

О.В.РЕШЕТЬКО, К.А.ЛУЦЕВИЧ, ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздравсоцразвития России

# Клиническая фармакология

## КАК МЕТОДОЛОГИЯ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН

## В XXI В.: ПУТЬ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЕ

С появлением в рамках клинической фармакологии (КФ) концепции персонализированной медицины заканчивается эра эмпирического восприятия половых различий. В развитии медицины основным становится подход, включающий, хотя и крайне урезанное, биомедицинское исследование и оценку таких «инструментов», как геномика, биомаркеры и биоинформатика [1].

**Ключевые слова:** половые различия, здоровье, женщины, биомаркеры, клинические исследования

### ● ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ С ПОЗИЦИИ ПОЛОВЫХ И ГЕНДЕРНЫХ РАЗЛИЧИЙ

На сегодня имеется достаточно доказательств важной роли физиологических различий между мужчинами и женщинами в распространении, течении и исходах болезней, а также «ответа» на их лечение. К сожалению, термины «пол» и «гендер» довольно часто используются в медицинском исследовании как взаимозаменяемые, что может вводить в заблуждение. В контексте КФ (например, фармакокинетики, фармакодинамики, биотрансформации и фармакогенетики) правильным и научно обоснованным термином является «пол», определяемый физиологией и генетикой индивида. Неподходящее использование терминов «пол» и «гендер» приводит к недооценке важности истинных биологических различий. Благодаря этому продолжает сохраняться архаичное понятие, что данные, полученные в клинических исследованиях с участием мужчин (first-in-man), могут быть легко обобщены и перенесены на женщин [6,7]. Тем не менее неоспоримо, что имеют место существенные как биологические, так и социальные различия в образе жизни женщин и мужчин, хотя систематические исследования с акцентом на социальные причины болезни и здоровья почти отсутствуют. Пример половых различий в отношении болезни позволяет наблюдать фундамен-

### SUMMARY

**Keywords:** sex differences, health, women, biomarkers, clinical trials

The introduction in the clinical pharmacology (CP) of the concept of personalized medicine landmarks the end of the era of empirical perception of sex differences. The developing medicine is increasingly focused on the approach which offers biomedical research, though a very short one, and the evaluation of such tools as genomics, biomarkers and bioinformatics [1].

**O.V.RESHETKO, K.A.LUTSEVICH,** Saratov State Medical University named after V.I.Razumovskiy, Russian Ministry of Health and Social Development. **CLINICAL PHARMACOLOGY AS A METHOD TO IMPROVE HEALTH OF WOMEN IN XXI CENTURY: THE ROUTE TO PERSONALIZED MEDICINE.**

тальные биологические различия между мужчинами и женщинами. Этиология половых различий распространяется дальше половых хромосом к таким явлениям, как импринтинг, когда наследуемые от отца и матери гены подвержены экспрессии различными путями. При этом болезнь выдвигает на первый план эти наследственные изменения, например, геномный профиль пациентов с немелкоклеточным раком легких демонстрирует половые различия в активации сигнальных путей [8].

С другой стороны, в качестве примера гендерных различий может служить

исследование, когда среди пациентов с болью в груди женщины, в отличие от мужчин, в большей степени стремились описать свое эмоциональное состояние, чем физическое ощущение болезни [9]. Были предложены биологические объяснения социального поведения индивида. Фенотип является результатом комплексных взаимодействий между генотипом и окружающей средой, когда экспрессия многочисленных диморфных генов находится под контролем специфических половых эпигенетических признаков. Факторы окружающей среды (социальное поведение, пищевые или химические соединения, включая лекарственные средства), особенно в критические моменты жизни, могут оказывать влияние на здоровье и болезнь половым и гендерным способами. При этом важно отметить, что эпигенетические процессы крайне чувствительны к сигналам окружающей среды, и изменения спектра генетической экспрессии могут устойчиво воспроизводиться даже после исчезновения индуцировавшего их сигнала, долгосрочно влияя на фенотипические проявления по механизму импринтинга.

Понимание роли эпигенетических факторов в половых и гендерных различиях должно способствовать оценке степени половых и гендерных взаимодействий, объясняя, каким образом они оказывают влияние на здоровый и больной организм, а также на эффективность и безопасность лечения [7].

