

© Коллектив авторов, 2011
УДК 614.2:615.03

Д. А. Сычев^{1,2} О. В. Муслимова² Е. В. Гаврисюк² А. В. Косовская² В. Г. Кукес^{1,2}
докт. мед. наук

¹Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва

²Институт клинической фармакологии ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» МЗ РФ, Москва

Фармакогенетические технологии персонализированной медицины: оптимизация применения лекарственных средств

Персонализированная медицина подразумевает использование врачом тактики выбора лекарственных средств и их доз исходя из индивидуальных особенностей конкретного пациента, в том числе выявляемых с помощью молекулярно-генетических методов. Наиболее перспективным для клинической практики инструментом персонализированной медицины является фармакогенетическое тестирование, при котором могут быть выявлены генетические особенности пациента, обуславливающие «ответ» на то или иное лекарственное средство (эффективность/неэффективность/развитие неблагоприятных побочных реакций). Фармакогенетическое тестирование целесообразно применять в клинической практике только при определенных условиях. Проведение тестирования особенно необходимо при применении высокоэффективных препаратов, когда часто могут развиваться неблагоприятные побочные реакции, в том числе и серьезные. К этим средствам относятся оральные антикоагулянты, чаще всего применяемым из которых является Варфарин.

Ключевые слова: фармакогенетика, персонализированная медицина, лекарственная терапия, биотрансформация, Варфарин

В настоящее время медицинская наука овладела современными методами профилактики (вакцинация, диспансерное наблюдение, диетические рекомендации, физические тренировки, медикаментозная профилактика и т. д.) и лечения (медикаментозное, хирургическое и т. д.) большинства заболеваний человека, эффективность которых подтверждена на основании методологии доказательной медицины. Именно доказательная медицина и разработанные на ее основе клинические рекомендации, стандарты профилактики и лечения тех или иных заболеваний дают врачу стратегию профилактических и лечебных мероприятий [1]. Однако во всех странах мира сохраняется высокая частота развития нежелательных лекарственных реакций, в том числе и серьезных,

приводящих к инвалидизации или даже смерти, которые в некоторых странах выходят на 4–5-е место среди всех причин смерти [2]. Многочисленные фармакоэпидемиологические исследования также указывают на недостаточную эффективность лекарственных средств (ЛС) при различных заболеваниях: по данным ВОЗ, ЛС в среднем у 40 % больных вообще не эффективны [3]. Очевидно, что действенность и безопасность профилактических и лечебных методов зависят от индивидуальных особенностей, поэтому их применение требует персонального подхода к каждому конкретному человеку. Подобный адресный подход, лежащий в основе персонализированной медицины, позволит не только повысить эффективность и безопасность профилактических и медикаментозных мер, но и сократить расходы на дорогостоящие процедуры, применяя их только у целевых групп [4]. Необходимость персонализации лечебных методов осознавалась давно и являлась «старой»

Дмитрий Александрович Сычев
e-mail: dimasychev@mail.ru

мечтой врачей с момента возникновения медицины, а слова М. Я. Мудрова о необходимости «лечить не болезнь по одному только ее имени, а самого больного» как нельзя лучше отражают суть персонализированной медицины. В отношении применения ЛС, персонализированная медицина — это принцип выбора ЛС и их доз в соответствии с индивидуальными результатами геномных и молекулярных исследований (технологий) [5].

Фармакогенетика — наука, изучающая роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на ЛС, что может позволить врачу персонализированно подойти к выбору как самих ЛС, так и их доз у конкретного пациента, обеспечив максимально эффективную и безопасную фармакотерапию. Предмет изучения фармакогенетики — наследственные различия, выражаемые в определенном фармакологическом ответе на ЛС (генетически детерминированный фармакологический ответ). Фармакогенетика — дисциплина, возникшая на стыке фармакологии и генетики. Хотя роль наследственности в формировании индивидуального ответа на ЛС была известна давно, понимание механизмов влияния генетических факторов на эффективность и безопасность фармакотерапии стало возможным лишь в связи с развитием методов молекулярной биологии и реализацией международной программы «Геном человека» [6]. Эти генетические факторы (по сути — генетические особенности пациента), как правило, представляют собой полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике ЛС. Изменения в этих участках могут приводить к нарушениям работы гена: отсутствие синтеза белка, синтез белка со сниженной или повышенной активностью, снижение или повышение синтеза неизмененного белка. Подобные изменения в полиморфных участках генов принято называть полиморфизмами, или аллельными вариантами. К изменению фармакологического ответа может приводить носительство полиморфизмов в генах, кодирующих белки, которые принимают участие в фармакокинетике и фармакодинамике ЛС. К первой группе относятся гены, кодирующие ферменты биотрансформации и гены транспортеров, участвующих во всасывании, распределении и выведении ЛС из организма (так называемые «фармакокинетические полиморфизмы»). В настоящее время активно изучается роль генов,

