.Воды.	Оба полиморфизма вместе 1 123 руб., отдельно VKORC1 — 7 500 руб.	15 дней	Вид генотипа	www.biotest-kmv.ru
33. Медицинский центр диагностики и лечения «Мед-проект», г. Екатеринбург	Оба полиморфизма 2 500 руб.	15 дней	Вид генотипа	www.med-proekt.ru
34. Лабораторный центр «СанаТест», г. Орел	Оба полиморфизма 2 500 руб.	12 дней	Вид генотипа	www.sana-test.ru
35. Сеть лабораторий «Инвитро»	Оба полиморфизма 11 880 руб.	18-24 дня	Вид генотипа + рекомендации за отдельную плату	www.invitro.ru

Литература

1. Михеева Ю.А., Кропачева Е.С., Игнатьев И.В., Сычев Д.А., Добровольский О.Б., Панченко Е.П. Полиморфизм гена цитохрома P4502C9 (CYP2C9) и безопасность терапии варфарином. // Кардиология. — 2008. — Том 48, N 3. — 52-57.
2. Сычев Д.А., Антонов И.М., Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Какой из алгоритмов дозирования варфарина, основанных на результатах фармакогенетического тестирования, подходят российским пациентам? // Кардиология. - 2010. - №4. - с. 35-37.
3. Becquemont L., Alfirevic A., Amstutz U., Brauch H., Jacqz-Aigrain E., Laurent-Puig P., Molina M.A., Niemi M., Schwab M., Somogyi A.A., Thervet E., Maitland-van der Zee A.H., van Kuilenburg A.B., van Schaik R.H., Verstuyft C., Wadelius M., Daly A.K. Pharmacogenomics. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. 2010 Jan;12(1):113-24.
4. Сычев Д.А., Антонов И.М., Игнатьев И.В., Наумова Ю.В., Дмитриев В.А., Кропачева Е.С., Добровольский О.Б., Панченко Е.П., Ташенова А.И., Кукес В.Г. Антикоагулянтное действие и безопасность применения варфарина при его дозировании, основанном на результатах фармакогенетического тестирования: результаты первого российского проспективного исследования. // Кардиология — 2010. - №5. - с. 42-46.
5. Epstein R.S., Moyer T.P., Aubert R.E., O Kane D.J., Xia F., Verbrugge R.R., Gage B.F., Teagarden J.R. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). JAmCollCardiol. 2010 Jun 22;55(25):2804-12.
6. Mazur-Bialy A.I., Zdebska K., Wypasek E., Undas A. Repeated bleeding complications during therapy with vitamin K antagonists in a patient with the VKORC1*2A and the CYP2C9*3/*3 alleles: genetic testing to support switching to new oral anticoagulants. ThrombRes. 2013 Mar;131(3):279-80.
7. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК и ВНОА. 2011. URL: http://rpcardio.ru/upload/archive/pdf_articles/2011/RFK_VNOK-2011-7_4.pdf
8. Герасимова К.В. Организационно-экономические аспекты внедрения фармакогенетического тестирования в практическое здравоохранение. Дисс... канд. мед. наук. М.; 2012.

Роль информационных технологий во внедрении фармакогенетического тестирования в реальную клиническую практику

Кочетова Е.А.

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

Резюме. Фармакогенетика является одним из главных инструментов персонализированной медицины. На сегодняшний день более 250 генов доступно для фармакогенетического тестирования. Разумеется, врачу трудно овладеть этой информацией в полном объеме и уверенно чувствовать себя при интерпретации результатов всех фармакогенетических (ФГ) тестов. На помощь врачам пришли системы поддержки принятия решений (СППР) с фармакогенетическим модулем, которые представляют собой современные информационные технологии. В данном обзоре рассматриваются различные виды СППР, их устройство и принцип работы. Кроме этого обсуждаются проблемы внедрения ФГ тестов в реальную клиническую практику.

Ключевые слова: персонализированная медицина, система поддержки принятия решений, фармакогенетика

The role of information technology in the implementation of pharmacogenetic testing in real clinical practice

Kochetova E.A.

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

Abstract. Pharmacogenetics is one of the major tools of personalized medicine. Currently, there are more than 250 genes which are available for pharmacogenetic (PG) testing. Obviously, clinicians can't handle all this information and feel self-confident while interpreting PG results. Clinical decision support system (CDSS) is known to help clinicians manage the complexities of genetics at the point of care. This review presents different types of CDSS, their architecture and how they work. Moreover, problems with implementation of PG tests in real clinical practice are discussed in this review.

