

# РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ТЕРАПИИ АНТИАГРЕГАНТНЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Д.А. Сычев, В.Г. Кукес, Е.В. Гаврисюк, А.В. Коссовская, Р.Е. Казаков, А.О. Чикало, И.В. Кукес

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития России, Москва,

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

**Резюме:** В обзоре проанализированы фармакогенетические тесты для персонализации применения антиагрегантов, применяемых у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В США и Европе регламентировано применение фармакогенетических тестов для персонализации применения антиагрегантов из группы блокаторов рецепторов P2Y<sub>12</sub> (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор). Для этих тестов доказано, что их применение может повышать эффективность и безопасность лечения и в некоторых случаях является экономически оправданным. Информация о вкладе генетического фактора в развитие фармакологических эффектов указанных антиагрегантов фигурирует и в инструкциях, утвержденных Минздравсоцразвития.

**Ключевые слова:** фармакогенетика, антиагреганты, инструкции

## RECOMMENDATIONS FOR PHARMACOGENETIC TESTING FOR ANTIAGGREGANT MEDICINES PERSONALIZED THERAPY

D.A. Sychev, V.G. Kukes, E.V. Gavrisyuk, A.V. Kossovskaya, R.E. Kazakov, A.O. Chicalo, I.V. Kukes

**Abstract:** The review describes pharmacogenetic tests to personalize the use of antiaggregants used in patients with cardiovascular disease. In the U.S. and in Europe the use of pharmacogenetic tests is regulated to personalize the application of antiaggregants from group of receptor blockers R2Y<sub>12</sub> (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor). For these tests it has been proved that their use may increase the efficacy and safety of treatment and in some cases it is economically viable. The information about contribution of genetic factor in the development of pharmacological effects of these antiaggregants also appears in regulations approved by the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation.

**Key words:** pharmacogenetics, antiaggregant medicines, regulations

Фармакогенетический тест – это выявление конкретных генотипов, ассоциированных с изменением фармакологического ответа. В основе таких тестов лежит полимеразная цепная реакция (ПЦР). При этом в качестве источника ДНК для ПЦР (т.е. генетического материала) используются чаще всего кровь больного или соскоб буккального эпителия [1]. Сбор этого биологического материала у больного не требует предварительной подготовки. Результаты фармакогенетического теста представляют собой идентифицированные генотипы больного по тому или иному полиморфному маркеру [2, 3]. Как правило, врач, клинический фармаколог или медицинский генетик интерпретирует результаты фармакогенетического теста – формулирует рекомендации по выбору ЛС и его режима дозирования для конкретного пациента [1]. Применение таких тестов позволяет заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС и персонализировано подойти к выбору ЛС и его режима дозирования, а иногда определять и тактику ведения пациентов. Для фармакогенетического тестирования перспективно использование технологий тестирования, основанных на «микрочипах» (microarray-technology, ДНК-чипы). С этих позиций

фармакогенетическое тестирование можно рассматривать как один из прикладных инструментов персонализированной медицины [1, 2, 3].

Нами были проанализированы фармакогенетические тесты (включая необходимые для определения аллельные варианты и антиагреганты для персонализации которых используется), для которых известно следующее:

- Фармакогенетические тесты для персонализации применения антиагрегантных ЛС, для которых имеется «генетическая» информация или рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в российских инструкциях по медицинскому применению, одобренных и зарегистрированных Минздравсоцразвития РФ.
- Фармакогенетические тесты для персонализации применения антиагрегантных ЛС, для которых имеется «генетическая» информация или рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в инструкциях, утвержденных FDA и/или EMA [4].

- Фармакогенетические тесты включены в Рекомендации международных и национальных профессиональных научных общественных организаций:
  - Рекомендации экспертов Европейского научного фонда (ESF), обсужденные и одобренные участниками Европейской Конференции по фармакогенетике и фармакогеномике в Барселоне в июне 2010 г. (опубликовано в марте 2011 г.) [5].
  - Рекомендации экспертов Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (опубликовано в марте 2011 г.) [6].
  - Рекомендации экспертов Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC, США, начало публикаций – январь 2011) [7].
- Необходимость внедрения фармакогенетического теста в клиническую практику регламентировано канадской организацией, проводящей оценку медицинских технологий – Консультативным комитетом по медицинским технологиям Онтарио, Канада (ОНТАС) (Рекомендации ОНТАС опубликованы в сентябре 2010 г.) [8].

К антиагрегантам, для персонализации которых регламентировано применение фармакогенетического тестирования, относятся препараты из группы блокаторов рецепторов P2Y<sub>12</sub> (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор).

#### Показания для применения фармакогенетического теста:

- Прогнозирование развития резистентности к клопидогрелу и персонализированный выбор других антиагрегантов у пациентов:
  - с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрезкожном коронарном вмешательстве;
  - с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитика;
  - с другими формами ИБС при непереносимости ацетилсалициловой кислоты;
  - с ишемическим инсультом;
  - с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий.

#### Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять:

CYP2C19\*2 (rs4244285) и CYP2C19\*3 (rs4986893), – «медленные» аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена CYP2C19, – кодирующего основной фермент биотрансформации клопидогрела

(пролекарство), который участвует в образовании его активного метаболита, обладающего антиагрегантным эффектом.

**Биологический материал для фармакогенетического тестирования:** кровь, соскоб буккального эпителия.

**Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции.** Частота генотипов по CYP2C19, соответствующих медленным метаболитаторам (носительство аллельных вариантов CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3), в российской популяции составляет 11,4%, что сопоставимо с европейскими этническими группами [9].

**Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа.** У пациентов, являющихся носителями аллельных вариантов CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3, отмечается слабый антиагрегантный эффект клопидогрела в связи с нарушением образования его активного метаболита в печени, что обуславливает генетически детерминированную резистентность к данному препарату. Клинические последствия данного феномена состоят в том, что у носителей аллельных вариантов CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3, получающих клопидогрел, выше риск сердечно-сосудистых событий, по сравнению с пациентами, не несущими данных аллельных вариантов [10], что продемонстрировано в т.ч. и в российской популяции пациентов [11].

#### Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования [5].

- При выявлении носительства CYP2C19\*2 или CYP2C19\*3 (в гетерозиготном или гомозиготном состоянии) рекомендуется в нагрузочной дозе 600 мг (в первый день), далее по 150 мг/сутки. Альтернатива для данной категории пациентов – выбор другого антиагреганта, например, прасугрела, тикагрелора [5, 12].
- При выявлении генотипа CYP2C19\*1/\*1 клопидогрел применяется в дозах, регламентированных в инструкции по медицинскому применению: нагрузочная доза – 300 мг, далее по 75 мг/сутки.

**Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами.** У пациентов, несущих аллельные варианты CYP2C19\*2 или CYP2C19\*3 (гетерозиготного или гомозиготного носительства), применение прасугрела, тикагрелора вызывает антиагрегантный эффект, сопоставимый с клопидогрелом у пациентов, не несущих данных аллельных вариантов [5]. Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору антиагрегантов с традиционным методом применения клопидогрела без предварительного фармакогенетического тестирования. В 2011 году фармакогенетическое тестирование для выбора антиагрегантов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST вклю-

чены в Рекомендации Европейского общества кардиологов [12]. При этом эксперты определили уровень доказательности IIb.

#### Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению<sup>1</sup>.

- В разделе «Способ применения и дозы»: «Пациенты с генетически обусловленным снижением функции изофермента CYP2C19: статус слабого CYP2C19-метаболизатора ассоциируется с уменьшением антиагрегантного действия клопидогрела. Режим применения высоких доз (600 мг – нагрузочная доза, затем 150 мг один раз в сутки ежедневно) у слабых метаболизаторов увеличивает антиагрегантное действие клопидогрела. Однако оптимальный режим дозирования для пациентов со сниженным метаболизмом с помощью изофермента CYP2C19 в клинических исследованиях по клиническим исходам еще пока не установлен».
- В разделе «Особые указания»: «У пациентов, являющихся слабыми CYP2C19-метаболизаторами, клопидогрел в рекомендуемых дозах образует меньше активного метаболита клопидогрела и слабее выражен его эффект на функцию тромбоцитов. Пациенты с острым коронарным синдромом или подвергающиеся чрезкожному коронарному вмешательству и являющиеся слабыми CYP2C19-метаболизаторами, получающие клопидогрел

в рекомендованных дозах, могут иметь более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений, чем пациенты с нормальной функцией CYP2C19. Имеются тесты для генотипирования изофермента CYP2C19; эти тесты могут использоваться для помощи в определении терапевтической стратегии. Возможно обсуждение использования более высоких доз клопидогрела у пациентов с установленным генотипом слабого CYP2C19-метаболизатора».

#### Регуляторный статус теста за рубежом [5, 6]:

- FDA – включен в перечень ЛС, для которых сведения о фармакогенетике могут быть представлены в различных разделах инструкции, а в самой инструкции регламентирована возможность использования фармакогенетического тестирования для персонализации выбора антиагрегантов.
- ЕМА – не регламентировано.

Тест включен в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармако-генетического тестирования (2011) [5].

Тест рекомендован Консорциумом по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC, США) [13].

Тест включен в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) [6].

<sup>1</sup> Цитируется инструкция по медицинскому применению препарата «Плавикс»

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Сычев Д.А., Игнатьев И.В., Раменская Г.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика / Под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007–248 с.
2. Cohen N. Pharmacogenomics and Personalized Medicine Nadine // Humana Press. 2010. 528 p.
3. Yan Q. Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development // Humana Press. 2010. 504 p.
4. Table of Valid Genomic Biomarkers in the Context of Approved Drug Labels. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>
5. Becquemont L., Alfirevic A., Amstutz U. et al. Pharmacogenomics. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. 2010 Jan. V. 12(1). P. 113–124.
6. Swen J.J., Nijenhuis M., de Boer A et al. Pharmacogenetics: from bench to byte- an update of guidelines. Clin Pharmacol Ther. 2011. May. V. 89(5). P. 662–73.
7. Relling M.V., Klein T.E. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. Clin Pharmacol Ther. 2011 Mar. V. 89(3). P. 464–467.
8. OHTAC Recommendation. Emerging Pharmacogenomic Tests. September, 2010. URL: [http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/ohtac/tech/draft\\_comment/rec\\_pharma\\_test\\_20101130.pdf](http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/ohtac/tech/draft_comment/rec_pharma_test_20101130.pdf)
9. Gaikovitch E.A., Cascorbi I., Mrozikiewicz P.M. et al. I. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. Eur J Clin Pharmacol. 2003 Aug. V. 59(4). P. 303–312.
10. Gladding P., Webster M., Zeng I. et al. The pharmacogenetics and pharmacodynamics of clopidogrel response: an analysis from the PRINC (Plavix Response in Coronary Intervention) trial. JACC Cardiovasc Interv. 2008 Dec. V. 1(6). P. 620–627.
11. Комаров А.А., Панченко Е.П., Донников А.Е., Шахматова О.О., Джалилова Г.В., Илющенко Т.А. Факторы, определяющие клиническую эффективность клопидогрела и прогноз у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца. // Кардиология. 2011. № 2. С. 8–18.
12. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011. Sep. 21.
13. Scott S.A., Sangkuhl K., Gardner E.E. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. Clin Pharmacol Ther. 2011. Aug. V. 90(2). P. 328–32.