

В.Г.КУКЕС, академик РАМН, проф., Д.А.СЫЧЕВ, д.м.н., кафедра клинической фармакологии ММА им. И.М.Сеченова, Институт клинической фармакологии НЦ ЭСМП Росздравнадзора

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКА: ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИНСТРУМЕНТ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

Применение в клинической практике лекарственных средств (ЛС), эффективность которых доказана в рандомизированных исследованиях, выполненных в соответствии с методологией доказательной медицины, является одним из крупнейших достижений медицинской науки и практики конца XX в. И действительно, методология доказательной медицины подталкивает принятие врачом решения о применении ЛС у больного на основе результатов лучших клинических исследований, определяя, таким образом, стратегию лекарственной терапии при том или ином заболевании.

Эти стратегии находят свое отражение в стандартах и клинических рекомендациях различных профессиональных обществ. Однако тактика выбора и применения ЛС у конкретного пациента с учетом всех его индивидуальных особенностей до сих пор разработана плохо, и врачи часто назначают лекарства методом «проб и ошибок» и «на глазок». Поэтому проблема недостаточной безопасности и эффективности ЛС сохраняет свою актуальность в начале XXI в. (рисунки 1 и 2). Действительно, все пациенты разные, поэтому и тактика применения лекар-

ственных препаратов должна быть разной, а применение технологий, позволяющих индивидуализировать фармакотерапию, будет способствовать ее оптимизации, делая ее максимально эффективной и безопасной. Помимо всего прочего, это является экономически выгодным, т.к. позволяет снизить затраты на приобретение неэффективных лекарств и коррекцию нежелательных лекарственных реакций (НЛР) (рис. 3).

Применение подобных технологий в клинической практике является основой персонализированной медицины.

SUMMARY

The process of choosing and administration of drugs suitable for each patient's unique genotype is still underdeveloped: doctors often prescribe drugs through trial and error method. Meanwhile, patient's genetic specificity in 50% of cases determines the inadequacy of the future pharmacological reaction. Recommendations on a wider implementation of pharmacological testing results imply support from the state authorities.

V.G. KUKES, RAMS academician, prof., D.A. SYCHEV, Med. D., Clinical Pharmacology Department of I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Clinical Pharmacology Institute of Scientific Center for Evaluation of Medical Products at Rosdravnadzor. **Clinical pharmacogenetics: a prospective outlook for personalized medicine.**

РИСУНОК 1

Проблемы современной фармакотерапии: развитие НЛР



- в США ежегодно развитие НЛР является причиной госпитализации 2 млн. человек и более 100 тыс. случаев смерти
- Экономический ущерб от НЛР возрос с 76,6 (1997 год) до 177,4 миллиардов долларов (2001 год)

FDA, 2001

РИСУНОК 2

Проблемы современной фармакотерапии: недостаточная эффективность



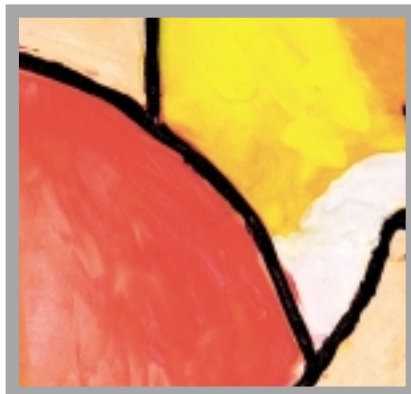
- Не «отвечают» на фармакотерапию 20-40% больных депрессией, 20-70% больных язвенной болезнью, 30-75% больных с гиперлипидемией, 40-75% больных бронхиальной астмой, 50-75% больных сахарным диабетом, 70-100% больных онкологическими заболеваниями, 10-75% больных артериальной гипертензией, 30-60% больных с мигренью, 20-50% больных артритом, 25-75% больных шизофренией

ИИО, 2003

Исходя из того, что генетические особенности пациента более чем на 50% могут определять неадекватный фармакологический ответ, т.е. то, чего мы не ждем от ЛС (неэффективность или развитие НЛР), персонализация применения ЛС на основе именно генетических исследований является наиболее перспективным направлением. Изучением влияния генетических особенностей на развитие фармакологического ответа у пациентов при применении тех или иных ЛС занимается раздел клинической фармакологии, называемый клинической фармакогенетикой, основы которой были заложены еще в середине прошлого века.