Keywords: precision medicine, decision support system, clinical, pharmacogenetics, drug therapy, computer-assisted

Автор, ответственный за переписку:

Кочетова Екатерина Анатольевна — студентка 4-ого курса ПМГМУ им.И.М.Сеченова, лечебного факультета; адрес: 119435, г. Москва, ул. Пироговская малая д.16, ком.508/1; тел: +7 (925) 191-05-84; e-mail: katerina15101994@gmail.com

Введение

Врачам всегда необходимо помнить о том, что каждый пациент индивидуален, и эффективность лечения одним и тем же лекарственным средством (ЛС) или методом может варьировать среди больных. Так, например, при некоторых заболеваниях пациенты слабо «отвечают» (при бронхиальной астме 40-75% больных) или не «отвечают» вовсе (при онкологических заболеваниях 70-100% больных) на медикаментозное лечение [1]. Кроме недостаточной эффективности фармакотерапии беспокоят показатели нежелательных лекарственных реакций (НЛР): ежегодно в США выявляется более 2 миллионов НЛР, смертность от которых занимает пятое место в спи-

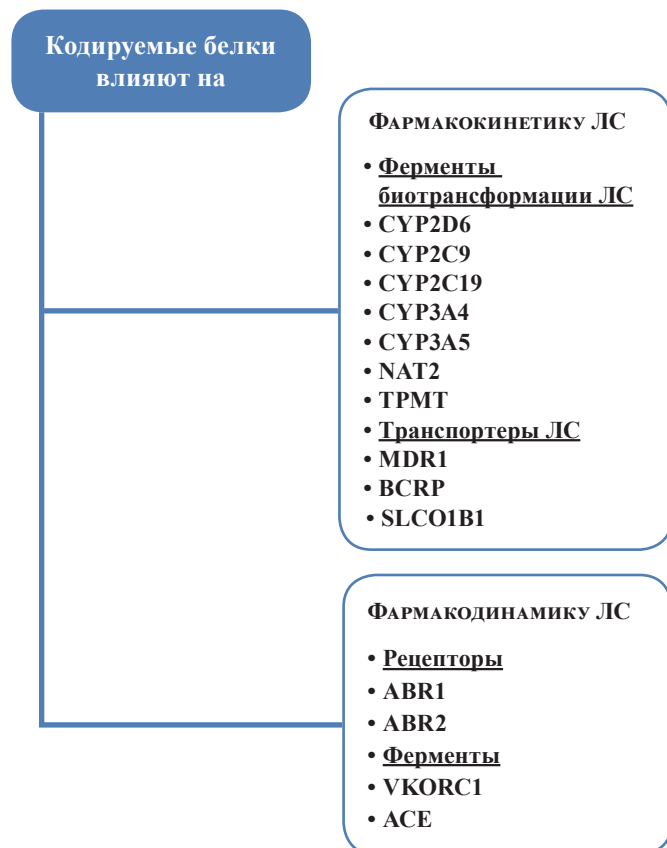
ске лидирующих причин смерти, экономические затраты на устранение НЛР более 2000 долларов на каждого пациента [2, 3].

Безусловно, необходимы меры, которые смогли бы свести к минимуму НЛР и повысить фармакотерапевтическую эффективность. Фармакогенетика, как одна из основ составляющих персонализированной медицины, оказалась подходящим инструментом в индивидуальном подходе к лечению пациентов. Эта наука изучает различия в формировании индивидуального ответа пациента на ЛС в зависимости от генетических особенностей. Под генетическими особенностями понимают полиморфизм генов, которые кодируют белки, участвующие в фармакокинетике и фармакодинамике ЛС [4]. Эти гены могут

быть разделены на несколько групп, в зависимости от того какой эффект на ЛС оказывают кодируемые белки (табл. 1).

Таблица 1

Классификация генов на основе оказываемого эффекта кодируемым белком



Определение аллельных вариантов этих генов является целью фармакогенетического тестирования, на основе результатов которого будет выбрана необходимая доза ЛС или произведена замена ЛС. Так, например, при выявлении различных аллелей гена *SLCO1B1* (*rs4149056*) будут даны различные рекомендации по дозированию препарата симвастатин: аллель ТТ — без отклонений от стандартной дозировки, аллель СТ — уменьшить дозу препарата или заменить на другой, аллель СС — заменить препарат на другой [5].

Требования к фармакогенетическому тесту

Несмотря на кажущуюся очевидность полезности ФГ тестирования, существуют нюансы внедрением ФГ теста в реальную клиническую практику.