контролирующих синтез и работу ферментов биотрансформации ЛС, в частности изоферментов цитохрома P_{450} (*CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*) и ферментов II фазы биотрансформации (*N*-ацетилтрансферазы). В последние годы начато изучение влияния на фармакокинетику ЛС полиморфизма генов, — так называемых транспортеров ЛС. Ко второй группе отнесены гены, кодирующие «молекулы-мишени» ЛС или белки, функционально связанные с «молекулами-мишенями» (рецепторы, ферменты, ионные каналы), и гены, продукты которых вовлечены в патогенетические процессы (факторы свертывания крови, аполипопротеины и т. д.), так называемые «фармакодинамические полиморфизмы» [6].

Таким образом, фармакогенетическое тестирование — это выявление изменений (полиморфизмов) в генах, кодирующих белки, ответственных за фармакокинетику или фармакодинамику ЛС. Для проведения фармакогенетического тестирования в качестве биоматериала у пациента берут кровь или соскоб буккального эпителия (для выделения ДНК). Сбор этого биологического материала у больного не требует предварительной подготовки. Результаты фармакогенетического теста представляют собой полученные генотипы больного по тому или иному полиморфизму гена. Как правило, врач-клинический фармаколог интерпретирует результаты фармакогенетического теста — формулирует рекомендации по выбору ЛС и его режима дозирования для конкретного пациента. Применение таких тестов позволяет заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС. Это позволяет персонализированно выбрать ЛС и режим его дозирования, а в редких случаях — и тактику ведения пациентов. В будущем, когда будут внедрены так называемые чип-технологии (*microarray-technology*, ДНК-чипы), будет возможность определять не отдельные полиморфизмы определенных генов, а сразу все (или почти все) изменения в геноме человека, которые могут влиять на фармакологический ответ, что является задачей фармакогеномики. При этом станет возможным составление так называемого генетического паспорта пациента. С этих позиций фармакогенетика, а в будущем и фармакогеномика, в литературе рассматриваются как перспективные направления персонализированной медицины [6].

В настоящее время фармакогенетическое тестирование в клинической практике наибо-

лее актуально при применении определенных ЛС и определенных категорий пациентов [7]:

1. Характеристика ЛС:

- безальтернативное лекарство;
- широкий спектр действия и выраженность нежелательных лекарственных реакций;
- длительное применение ЛС (сердечно-сосудистые, психотропные, гормональные и т. д.);
- узкое терапевтическое действие;
- высокая стоимость.

2. Характеристика пациента:

- группа риска развития неблагоприятных побочных реакций (НПР);
- наследственный анамнез (НПР).

В настоящее время фармакогенетика является активно развивающейся наукой; около 50 % всех применяемых в клинической практике ЛС уже имеют генетическую информацию: проведены исследования ассоциаций между полиморфизмами тех или иных генов и фармакологическим ответом на ЛС (развитие НПР, неэффективность или, наоборот, высокая эффективность). Создан крупнейший Интернет-ресурс по клинической фармакогенетике, на котором собраны результаты всех проведенных фармакогенетических исследований, при этом возможен их удобный поиск как по международному непатентованному названию ЛС, так и по названию гена: <http://www.pharmgkb.org/>

Однако не каждая «генетическая» информация о ЛС может стать фармакогенетическим тестом, который может применяться в клинической практике. Для того, чтобы это произошло, фармакогенетический тест должен отвечать следующим требованиям [6].