В настоящее время число публикаций, посвященных клинической фармакогенетике, растет, как снежный ком. В Интернете даже есть ресурс, на котором концентрируются результаты фармакогенетических исследований (www.pharmgkb.org). Однако за рубежом пока единичное количество фармакогенетических тестов одобрено к применению соответствующими регулирующими органами, а в реальной клинической практике фармакогенетическое тестирование применяется редко. Так, в Австралии и Новой Зеландии в 2005 г. было проведено всего лишь около 1000 фармакогенетических тестов. При этом наиболее часто проводится определение аллельных вариантов генов TPMT (чувствительность к цитостатику меркаптопурину) и BCHE (чувствительность к миорелак-

санту суксаметонию). А определение «медленных» аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты цито-



хрома P-450 и ацетилтрансферазы, в 2005 г. вообще ни разу не применялось. Россия, к сожалению, не имеет подобной статистики. Но если заглянуть в Интернет, то можно без труда найти несколько коммерческих медицинских центров и лабораторий, которые предлагают фармакогенетическое тестирование. В основном, это полиморфизмы генов ферментов биотрансформации, в частности CYP2C9 (чувствительность к непрямым антикоагулянтам), CYP2D6 (чувствительность к антидепрессантам и нейролептикам) и др.

В России необходимость фармакогенетического тестирования регламентирована приказом Минздрава РФ еще в 2003 г., однако применяется оно крайне редко. На наш взгляд, это связано с тем, что не каждая выявленная ассоци-

ация между полиморфизмом того или иного гена и неадекватным фармакологическим ответом может лечь в основу фармакогенетического теста, пригодного для реальной клинической практики. Нами были сформулированы основные условия для внедрения фармакогенетического тестирования в практическое здравоохранение (рис. 4). Однако следует иметь в виду, что фармакогенетическое тестирование необходимо для персонализации применения, прежде всего, «проблемных» ЛС, для которых характерны большой спектр НЛР и высокая вариабельность в эффективности.

Следует отметить, что число фармакогенетических тестов, которые FDA одобрило для применения в США, можно пересчитать по пальцам. К ним относятся:

- ♦ Выявление полиморфизмов генов CYP2D6 и CYP2C19 для выбора антидепрессантов и нейролептиков, а также их доз.
- ♦ Выявление полиморфизмов гена CYP2D6 для выбора дозы атомоксетина у детей с синдромом дефицита внимания.
- ♦ Выявление полиморфизмов TPMT для выбора дозы 6-меркаптопурина у детей с лейкозами.
- ♦ Определение экспрессии гена HER2 для выбора трастузумаба (херцептина) у женщин с раком молочной железы.
- ♦ Выявление полиморфизмов гена CYP2C9 для выбора дозы варфарина (одобрено в августе 2007 г.).

РИСУНОК 3



Очевидно, что одним из путей повышения эффективности и безопасности фармакотерапии является внедрение в клиническую практику технологий т.н. персонализированной (персонализированной) медицины

РИСУНОК 4

Требования к фармакогенетическому тесту для внедрения в клиническую практику

Наличие выраженной ассоциации между выявляемым аллелем того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом (развитие НЛР или недостаточная эффективность).