Тест может быть внедрен в клиническое использование, если он соответствует следующим критериям [6]:

- обладание выраженной ассоциацией между выявляемым аллелем того или иного гена и неблагоприятной лекарственной реакцией;
- частота встречаемости выявляемого аллеля в популяции должна быть не менее 1%, исключение составляют «медленные» аллельные варианты гена *TPMT*,

которые выявляются в 0,3-0,5% случаев, именно они являются «виновниками» серьезного поражения костного мозга при применении меркаптопурила-6 [7];

- наличие четкого алгоритма выбора и дозирования ЛС в зависимости от результатов ФГ тестирования;
- высокая чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов ФГ теста;
- доказанность преимуществ использования ЛС с учетом результатов ФГ тестирования по сравнению с традиционным лечением;
- выгода внедрения и проведения теста с позиции фармакоэкономики.

Следует отметить, что за последние 25 лет количество ЛС, для которых имеется ФГ информация, выросло с 5% до 50% [8]. Сейчас уже доступны для тестирования более 200 генов, которые участвуют в фармакодинамике и фармакокинетики ЛС [9]. Несмотря на такое бурное развитие ФГ, ФГ тесты редко используются в клинической практике. Можно сделать вывод, что не только высокие требования к ФГ тесту тормозят его внедрение в реальную клиническую практику, но есть и другой источник влияния. Вероятней всего, низкое назначение ФГ тестирования связано с малой информированностью и недостаточной квалификацией медицинских работников в области ФГ, неспособностью к интерпретации результатов.

В России проведено только два исследования оценки информированности врачей о ФГ и ФГ тестировании. В ходе опроса было выявлено, что в Москве 31,6% врачей и 54,8% студентов не знают о наличии ФГ тестов. Больше половины 53,2% опрошенных врачей и 84,3% студентов переоценивают свои знания в области фармакогенетики, отмечая использование в клинической практике ложных ФГ тестов [10]. Результаты опросов Челябинске и ЧО показали, что лишь 28,4% врачей из 1058 опрошенных знают о наличии ФГ тестов, причём только 16,6% — о возможности проведения ФГ теста в Челябинске, что ведёт к ограничению применения персонализированного подхода в лечении [11]. Показателен так же и пример с британскими врачами. Им предлагалось по шкале от 0 до 3 (0 — некомпетентен совсем, 3 — очень компетентен) оценить свою компетентность в области ФГ. Только 15 врачей из 701 опрошенных поставили отметку 3! 241 врач оценил свои знания как «некомпетентен вовсе» [12]. Более оптимистичные данные предоставили канадские исследователи — 76% опрошенных врачей оценивают свои знания в области ФГ как «удовлетворительные» или «более чем удовлетворительные». Интересно отметить, что значительно больше врачей мужского пола, оценивающие свои знания по ФГ как «высокие», по сравнению с врачами женского пола [13].

Неоднозначны ответы врачей и об эффективности и необходимости ФГ тестирования, но как показывают опросы, большинство медицинских работников видят

ФГ тестирование в будущем как общепризнанный стандарт в лечении пациентов [14, 15].

Из основных причин, препятствующих использованию ФГ тестов, московские врачи выделяют:

- отсутствие лабораторий (71,2%);
- низкую информированность о ФГ тестировании (68,8%);
- экономическую неприемлемость (51,4%);
- отсутствие квалифицированных работников (45,5%) (рис. 1).

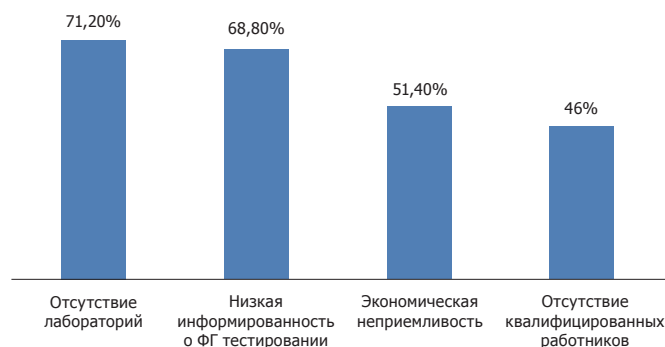


Рис. 1. Мнения московских врачей об основных причинах, препятствующих использованию ФГ тестов

Образовательные программы для медицинского персонала. Для повышения квалификации медицинских работников в области ФГ проводятся различные образовательные программы. Так в Российской Медицинской Академии Последипломного Образования создан цикл «Фармакогенетика с основами персонализированной медицины», представляющий собой ДПП повышения квалификации. За 72 академических часа участникам удаётся повысить свою компетенцию в области практического использования ФГ тестирования и уверенно проводить клиническую интерпретацию результатов ФГ тестирования.