### ● ОТ РАЗРАБОТКИ ДО МАРКЕТИНГА ЛС: ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ И РЕГУЛЯТОРНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ

Необходимо отметить, что половые и гендерные эффекты играют важную

роль в регулировании фармацевтических продуктов, от планирования клинических испытаний, регистрации новых лекарственных средств (ЛС) до их рекламирования и постмаркетингового надзора.

Исторически так сложилось, что женщины всех возрастов были недостаточно представлены в клинических исследованиях. После талидомидовой трагедии 1960-х годов, согласно выпущенному в 1977 г. Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США руководству, женщины репродуктивного возраста были отстранены от участия в I и начале II фазах клинических испытаний ЛС. И даже после появления в 1993 г. другого руководства, изменившего существующую регуляторную политику, в 60% всех клинических испытаний ЛС женщины не были представлены в достаточном количестве. Анализ динамики одобрения FDA новых активных веществ за периоды между 1995—1999, 2000—2002 и 2006—2007 гг. продемонстрировал тенденцию неравного включения в испытания ЛС женщин по сравнению с мужчинами. Во всех испытаниях 30,6% участвующих составили женщины. При этом 42,3% испытаний включали тестирование безопасности и переносимости ЛС выше одобренной дозы, когда 32,5% участников составили женщины. Сделан вывод, что количество испытаний с участием женщин и количество женщин, участвующих в I фазе испытаний ЛС, возросло с 2001 г., хотя женщины продолжают быть не полностью представленными в клинических испытаниях [13].

Вышеприведенные обстоятельства привели к необходимости отойти от общепринятой модели тестирования новых ЛС только на мужчинах и лицах европейского происхождения. В 1990 г. правительство США учредило при Национальных институтах здоровья (НИН) структуру, занимающуюся исследованиями в области здоровья женщин. При этом в период с 1990—1994 гг. Конгрессом США был инициирован ряд законодательных инициатив в поддержку дальнейшего изучения и менеджмента здоровья женщин, среди которых наиболее важным стал документ, принятый в 1993 г. (НИН Revitalization

Act of 1993). Также значимым фактом стала публикация в 1994 г. руководства о включении женщин и этнических меньшинств в качестве субъектов клинического исследования и создание в структуре FDA отдела, связанного с женским здоровьем (FDA-OWH). Уже к 2006 г. FDA-OWH было осуществлено финансирование более 100 исследовательских проектов, касающихся охраны и повышения качества здоровья женщин. Так как половые различия распространяются на все биологические системы и на всех уровнях биологической организации, в отчете, подготовленном в 2001 г. Институтом медицины США, был сделан вывод, что это должно учитываться при планировании и анализе результатов любого клинического исследования. Что касается европейской регуляторной политики, то специальные руководства по изучению и оценке половых различий отсутствуют, хотя признается важность с позиции половых различий ряда факторов, влияющих на эффективность ЛС. Однако это требует специального рассмотрения, о чем свидетельствуют европейские клинические испытания ЛС. Так, лечение ВИЧ-инфекции иллюстрирует половую вариабельность профилей эффективности, токсичности и фармакокинетики ЛС. Однако клинические испытания были выполнены без достаточного числа участия в них женщин, что позволило бы провести анализ половых различий. В 117 рандомизированных контролируемых клинических испытаниях эффективности антиретровирусной терапии у 41 905 взрослых доля женщин в испытаниях составила 14,43%. При этом процент ВИЧ-инфицированных женщин, в это время проживающих в Западной Европе, составлял 25%, а по всему миру — 49%.

Женщины в качестве потребителей оказывают существенное влияние на развитие фармацевтического рынка, включающего как рецептурный сектор, так и товары для здоровья. Следует отметить, что некоторые ЛС разрабатываются фармацевтическими компаниями специально для использования одним полом, например пероральные контрацептивы для женщин и средства лечения эректильной дисфункции для

мужчин. Другие ЛС, уже по данным клинических испытаний, получают одобрение регуляторных органов для использования только одним полом, например тегасерод для лечения синдрома раздраженного кишечника у женщин [5]. После регистрации у многих ЛС во время их использования в клинической практике выявляются значительные половые различия профилей эффективности и безопасности. Например, ингибиторы обратного захвата серотонина, преимущественно используемые для лечения депрессии, более эффективны у женщин. Тем не менее, согласно данным FDA, половые различия в реакциях на ЛС являются относительно редкими. Однако ЛС могут быть в большей степени причиной НПП у женщин, чем у мужчин [5, 10].