- Наличие выраженной ассоциации между выявляемым полиморфизмом того или иного гена и фармакологическим ответом (развитие НПР, недостаточная эффективность или высокая эффективность).
- Наличие хорошо разработанного алгоритма применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического теста — выбор ЛС, режим его дозирования.
- Встречаемость выявляемого полиморфизма в популяции с частотой не менее 1 %.
- Доказанность преимуществ применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом: повышение эффективности, безопасности фармакотерапии и экономическая рентабельность подобного подхода.

- Доступность фармакогенетического теста больным и врачам, то есть наличие в лаборатории ЛПУ или коммерческих лабораториях специальных диагностических наборов.

В настоящее время этим требованиям удовлетворяет ограниченное количество фармакогенетических тестов, применение которых в клинической практике разрешено в большинстве стран мира и регламентировано в инструкциях по медицинскому применению.

Варфарин. Больным с высоким риском развития геморрагических осложнений рекомендуется проведение фармакогенетического тестирования: определение полиморфизмов генов *CYP2C9* (аллельные варианты *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*) и *VKORC1* (полиморфный маркер *G3673A*). Индивидуальный режим дозирования Варфарина в соответствии с результатами фармакогенетического тестирования может быть рассчитан с помощью *on-line*-калькулятора (www.warfarindosin.org). Подобный подход к дозированию Варфарина может способствовать ускорению подбора дозы для достижения целевых значений международного нормализованного отношения (МНО), снижению риска геморрагических осложнений и частоты эпизодов чрезмерной гипокоагуляции.

Клопидогрел. У больных, являющихся носителями полиморфизма *CYP2C19*2*, отмечается слабый антиагрегантный эффект Клопидогрела в связи с нарушением образования его активного метаболита в печени. Для выявления генетически детерминированной резистентности к Клопидогрелу рекомендуется проведение фармакогенетического тестирования — определение полиморфизма *CYP2C19*2*. При выявлении у больного носительства *CYP2C19*2* рекомендуется выбрать другой антиагрегант, например Тиклопидин, или следует удвоить нагрузочную и поддерживающую дозу Клопидогрела (подобный подход разрешен только в США).

Изониазид. Больным с туберкулезом с высоким риском развития побочных эффектов (гепатотоксичности, нейротоксичности) при применении Изониазида рекомендуется фармакогенетическое тестирование — определение полиморфизмов гена *NAT2* («медленные» аллельные варианты *NAT2*) или фенотипа ацетилирования. При выявлении фенотипа или носительства генотипа «медленного ацетилирования» рекомендуется более тщательно контролировать безопасность терапии Изониазидом.

Пиразинамид. Больным туберкулезом с высоким риском развития побочных эффектов (гепатотоксичности, нейротоксичности) при применении Пиразинамида рекомендуется фармакогенетическое тестирование — определение полиморфизмов гена *NAT2* («медленные» аллельные варианты *NAT2*) или фенотипа ацетилирования. При выявлении фенотипа или носительства генотипа «медленного ацетилирования» рекомендуется более тщательно контролировать безопасность терапии Пиразинамидом.

Карбамазепин. Носительство полиморфного маркера *HLA-B*1502* в монголоидных этнических группах ассоциируется с развитием синдрома Стивенса–Джонсона при применении Карбамазепина. Больным, принадлежащим к монголоидной расе, рекомендуется фармакогенетическое тестирование — определение полиморфного маркера *HLA-B*1502*. Результаты фармакогенетического тестирования позволяют выявить больных с очень высоким риском развития синдрома Стивенса–Джонсона при применении Карбамазепина, что является основанием для отказа от применения данного ЛС.

Норэтистерон. Носительство полиморфизма *G1691A* гена фактора свертывания *V* (так называемая «мутация Лейдена») ассоциируется с высоким риском тромбозов и тромбоэмболий, в том числе тромбоэмболии легочной артерии, при применении Норэтистерона. Женщинам, имеющим в анамнезе тромботические осложнения и/или с отягощенным семейным анамнезом по тромботическим осложнениям, рекомендуется фармакогенетическое тестирование — определение полиморфизма *G1691A* гена фактора свертывания *V*. Результаты фармакогенетического тестирования позволяют выявить женщин с очень высоким риском развития тромботических осложнений при применении Норэтистерона, что является основанием для отказа от применения данного ЛС.