Доказана сильная прямая корреляционная связь между пройденными часами обучения по ФГ и уровнем оценки своей компетенции в этой сфере среди британских врачей (рис. 2) [12].



Рис. 2. График корреляции между пройденными часами обучения по ФГ и уровнем оценки своей компетенции в этой сфере среди британских врачей

Также имеются образовательные письма, которые рассылаются врачам по e-mail. В этих письмах содержатся ссылки на электронные ресурсы, где имеется информация по взаимодействию конкретного лекарства и гена [16].

Не только образовательные программы способствуют уверенной и комфортной работе с ФГ тестированием, но и так называемые системы поддержки принятия решений (СППР) с фармакогенетическим модулем, которые представляют собой современные информационные

Системы поддержки принятия решений. В широком понимании СППР представляют собой компьютерные системы, которые путём сбора и анализа информации делают заключение по введенным данным, что может сказываться на процессе принятия решения в той или иной сфере деятельности [17].

СППР в фармакогенетике могут быть классифицированы по нескольким принципам. *Первый* — по взаимодействию с медицинскими информационными системами (МИС). Выделяют СППР встроенные в МИС и как самостоятельные программы. *Второй* принцип классификации — по способу информирования. Бывают пассивные и полуактивные СППР [18]. В полуактивных системах после приписывания, определенного ЛС появляются ссылки на электронные ресурсы. Эти ресурсы содержат информацию о клинических исследованиях по данному препарату и рекомендации по его дозированию. В активных системах после приписывания ЛС сразу появляется рамка с результатами ФГ тестирования пациента и рекомендации о необходимой дозировке препарата [19].

Одна из первых СППР с фармакогенетическим модулем, встроенная в МИС, была разработана учеными в США в 2013 году [20]. Эта медицинская система состоит из пяти основных модулей: электронной медицинской карты, системы поддержки принятия решений, геномной базы, базы знаний геномных вариантов и ко, который является связующим звеном (рис. 3). Если врач собирается выписать ЛС, для которого имеется ФГ информация, то происходит автоматический запрос в СППР, который поступает через контроллер. Контроллер также идентифицирует, какую информацию необходимо запросить в геномной базе. При необходимости она может быть обновлена через модуль базы знаний геномных вариантов. Полученную генетическую информацию и всю информацию из истории болезни конкретного пациента контроллер отправляет в базу знаний СППР, которая обрабатывает полученную информацию и делает вывод о рекомендованной дозе ЛС. Преимущество этой системы ещё и в том, что она содержит полную информацию о геноме пациента (wholegenomesequencing (WGS), а не только генетическую информацию, которая необходима для рекомендации дозы ЛС. Это способствует раннему выявлению пациентов с различными генетическими мутациями, что особо важно в онкологической практике.

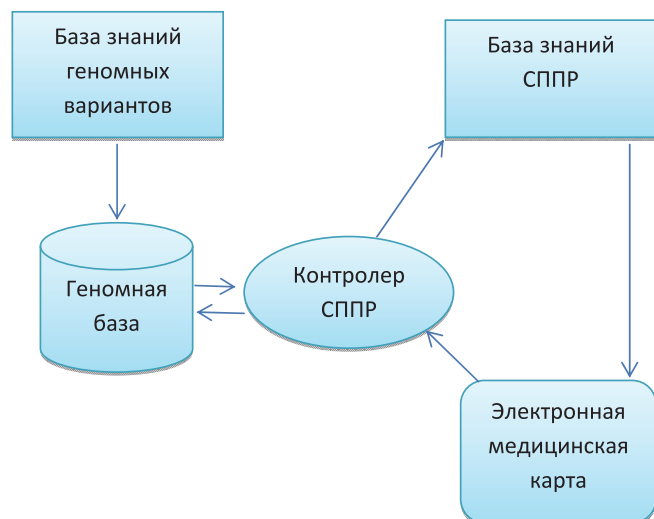


Рис. 3. Структура СППР, которая может использовать информацию обо всем геноме пациента

В последствии было создано много подобных систем поддержки принятия решений. Принцип работы этих систем схож, однако эти системы различаются в своем дизайне [21-24].