Особо следует отметить, что трагедия с применением талидомида имела место не вследствие участия беременных женщин в клинических испытаниях, а была результатом (по крайней мере, частично) неадекватных регуляторных стандартов исследований, предшествующих дистрибуции и маркетингу ЛС [14]. Хотя с включением небеременных женщин в исследования и сделан значительный шаг вперед, почти не наблюдается прогресса даже в обсуждении вопроса об участии беременных в клинических испытаниях ЛС. В основе современной фармакотерапии во время беременности лежит фетальная безопасность, т. к. в результате трансплцентарного перехода ЛС могут оказывать необратимое влияние на развитие плода. Таким образом, существующая практика маркировки ЛС при использовании во время беременности затрагивает только вопросы фетальной безопасности, не предоставляя информации относительно их ФК, ФД и эффективности. Отсюда следует, что, если применение препарата не изучено в связанных с беременностью условиях, например при преждевременных родах, астме во время беременности, лечение им во время гестации не рассматривается показанием для регуляторных целей и подпадает под критерий «off label». При этом 2/3 беременных женщин принимают, по крайней мере, один препарат без подтверждения его безопасности [15]. В то же время про-

должение консервативной политики неучастия в клинических исследованиях беременных женщин не может гарантировать безопасное использование ЛС ни для плода, ни для матери. Тем более новейшими исследованиями продемонстрировано воздействие во время беременности факторов окружающей среды (среди которых и ЛС) на экспрессию генов у потомства, предполагающее эпигенетическое программирование. Следовательно, игнорирование данной проблемы и откладывание ее решения обходится очень дорого для общества.

### ● ОПТИМИЗАЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ЛС ЖЕНЩИНАМИ В РАКУРСЕ МОДЕРНИЗАЦИИ ИНСТРУМЕНТОВ КФ

В опубликованном в 2004 г. докладе FDA, посвященном критической ситуации в области разработок новых ЛС, основной причиной стагнации было названо отсутствие инновационных методов их доклинического и клинического тестирования, когда «часто разработчики вынуждены использовать инструменты прошлого века» [16]. КФ обладает значительным потенциалом для разработки и обеспечения новыми инструментами, которые могут помочь в предупреждении, диагностировании и лечении болезни. Связанная с половым и гендерным взаимодействием медицина, учитывающая индивидуальные особенности пациентов, может стать первым шагом к внедрению в практическое здравоохранение персонализированной медицины. При этом отчетливое понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе половых различий, неизбежно влечет за собой применение новых методологий и инструментов КФ. Эти инструменты включают генетические, геномные или протеомные маркеры, использование биомаркеров с целью предсказания риска нежелательных побочных реакций (НПР) и «ответа» на лечение ЛС, а также альтернативные дизайны клинических испытаний ЛС и методы анализа полученных результатов.

Наиболее быстро развивающейся областью исследований в рамках КФ стала фармакогенетика, трансформированная в современных условиях в фар-

макогеномику. Выявление генетических особенностей, прежде всего в ФК, привело к установлению полиморфной природы многих ферментов, участвующих в лекарственном метаболизме, а также транспортеров, отвечающих за проникновение и выведение ЛС и их метаболитов из клеток. Генетические особенности пациентов, ассоциированные с изменениями фармакологического ответа, определяются при проведении фармакогенетического тестирования. Например, в клинической практике отбор пациенток на основе CYP2D6 генотипа позволяет оптимизировать лечение рака молочной железы пролекарством тамоксифеном — селективным модулятором рецепторов эстрогена. Фармакогенетическая вариабельность изофермента CYP2D6 у пациенток с постменопаузальным эстроген-позитивным раком молочной железы ассоциируется с «ответом» на лечение тамоксифеном, при биотрансформации которого образуются активные метаболиты (эндоксифен и 4-гидрокситамоксифен). Женщины со статусом фенотипа CYP2D6 «медленные/промежуточные метаболиты» продемонстрировали отсутствие эффективности лечения тамоксифеном из-за уменьшения продукции активных метаболитов, что сопровождалось побочными эффектами. Вместе с тем фармакоэкономический анализ, в который было включено 25 когортных исследований, показал отсутствие экономических преимуществ при применении фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования тамоксифена [17]. Другим примером может служить идентификация для ЛС новых молекулярных мишеней, таких как катепсин К, позволяя проводить таргетную терапию остеопороза, которым в 80% случаев страдают женщины.