Прогестерон. Носительство полиморфизма *G1691A* гена фактора свертывания *V* ассоциируется с высоким риском тромбозов и тромбоэмболий, в том числе тромбоэмболии легочной артерии, при применении Прогестерона. Женщинам, имеющим в анамнезе тромботические осложнения и/или с отягощенным семейным анамнезом по тромботическим осложнениям, рекомендуется фармакогенетическое тестирование — определение полиморфизма *G1691A* гена фактора свертывания *V*.

Результаты фармакогенетического тестирования позволяют выявить женщин с очень высоким риском развития тромботических осложнений при применении Прогестерона, что является основанием для отказа от применения данного ЛС.

Меркаптопурин. Для снижения риска побочных эффектов рекомендуется проведение фармакогенетического тестирования — определение полиморфизмов гена *TPMT*. При выявлении гомозиготного носительства полиморфизмов гена *TPMT* рекомендуется начинать лечение с доз, в 10 раз меньше средних рекомендованных.

Азатиоприн. Для снижения риска побочных эффектов рекомендуется проведение фармакогенетического тестирования — определение полиморфизмов гена *TPMT*. При выявлении гомозиготного носительства полиморфизмов гена *TPMT* рекомендуется начинать лечение с доз, в 10 раз меньше средних рекомендованных.

Иринотекан. Носительство полиморфизма гена *UGT1A1* (аллельный вариант *UGT1A*28*) ассоциируется с развитием тяжелой диареи при применении Иринотекана. Перед его назначением рекомендуется фармакогенетическое тестирование — определение полиморфизма гена *UGT1A1* (аллельный вариант *UGT1A*28*). При выявлении носительства полиморфизма гена *UGT1A1* (аллельный вариант *UGT1A*28*) рекомендуется начинать лечение с минимальных доз препарата.

Иматиниб. Выявление экспрессии *c-Kit** у больных ассоциируется с высокой эффективностью лечения Иматинибом. Рекомендуется проведение данного исследования перед началом лечения Иматинибом для прогнозирования эффективности лечения.

С учетом нашего опыта практического использования фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования непрямого антикоагулянта Варфарина, более подробно остановимся на прикладных аспектах применения именно этого теста [8].

В многочисленных рандомизированных клинических исследованиях доказано, что непрямые антикоагулянты снижают риск тромботических осложнений, и прежде всего ишемического инсульта у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий, с протезированным клапаном сердца, тромбозом глубоких вен голени и другими состояниями, спрово-

ждающимися высоким риском тромботических осложнений. При этом наиболее «хорошей» доказательной базой эффективности обладает Варфарин; меньшее количество рандомизированных клинических исследований проведено с Аценокумаролом; качественных рандомизированных клинических исследований по изучению эффективности и безопасности Фенилина не проводилось. Подбор поддерживающей дозы непрямых антикоагулянтов проводят индивидуально по показателю МНО, регламентированному в инструкциях по медицинскому применению препаратов. Основной проблемой применения непрямых антикоагулянтов является частое развитие кровотечений (до 26,5 %), в том числе и «больших» кровотечений, опасных для жизни, таких как желудочно-кишечные и кровоизлияние в мозг, — до 4,2 % в год. Это ограничивает широкое применение этой высокоэффективной группы ЛС. Чувствительность к непрямым антикоагулянтам значительно варьирует у различных больных, что проявляется в больших колебаниях величин их поддерживающих доз, развитием эпизодов чрезмерной гипокоагуляции и кровотечений. Индивидуальная чувствительность к оральным антикоагулянтам обусловлена как модифицируемыми (индекс массы тела, сопутствующие заболевания, сопутствующий прием других ЛС, в том числе и фитопрепаратов, особенности пищевого рациона, вредные привычки, такие как курение, алкоголь), так и не модифицируемыми факторами (пол, возраст, генетические особенности пациента). Однозначно доказано, что носительство аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* и генотип *AA* по полиморфному маркеру *G1639A* ассоциируются с низкими подобранными дозами Варфарина, нестабильностью антикоагулянтного эффекта, более частыми кровотечениями при его применении. В настоящее время фармакогенетическое тестирование для персонализации выбора режима дозирования оральных антикоагулянтов должно вклю-