Большую популярность получила система, разработанная на основе PG4KDS протокола [25]. Эта СППР была внедрена в использование в Детском Научно-исследовательском госпитале Св. Джуда. После забора крови образцы доставлялись в лабораторию, где при помощи анализа DMETPlusarray выявляли полиморфизмы 230 генов. Данные результатов записывались на ДНК-чипы, называемые DMETPlus, и переносились в ЭМК при помощи двух приложений — DMETтрекер и КонсалтБилдер. DMETтрекер оценивает качество выполненного ФГ тестирования и контролирует перенос данных в ЭМК. КонсалтБилдер в свою очередь интерпретирует результаты ФГ тестирования, после чего клинический фармаколог обязательно проверяет правильность расшифровки ФГ тестирования. Если все верно, то результаты тестирования становятся доступны для просмотра в ЭМК и использования их СППР.

Другая популярная СППР была создана совместно с Чикагским «The 1200 PatientsProject». Система получила название «Предписывающая генетическая система» (Genomic prescribing system (GPS)). Она работает обособлено от МИС. Все пациенты, которые были включены в проект, прошли ФГ тестирование, результаты которого были доступны врачам через GPS в виде сигналов светофора: красный — высокий риск назначения ЛС, желтый — следует назначать с осторожностью, зелёный — риска нет [26]. При необходимости для получения дополнительной информации о тестировании врач может нажать на данный «сигнал», и появится подробная информация о ФГ тестировании пациента с рекомендацией, доказательная база применения той или иной дозы ЛС на основе ранее проведенных исследований и ссылки на литературные источники. Стоит отметить, что 30 из 60 врачей, использующих данную систему, хотя бы раз меняли назначенное ЛС на основании полученного результата ФГ тестирования [27].

В 2014 году была успешно введена в практическое использование Medication Safety Code system (MSCsystem), которая представляет собой СППР, где ФГ информация о 58 генах записана в виде QR-кода [28]. Этот код генерирует сама СППР, который с легкостью может быть распознан и интерпретирован при помощи приложений, считывающих QR-коды. Код может быть распечатан и преобразован в карманную карту, которая содержит персональные данные пациента, информацию о результатах ФГ тестирования и сам QR-код, просканировав который можно в любое время получить актуальную информацию о генетических особенностях пациента. Для оценки полезности и удобства использования MSCsystem был проведен онлайн-опросник, направленный на две разные целевые группы [29]. В первую группу входили эксперты в фармакогенетике, в то время как вторую группу преимущественно составляли врачи и фармацевты без особого опыта работы с ФГ тестами. Цель опроса первой группы с получить отзывы от экспертов о пяти форматах карманной карты пациента и решить, какой из них наиболее прост и удобен в использовании. Как показывает опрос, наивысшую оценку получили первый и пятый формат карманной карты (рис. 4).

Back side layout option 1

safety-code The Medication Safety Code initiative		
Critical drug substances (modification recommended!)		
→ Amitriptyline	→ Doxepin	↓ Propafenone
↓ Aripiprazole	↓ Halopriodol	→ Tamoxifen
↔ Azathioprine	→ Imipramine	• Thioguanine
→ Clomipramine	↓ Mercaptopurine	→ Trimipramine
→ Codeine	↓ Metoprolol	→ Venlafaxine
→ Desipramine	→ Nortriptyline	
Genes tested CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A5, DPYD, SLCO1B1, TPMT, UGT1A1, VKORC1		
Legend ↑ higher dose required ↓ lower dose required → alternative drug recommended • other recommendation		

Back side layout option 5

safety-code The Medication Safety Code initiative		
Gene	Status	Critical drug substances (modification recommended!)
CYP2D6	Ultrarapid metabolizer	amitriptyline, clomipramine, codeine, desipramine, imipramine, nortriptyline, trimipramine, haloperidol, metoprolol, paroxetine, propafenone, risperidone, tramadol
CYP2C19	Intermediate metabolizer	amitriptyline, clomipramine, clopidogrel, desipramine, doxepin, nortriptyline, trimipramine
TPMT	Poor metabolizer	azathioprine, mercaptopurine, thioguanine
Normal: CYP2C9, CYP3A5, DPYD, SLCO1B1, VKORC1		

Рис. 4. Варианты карманных карт, которые получили наилучшие отзывы экспертов

Вторая группа, участвующих в опросе, оценивала MSCsystem по четырём критериям:

- удобство использования;
- достоверность информации;
- полезность;
- интеграция в рабочий процесс.

Результаты опроса показывали, что MSCsystem получила высокие оценки от медицинских работников.

Кроме того, обеим группам предлагалось сделать назначение ЛС «ложным пациентам» при использовании MSCsystem. Для первого пациента с медленным метаболизмом по гену *TPMT* предлагалось выписать азатиоприн, для второго пациента с быстрым метаболизмом по гену *CYP2D6* — кодеин. Как видно из табл.2, большинство врачей группы А и группы Б приписывали ЛС верно в соответствии с рекомендациями системы.