Следует отметить значительный рост прогностической способности «микротехнологий», позволяющих идентифицировать в единственном биологическом образце множество активных соединений. Концентрационные профили метаболитов и геномные данные могут быть использованы в качестве биомаркеров, указывающих на присутствие и/или тяжесть заболевания в за-

висимости от пола. Это позволяет проникнуть в связанные с полом различия клеточных регуляторных процессов и понять биохимические механизмы, лежащие в основе полового диморфизма. Использование биомаркеров для распознавания болезни, доказательства эффективности и оценки токсичности, или в качестве суррогатов для клинических конечных точек, не является новой концепцией в разработке фармацевтических продуктов. Тем не менее стабильные биомаркеры позволяют идентифицировать индивидов, которые с большей вероятностью ответят на медикаментозное вмешательство, что позволит с меньшими затратами сформировать популяцию, участвующую в клинических испытаниях ЛС. Также такие биомаркеры могут служить в качестве инструмента для оптимизации фармакотерапии, когда существует отсутствие альтернативы или когда последствия терапевтических неудач нежелательны. К примеру, тамоксифен демонстрирует эффективность лечения только у пациенток с постменопаузальным эстроген-позитивным раком молочной железы.

Биологическое сходство течения заболевания и ответа на лечение между мужчинами и женщинами часто допускается без проспективных попыток обнаружить или понять половые различия, когда без дальнейшего исследования происхождения наблюдаемого отличия ответа на ЛС от установленного в клиническом испытании его относят к типичному. Следовательно, связанное с полом понимание, каким образом биомаркер связан с течением болезни и ее прогрессированием, так же как его изменение в ответ на лечение, является решающим для оптимизации фармакотерапии у мужчин и женщин. В связи с этим также важны многочисленные исследования с целью разработки биомаркеров, которые способны специфически идентифицировать связанные с полом клинические исходы. Для оценки потенциальных изменений исходов, связанных с полом, также представляют интерес методы медицинской и диагностической визуализации и диагностические тесты. Для понимания различий, лежащих в основе полового диморфизма, предлагается

создание централизованного хранилища аннотированных специфических маркеров (клетки, ткани, результаты визуализационного анализа, электрокардиограммы), с разработкой стандартов, включающих пол в качестве варибельной [18]. В данном случае речь идет о возможностях биоинформатики, включающей в себя: а) базы данных, в которых хранится медико-биологическая информация; б) набор инструментов для анализа тех данных, которые лежат в таких базах; в) правильное применение компьютерных методов для правильного решения медико-биологических задач. Таким образом, современная инфраструктура биоинформатики данных клинических испытаний ЛС означает, что все данные доступны в электронном виде (улучшенный доступ) и стандартизированы и что современные аналитические инструменты (интерфейсы — компьютерные программы) доступны для быстро-