чать выявление полиморфизмов генов *CYP2C9* (аллельные варианты *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*) и *VKORC1* (полиморфный маркер *G1639A*), поэтому именно эти полиморфизмы были включены в диагностический набор «ФармакоГЕН-АКГ» (производство «Алкорбио», Санкт-Петербург), позволяющий быстро и точно выполнять данный вид фармакогенетического тестирования. Для персонализации дозирования Варфарина с учетом результатов фармакогенетического тестирования разработано несколько алгоритмов, наиболее подходящим из которых для российских пациентов оказался алгоритм Gage, доступный для любого врача на Интернет-сайтах <http://www.warfarindosing.org> и <http://pharm-suite.ru>. Для выбора режима дозирования Варфарина в алгоритме Gage используется информация о полиморфизмах генов *CYP2C9* (аллельные варианты *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*) и *VKORC1* (полиморфный маркер *G1639A*). Использование фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования Варфарина может способствовать уменьшению сроков подбора его дозы, снижению частоты эпизодов чрезмерной гипокоагуляции в 3 раза, кровотечений — в 4,5 раза, госпитализаций пациентов по поводу кровотечений и тромботических осложнений — на 43 %, и, в конечном итоге, снижению затрат на лечение примерно на 100 руб. на одного пациента в месяц [9].

Таким образом, в настоящее время в клиническую практику постепенно входит методология персонализированной медицины, подразумевающая выбор лекарственного средства и их доз на основе индивидуальных особенностей пациента, выявляемых с помощью молекулярно-генетических технологий, одной из которых является фармакогенетическое тестирование. Оно необходимо, прежде всего, в тех случаях, когда планируется длительное применение высокоэффективного лекарства, но часто вызывающего неблагоприятные побочные эффекты, в том числе и серьезные.

Литература

1. Власов В. В. Введение в доказательную медицину. М.: МедиаСфера, 2001.
2. Rahman S. Z., Khan R. A., Gupta V., Uddin M. Pharmacoenvironmentology — a component of pharmacovigilance // *Environm Hlth*. 2007 (Jul. 24). Vol. 6. P. 20.
3. Schectman J. M., Schorling J. B., Nadkarni M. M., Voss J. D. Determinants of physician use of an ambulatory prescription expert system // *Int. J. Med. Inform.* 2005. Vol. 74. № 9. P. 711–717.
4. Кукес В. Г., Грачев С. В., Сычев Д. А., Раменская Г. В. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
5. *Генетический паспорт* / Под ред. В. С. Баранова. СПб., 2009.

6. Сычев Д. А., Раменская Г. В., Игнатьев И. В., Кукес В. Г. Клиническая фармакогенетика/Под ред. В. Г. Кукеса, Н. П. Бочкова. М.: Гэотар-Медиа, 2007.
7. Сычев Д. А., Сулейманов С. Ш., Кукес В. Г. Персонализированная медицина как путь к рациональному применению лекарственных средств: предпосылки, реалии, проблемы и перспективы для отечественной системы здравоохранения//Здравоохран. Дальнего Востока. 2010. № 1. С. 2–7.
8. Сычев Д. А. Персонализированная антикоагулянтная терапия на основе результатов фармакогенетического тестирования. СПб.: Алкорбио, 2010.
9. Герасимова К. В., Авксентьева М. В., Сычев Д. А. Оценка экономического преимущества фармакогенетического подхода к дозированию варфарина по сравнению с традиционным//Биомедицина. 2010. № 3. С. 39–41.

D. A. Sychev^{1,2}, O. V. Muslimova², Ye. V. Gavrisyuk², A. V. Kosovskaya², V. G. Kukes^{1,2}

¹I. M. Sechenov Moscow State Medical University, Moscow

²Institute of Clinical Pharmacology Ministry of Health and Social Development, Moscow

Pharmacogenetic technologies of personalized medicine: value for drug therapy optimisation

The principle of personalized medicine consists of choosing concrete medications and their doses according with individual peculiarities of the patient, including the signs revealed with molecular genetic methods. The pharmacogenetic testing is the most perspective method for clinical practice. The method reveals genetic characteristics of the patient causative for drug response: effectiveness or ineffectiveness, side effects. The pharmacogenetic testing may be necessary before administration of highly-effective but potentially harmful drugs.

Key words: *pharmacogenetics, personalized medicine, drug therapy, biotransformation, Warfarin*