Таблица 2

Результаты с приписыванием ЛС «ложным пациентам» в обеих группах

	Группа А	Группа Б
Варианты назначений первому «пациенту»	Количество(%)	Количество(%)
Выписать азатиоприн в уменьшенной дозе	32 (45,1)	20 (42,6)
Выписать другое ЛС	30 (42,3)	25 (53,2)
Выписать азатиоприн в стандартной дозе	9 (12,7)	2 (4,3)
Варианты назначений второму «пациенту»	Количество(%)	Количество(%)
Выписать другое ЛС, например морфин	40 (72,7)	25 (64,1)
Выписать кодеин в стандартной дозе	8 (14,6)	5 (12,8)
Выписать другое ЛС, например трамадол	7 (12,7)	9 (23,1)

В России пока нет систем поддержки принятий решений с фармакогенетическим модулем, встроенных в МИС, однако стоит отметить, что в 2011 году была успешно проведена первая попытка информатизации дозирования варфарина на основе ФГ тестирования [30]. В программу PharmSuite был внедрён ФГ модуль, который способен рассчитать начальную дозу варфарина по алгоритму Gage на основе 10 параметров: возраст, рост, вес, «целевое» МНО, курение (да/нет), расовая принад-

лежность (европеоидная, монголоидная, негроидная); из анамнеза — наличие тромбоза, приём амиодарона (да/нет), полиморфизмы определяемых генов (*CYP2C9* и *VKORC1*) (рис. 5) [31].

Рис. 5. Параметры ввода программы PharmSuite

Выводы

Активная информатизация фармакогенетики помогает преодолеть барьеры по внедрению ФГ тестов в реальную клиническую практику. Врачи оценивают СППР с ФГ модулем как [15]:

- полезный источник информации о ФГ;
- достоверный источник по интерпретации результатов ФГ тестирования;
- облегчение в работе;
- перспективную систему.

Несомненно, дальнейшее развитие систем поддержки принятий решений и их внедрение в лечебные учреждения обучение медицинского персонала необходимы для более комфортной работы с ФГ тестами и их качественной интерпретации. Также разработка ФГ приложений будет способствовать популяризации фармакогенетики и улучшению персонализированной медицины за счёт быстрого и простого доступа к приложению как для пациентов, так и врачей.

Выражение признательности

Автор выражает благодарность д.м.н., проф. Сычёву Д.А. за помощь в подборе материала и советы по оформлению работы.

Литература

1. Huang S.M. Effect of pharmacogenetics and drug-drug interactions on exposure-response: what needs to be done. Proceedings of the 32nd Annual meeting of American College of Clinical Pharmacology, Exposure-Response (E-R) Relationships- From Research to Clinic: Adjusting Dosage Regimens to Manage Risks; 2003 Sep 21; Tampa, FL, USA.
2. Davies E.C., Green C.F., Mottram D.R., Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospitals: a narrative review. Curr. Drug Saf. 2007 Jan;2(1):79-87.
3. Classen D.C., Pestotnik S.L., Evans R.S., Lloyd J.F., Burke J.P. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA 1997;277:301—6.
4. Kirchheiner J., Bertilsson L., Bruus H., Wolff A., Roots I., Bauer M. Individualized Medicine — Implementation of Pharmacogenetic Diagnostics in Antidepressant Drug Treatment of Major Depressive Disorders. Pharmacopsychiatry 2003; 36: 235-243.