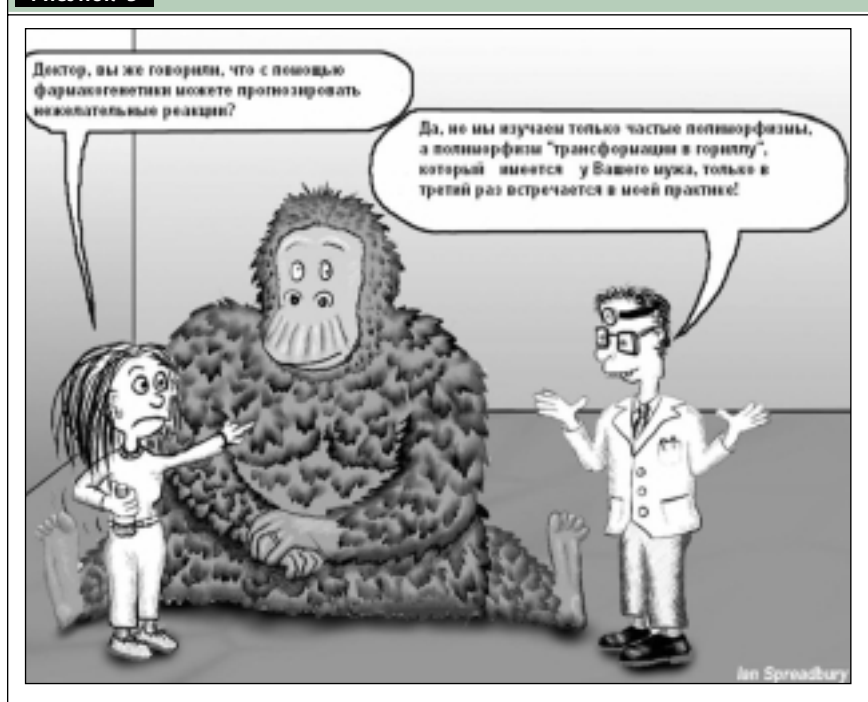
Фармакогенетический тест должен обладать высокой чувствительностью, специфичностью, предсказательной ценностью положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов.

Должен быть хорошо разработан алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического теста: выбор ЛС, его режима дозирования, «агрессивная» тактика ведения пациента и т.д.

Выявляемый (как правило минорный) аллель должен встречаться в популяции с частотой не менее 1%.

Должны быть доказаны преимущества применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом: повышение эффективности, безопасности фармакотерапии, а также экономической рентабельности.

РИСУНОК 5



Стоит также упомянуть о проблеме, связанной с тем, что в настоящее время известны не все полиморфизмы генов, определяющие фармакологический ответ на ЛС. Следовательно, пока наши тесты выявляют не все генетические особенности (рис. 5), и значит, будут как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты исследования. Тем более что на фармакологический ответ влияют и другие, негенетические факторы (взаимодействие, нарушение функции печени и почек, пища и т.д.). Есть уверенность, что в будущем появятся новые модели

дозирования ЛС, учитывающие многие другие индивидуальные особенности человека. Список ЛС, при применении которых необходимо использовать фармакогенетическое тестирование, будет быстро расширяться. В основном, это ЛС, при применении которых могут возникнуть проблемы эффективности и безопасности. На подходе к внедрению находятся фармакогенетические тесты, позволяющие выбирать наиболее эффективные для конкретного пациента гипотензивные средства, статины,

β 2-адреномиметики, причем в минимальных дозах. Кроме того, по нашему мнению, применение фармакогенетического тестирования придает большую уверенность врачу при применении ЛС. Например, тот же варфарин в России редко назначается не только из-за невозможности контроля МНО, но и из-за того, что врачи опасаются развития кровотечений. Доктор, подбирающий дозу варфарина с использованием фармакогенетического тестирования, уверен в безопасности данного лечения. Кстати, применение фармакогенетического тестирования может повысить приверженность больного к лечению, поскольку он знает, что врач назначил ему препарат в дозе, которая подходит только ему.