го и эффективного анализа данных с целью создания полезного знания о медицинских продуктах. При этом модернизация такой инфраструктуры представляется затратным, комплексным и длительным процессом. Тем не менее, это необходимый шаг в направлении улучшения оценки польза/риск, что, в свою очередь, увеличит способность идентифицировать важные половые различия, связанные с использованием ЛС. Эти принципы модернизации биоинформатики, когда применимы ко всем данным результатов экспериментальных и клинических исследований (например, ФК, ФД, геномным, биомаркерам), позволяют создать предпосылки лучшего понимания эффектов ЛС в области улучшения женского здоровья, сделав возможным в будущем по-настоящему персонализировать здравоохранение.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Parekh A, Sanhai W, Marts S, Uhl K. Advancing women's health via FDA. Critical Path Initiative. Drug Discovery Today: Technologies 2007; 4: 69—73.
2. Uhl K. Advancing women's health in the 21st century: applying the tools of clinical pharmacology. Clin Pharmacol Ther 2008; 83: 3—7.
3. Kim AM, Tinggen CM, Woodruff TK. Sex bias in trials and treatment must end. Nature 2010; 465: 688—689.
4. Waldman SA, Christensen NB, Moore JE, Terzic A. Clinical pharmacology: the science of therapeutics. Clin Pharmacol Ther 2007; 81: 3—6.
5. Bren L. Does sex make a difference? FDA Consum Mag 2005; 39: 10—15.
6. Uhl K, Parekh A, Kweder S. Females in clinical studies: where are we going? Clin Pharmacol Ther 2007; 81: 600—602.
7. Franconi F, Seghieri G, Canu S et al. Are the available experimental models of type 2 diabetes appropriate for a gender perspective? Pharmacol Res 2008; 57: 6—18.
8. Mostertz W, Stevenson M, Acharya C et al. Age- and sex-specific genomic profiles in non-small cell lung cancer. JAMA 2010; 303: 535—543.
9. Vodopiutz J, Poller S, Schneider B et al. Chest pain in hospitalized patients: cause-specific and gender-specific differences. J Women's Health 2002; 11: 719—727.
10. Fisher JA, Ronald LM. Sex, gender, and pharmaceutical politics: from drug development to marketing. Gend Med 2010; 7: 357—370.
11. Geller SE, Adams MG, Carnes M. Adherence to federal guidelines for reporting of sex and race/ethnicity in clinical trials. J Women's Health 2006; 15: 1123—1131.
12. Tinggen CM, Kim AM, Wu P-H, Woodruff TK. Sex and sensitivity: the continued need for sex-based biomedical research and implementation. Women's Health 2010; 6: 511—516.
13. Pinnow E, Sharma P, Parekh A et al. Increasing participation of women in early phase clinical trials approved by the FDA. Women's Health Issues 2009; 19: 89—93.
14. Iyerly AD, Little MO, Faden RR. The second wave: Toward responsible inclusion of pregnant women in research. Int J Fem Approaches Bioeth 2008; 1: 5—22.
15. Herring C, McManus A, Weeks A. Off-label prescribing during pregnancy in the UK: an analysis of 18,000 prescriptions in Liverpool Women's Hospital. Int J Pharm Pract 2010; 18: 226—229.
16. Buckman S, Huang S-M, Murphy S. Medical product development and regulatory science for the 21st century: the critical path vision and its impact on health care. Clin Pharmacol Ther 2007; 81: 141—144.
17. Fleeman N, Martin Saborido C, Payne K et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of genotyping for CYP2D6 for the management of women with breast cancer treated with tamoxifen: a systematic review. Health Technol Assess 2011; 15: 1—102.
18. Oliva A, Pinnow E, Levin R, Uhl K. Improving women's health through modernization of our bioinformatics infrastructure. Clin Pharmacol Ther 2008; 83: 192—195.

кроме того...

### Американские медики решили доверять ГМО

После состоявшегося обсуждения проекта политики по продуктам, содержащим ГМО, Американская Медицинская Ассоциация (American Medical Association, АМА) решила придерживаться правила «доверяй, но проверяй».

Согласно принятой политике, делегаты съезда АМА подтверждают, что ни одним из проведенных с 1970 г. исследований никакого вреда ГМО-продуктов доказано не было. Поэтому такие продукты даже не нуждаются в обязательном указании на этикетке о том, что они содержат ГМО, хотя многие эксперты призвали сделать это упоминание обязательным.

Однако Ассоциация уверена, тем не менее, в необходимости обязательного предпродажного одобрения подобных продуктов. Процедура такого одобрения будет представлять собой тестирование продукта на содержание основных нутриентов и наличие токсичных веществ. Один из членов правления АМА — Патрис Харрис (Patrice Harris) назвала эту процедуру «превентивной мерой гарантии здоровья населения». Впервые продукты с ГМО появились на полках супермаркетов в 1996 г. Этот термин объединяет любые продукты, полученные из животных или растений, которым была внедрена модифицированная ДНК определенных бактерий. Эта методика повышает урожайность и морозоустойчивость растений, а также помогает животным и растениям противостоять некоторым паразитам. Однако некоторые специалисты опасаются, что продукты с ГМО могут вызвать у некоторых людей аллергию или негативно влиять на работу иммунной системы, хотя научных доказательств этих, а также других потенциальных рисков пока что не получено. Напомним, что в начале июня Главный государственный санитарный врач РФ Геннадий Онищенко направил в Госдуму материалы к парламентским слушаниям по вопросу ГМО. В документе Роспотребнадзор предлагает разрешить использование ГМО «в целях обеспечения охраны здоровья населения», для чего необходимо «создание российскими учеными линий ГМО, адаптированных для выращивания на территории России».