5. Ramsey L.B., Johnson S.G., Caudle K.E., Haidar C.E., Voora D., Wilke R.A. et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1 and Simvastatin-Induced Myopathy: 2014 Update. *ClinPharmacolTher.* 2014 Oct; 96(4): 423—428.
6. Кукеc B.Г., Сычѳв Д.А., Игнатъев И.В. Клиническая фармакогенетика и практическое здравоохранение: перспективы интеграции. *Биомедицина* 2006, №5.
7. McLeod H.L., Krynetski E.Y., Relling M.V., Evans W.E. Genetic polymorphism of thiopurine methyltransferase and its clinical relevance for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2000;14:567-572.
8. Frueh F.W. Co-Development of Drug and Test — Is It a Special Challenge with PGx? Proceedings of the 18th Annual DIA EuroMeeting, March 8, 2006; Paris, France.
9. Pollack A. Patient's DNA may be signal to tailor medication. *The New York Times.* 2008 Dec 29.
10. Герасимова К.В. Организационно-экономические аспекты внедрения фармакогенетического тестирования в практическое здравоохранение [диссертация]. Москва, ПМГМУ им.И.М.Сеченова; 2011.
11. Барышева В.О., Кетова Г.Г., Кремлев С.Л., Климова Е.В. Уровень информированности врачей Челябинской области о фармакогенетике и фармакогенетическом тестировании. *Вестник ЮУрГУ. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура;* 2013. №3.
12. Bartlett M.J., Green D.W., Shephard E.A. Pharmacogenetic testing in the UK clinical setting. *Lancet* 2013 Jun 1;381(9881):1903.
13. Walden L.M., Brandl E.J., Changasi A., Sturgess J.E., Soibel A., Notario J.F. Physicians' opinions following pharmacogenetic testing for psychotropic medication. *PsychiatryResearch*, Volume 229, Issue 3, 913 — 918.
14. Thompson C., Hamilton S.P., Hippman C. Psychiatrist attitudes towards pharmacogenetic testing, direct-to-consumer genetic testing, and integrating genetic counseling into psychiatric patient care. *PsychiatryRes.* 2015 Mar 30;226(1):68-72.
15. Lærum H., Bremer S., Bergan S., Grünfeld T. A taste of individualized medicine: physicians' reactions to automated genetic interpretations. *J AmMedInformAssoc.* 2014 Feb;21(e1):e143-e146.
16. Vitek C.R., Nicholson W.T., Schultz C., Caraballo P.J. Evaluation of the use of clinical decision support and online resources for pharmacogenomics education. *Pharmacogenomics* 2015;16(14):1595-603.
17. Berner E.S. Clinical decision support systems: State of the Art. Agency for Healthcare Research and Quality 2009 June; Publication No. 09-0069-EF.
18. Overby C.L., Tarczy-Hornoch P., Kalet I.J., Thummel K.E., Smith J.W. et al. Developing a Prototype System for Integrating Pharmacogenomics Findings into Clinical Practice. *J Pers Med.* 2012 Dec; 2(4): 241—256.
19. Bell G.C., Crews K.R., Wilkinson M.R., Haidar C.E., Hicks J.K., Baker D.K. et al. Development and use of active clinical decision support for preemptive pharmacogenomics. *J Am Med Inform Assoc.* 2014 Feb;21(e1):e93-9.
20. Welch B.M., Kawamoto K. The Need for Clinical Decision Support Integrated with the Electronic Health Record for the Clinical Application of Whole Genome Sequencing Information. *J Pers Med.* 2013 Dec; 3(4): 306—325.
21. Watt S., Jiao W., Brown A.M., Petrocelli T., Tran B., Zhang T. et al. Clinical genomics information management software linking cancer genome sequence and clinical decisions. *Genomics.* 2013 Sep;102(3):140-7.
22. Peterson J.F., Bowton E., Field J.R., Beller M., Mitchell J., Schildcrout J. et al. Electronic Health Record Design and Implementation for Pharmacogenomics: a Local Perspective. *Genet Med.* 2013 Oct; 15(10): 833—841.
23. Rodríguez-González A., Torres-Niño J., Mayer M.A., Alor-Hernandez G., Wilkinson M.D. Analysis of a multilevel diagnosis decision support system and its implications: a case study. *ComputMathMethodsMed.* 2012;2012:367345.
24. Weitzel K.W., Elsey A.R., Langaee T.Y., Burkley B., Nessel D.R., Obeng A.O. et al. Clinical pharmacogenetics implementation: Approaches, successes, and challenges. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2014;9999:1—12.
25. Hoffman J.M., Haidar C.E., Wilkinson M.R., Crews K.R., Baker D.K., Kornegay N.M. et al. PG4KDS: a model for the clinical implementation of preemptive pharmacogenetics. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2014 Mar;166C(1):45-55.
26. O'Donnell P.O., Bush A., Spitz J., Danahey K., Saner D., Das S. et al. The 1200 Patients Project: Creating A New Medical Model System for Clinical Implementation of Pharmacogenomics. *ClinPharmacolTher.* 2012 Oct; 92(4): 446—449.
27. O'Donnell P.H., Danahey K., Jacobs M., Wadhwa N.R., Yuen S., Bush A. et al. Adoption of a clinical pharmacogenomics implementation program during outpatient care--initial results of the University of Chicago «1,200 Patients Project». *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2014 Mar;166C(1):68-75.
28. Minarro-Gime'nez J.A., Blagec K., Boyce R.D., Adlassnig K-P., Samwald M. An Ontology-Based, Mobile-Optimized System for Pharmacogenomic Decision Support at the Point-of-Care. *PLoS ONE* 9(5): e93769.
29. Blagec K., Romagnoli K.M., Boyce R.D., Samwald M. Examining perceptions of the usefulness and usability of a mobile-based system for pharmacogenomics clinical decision support: a mixed methods study. *PeerJ.* 2016;4:e1671.
30. Цветов В.М., Сычѳв Д.А., Игнатъев И.В., Антонов И.М., Кетова Г.Г. Первый опыт информатизации фармакогенетического тестирования для прогнозирования дозирования варфарина. *Биомедицина* 2011, №4.
31. Сычѳв Д.А., Антонов И.М., Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Какой из алгоритмов дозирования варфарина, основанных на результатах фармакогенетического тестирования, подходит российским пациентам? *Кардиология* 2010, №4.