Очень важно вооружить врачей знаниями в области фармакогенетики и навыками практического использо-

вания фармакогенетического тестирования, для чего необходимо наладить обучение персонала фармакогенетических лабораторий. При этом, на наш взгляд, главными специалистами в области прикладного применения фармакогенетического тестирования должны быть врачи-клинические фармакологи, т.к. именно они должны стать помощниками врачей в решении проблем, возникающих при применении ЛС, и именно на их «откуп», согласно уже упоминавшемуся приказу

РИСУНОК 6

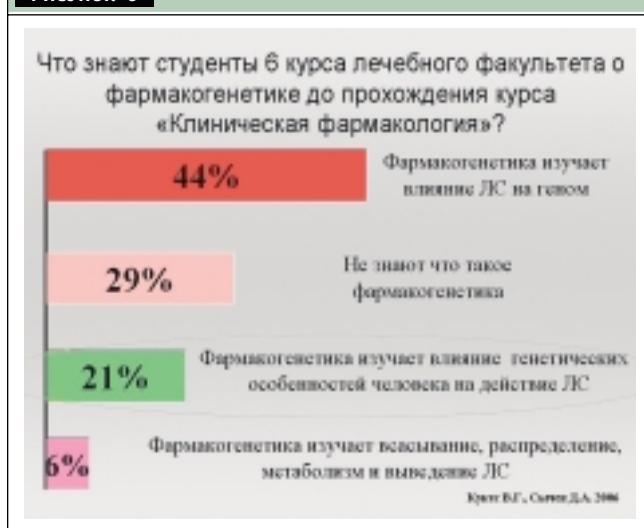
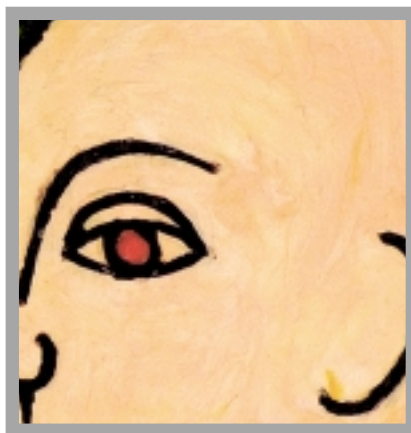


РИСУНОК 7



Минздрава РФ «О совершенствовании деятельности врачей-клинических фармакологов», отведена фармакогенетика. Основы клинической фармакогенетики необходимо изучать как на додипломном, так и на последипломном этапе обучения врачей, причем всех специальностей. И единственной в России кафедры фармакогенетики в РГМУ (зав. кафедрой академик РАМН, проф. С.Б.Середин) недостаточно. Пока студенты слабо представляют себе, что такое клиническая фармакогенетика и зачем она нужна: только 21% студентов 6 курса, обучающихся по специальности «лечебное дело», при опросе дали правильное определение фармакогенетики (рис. 6).

Итак, персонализированная медицина и ее главный в настоящее время инструмент — клиническая фармакогенетика активно развиваются и уже вплотную подошли к внедрению в реальную клиническую практику, в т.ч. в России. Фармакогенетическое тестирование вполне может явиться высокой медицинской технологией в области фарма-



котерапии. Да, в российском здравоохранении существует много нерешенных проблем, но возможности, которые предоставляет клиническая фармакогенетика, необходимо уже сейчас использовать на благо пациентов. В этом должны быть заинтересованы как врачи, так и фармацевтические компании. Недаром вопросы клинической фармакогенетики постоянно обсуждаются практически на всех крупных медицинских симпозиумах, а в 2005 г. на Всемирном экономическом форуме в Да-

восе даже был организован семинар по персонализированной медицине. Также следует сказать о том, что в странах Евросоюза фармакогенетические исследования получают официальную поддержку. Это нашло отражение в документе, разработанном 2 года назад: «25 рекомендаций по этическим, юридическим и социальным последствиям генетического тестирования» (http://europa.eu.int/comm/research/conferences/2004/genetic/pdf/recommendations_en.pdf). В этих рекомендациях подчеркивается необходимость государственной поддержки для активного внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику. Мы надеемся, что в будущем, приходя на прием к врачу, пациент будет получать четкие персонализированные рекомендации по лекарственной терапии как с учетом результатов фармакогенетических исследований, отраженных в его «генетическом паспорте», так и в соответствии с методологией доказательной медицины (рис. 7).