ЦИКЛ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ

«Клиническая фармакогенетика с основами персонализированной медицины»

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем врачей различных специальностей на цикл повышения квалификации «Клиническая фармакогенетика с основами персонализированной медицины», организуемой кафедрой клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО, Москва, Россия), длительность 72 часа (2 недели).

По окончании цикла выдаётся документ (удостоверение) РМАПО установленного образца.

Дата проведения: апрель 2017 г.

Форма проведения: 1 неделя очная, 1 неделя дистанционная.

Уникальный цикл повышения квалификации предназначен для врачей-клинических фармакологов, медицинских генетиков, терапевтов, кардиологов, психиатров, онкологов, врачей клинической лабораторной диагностики и врачей других специальностей, использующих в своей практике фармакогенетическое тестирование для индивидуализации применения лекарственных средств с целью повышения эффективности и безопасности фармакотерапии.

Фармакогенетическое тестирование представляет собой наиболее близкую к клинической практике технологию персонализированной медицины, которая провозглашена Минздравом России доктриной развития здравоохранения, а сами фармакогенетические тесты уже применяются в лечебно-диагностическом процессе ряда ведущих ЛПУ страны. Цикл позволит сформировать компетенции в области практического использования фармакогенети-

ческого тестирования: определение показаний к его проведению, клиническая интерпретация (в т.ч. с использованием компьютерных систем поддержки принятия решений, Интернет-ресурсов), организация фармакогенетической лаборатории в медицинской организации и организация процесса внедрения в медицинской организации данной технологии.

Тематический план включает общие вопросы клинической фармакогенетики и методологии персонализированной медицины, фармакогенетические подходы к персонализации применения лекарственных средств у пациентов с тромбозами и тромбозмболиями, сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями ЖКТ, ревматическими заболеваниями, онкологическими заболеваниями, психическими расстройствами, терапевтический (фармакокинетический) лекарственный мониторинг как технологию персонализированной медицины.

Курсантам предоставляются в электронном виде учебные пособия (методические рекомендации, лекции в виде презентаций, библиотека полнотекстовых статей в области клинической фармакогенетики).

Занятия проводятся в хорошо оснащённой аудитории учебно-лабораторного корпуса РМАПО, расположенного в шаговой доступности от станции метро Беговая (Центральный округ г. Москвы). Может быть предоставлено комфортное и недорогое общежитие. В дискуссиях на практических занятиях будут принимать участия аспиранты РМАПО, которые выполняют научные работы в области фармакогенетики. Запланировано посещение Научно-исследовательского центра РМАПО, в котором проводятся фармакогенетические исследования.

ЗА ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ МОЖНО ОБРАЩАТЬСЯ:

Сычёв Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАПО, телефон: +7 (495) 945-70-90, E-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com

Голшмид Мария Владимировна, к.м.н., доцент, заведующая учебной частью, телефон +7 (916) 518-15-50, E-mail: golshmid@yandex.ru

Для оформления документов на цикл обращайтесь: в учебное управление РМАПО (<http://rmapo.ru/about/297-uchebnoe-upravlenie.html>). Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1, стр. 1, каб. 101, 102. E-mail: rmapo@rmapo.ru

Телефоны: + 7 (499) 255-02-10 — начальник учебного управления

+ 7 (499) 254-46-42 — заместитель начальника учебного управления

+ 7 (499) 255-54-14; 254-39-52 — специалисты по учебно-методической работе

Факс: + 7 (499) 254-98-05

График работы: понедельник-четверг с 9:00 до 17:45

пятница с 9:00 до 16:30

перерыв с 13:00 до 13:30

Сайт кафедры на портале РМАПО: <http://www.rmapo.ru/cycles/terapev/80-kafedra-klinicheskoy-farmakologii-i-terapii.html>



Маркет Аксесс 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

