ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

ТАМОЖЕННЫЙ СОЮЗ: ИНТЕГРАЦИЯ ПРОДОЛЖАЕТСЯ

Ad discendum, non ad docendum.
Для того чтобы учиться, а не для того чтобы учить.

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

Персонализированная медицина: новые возможности для повышения безопасности фармакотерапии

В настоящее время медицинская наука овладела методами лечения (медикаментозное, хирургическое и т.д.) большинства заболеваний человека. Эффективность этих методов подтверждена доказательной медициной. Именно доказательная медицина и разработанные на ее основе клинические рекомендации и стандарты лечения тех или иных заболеваний определяют стратегию лечебных мероприятий, в т.ч. и применения лекарственных средств (ЛС). Однако во всех странах мира не теряет актуальности проблема частого развития нежелательных лекарственных реакций, частично решить которую позволяют персонализированные подходы к терапии.

SUMMARY

Numerous adverse reactions to pharmaceuticals remain a global danger, which can be partly neutralized with the help of personalized medicine.
V.G.KUKES, RAMS academician, Prof., **D.A.SYCHEV**, Prof., Institute of Clinical Pharmacology under Roszdravnadzor, department of clinical pharmacology at the I.M. Sechenov's Moscow Medical Academy. **PERSONALIZED MEDICINE: NEW WAYS TO IMPROVE DRUG EFFICIENCY.**

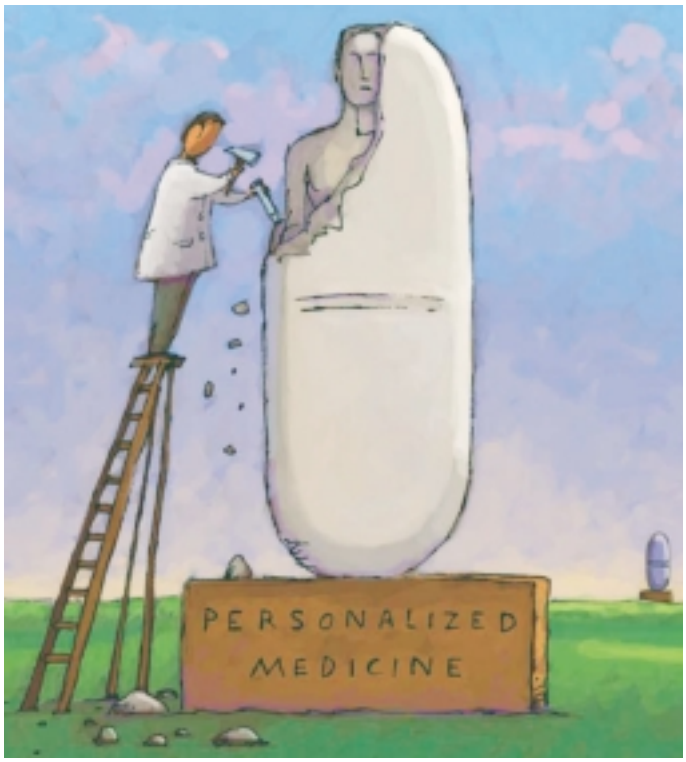
ИНСТРУМЕНТЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

Нежелательные лекарственные реакции представляют серьезную проблему, приводя подчас к инвалидности и даже смерти пациентов, в некоторых странах они выходят на 4—5 место среди всех причин смерти. Так, например, в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях доказано, что применение варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий на 41% снижает частоту ишемических инсультов. При этом варфарин в 25% случаев может вызывать кровотечения (из них 2% — это т.н. «большие» кровотечения, опасные для жизни). Из этого следует, что широкому применению варфарина в клинической практике препятствуют нерешенные проблемы безопасности его применения.

Очевидно, что безопасность ЛС зависит от индивидуальных особенностей организма, поэтому их применение требует персонализированного подхода к каждому конкретному человеку. Подобный адресный подход, лежащий в основе персонализированной медицины, позволит не только повысить безопасность медикаментозного лечения, но и сократить расходы на коррекцию нежелательных реакций. Необходимость персонализации лечебных методов осознавалась давно, а слова великого русского врача М.Я.Мудрова, жившего в XVIII в., о необходимости «лечить не болезнь по одному только ее имени, а самого больного», как нельзя лучше отражают суть персонализированной медицины.

Благодаря достижениям молекулярной медицины и, прежде всего, молекулярной генетики сегодня появились высокоэффективные технологии, делающие персонализированную медицину реальностью. Следует также отметить, что помимо генетических исследований «инструментом» персонализированной медицины становится исследование в крови т.н. биомаркеров (как правило, определенных белков), позволяющих прогнозировать развитие или течение тех или иных заболеваний. Однако концепция биомаркеров, назы-

ваемая фармакопротеомикой, находится в начальной стадии развития. На роль инструментов персонализированной медицины претендуют и абсолютно новые направления, такие как фармакотранскритомика (изучение работы гена на основе изучения матричных РНК) и фармакометаболомика (изучение «интимных» метаболических процессов, происходящих с ЛС).



ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ЛС

Очевидно, что персонализация применения ЛС может оказать существенное влияние на частоту развития нежелательных реакций, в т.ч. со смертельным исходом. Поэтому использование подобного подхода в практическом здравоохранении поощряется и поддерживается Еврокомиссией и FDA. В настоящее время наиболее близким к клинической практике направлением развития персонализированной медицины является персонализированный выбор ЛС на основе изучения генетических особенностей пациентов, или фармакогенетический подход к медикаментозной терапии. Это связано с тем, что именно генетические особенности пациентов в наибольшей степени определяют «фармакологический ответ» на применение ЛС и, прежде всего, развитие НЛР (нежелательных лекарственных реакций) (*рис. 1*). Выявление генетических особенностей у больных позволит врачу индивидуально подбирать наиболее эффективные и безопасные ЛС из определенных групп, а также их дозу (фармакогенетический подход).

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД

Фармакогенетический подход к выбору ЛС и определению дозировки может быть применен в кардиологии (оральные антикоагулянты, бета-адреноблокаторы, статины), пульмонологии (бета-адреномиметики), ревматологии (метотрексат), психиатрии (антидепрессанты, нейролептики, транквилизаторы), неврологии (противосудорожные препараты), онкологии (цитостатики) и т.д. Он позволит не только повысить эффективность терапии и снизить частоту развития нежелательных реакций, но и сэкономить на дорогостоящих ЛС, которые при эмпирическом выборе могут оказаться неэффективными для данного пациента. При этом фармакогенетический подход наиболее оправдан при лечении пациентов с высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций, а также при применении ЛС, характеризующихся:

- большим спектром и выраженностью нежелательных лекарственных реакций;
- длительным применением (сердечно-сосудистые, психотропные ЛС, гормональные препараты и т.д.);
- узким терапевтическим диапазоном;
- высокой стоимостью.

РИСУНОК 1 **Факторы, влияющие на фармакологический ответ при применении ЛС**

Приведем несколько примеров, когда фармакогенетический подход позволяет значительно повысить безопасность медикаментозного лечения.

- Выявление определенных полиморфизмов генов CYP2C9 (аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3) и системы лейкотриенов позволяет прогнозировать нежелательные реакции при применении большинства НПВС, в т.ч. и разрешенного в педиатрической практике ибупрофена (гастроинтестинальные расстройства, язвы и эрозии желудка, желудочно-кишечные кровотечения, аспириновая астма). Этой категории пациентов необходимо на-

значать НПВС только в минимальных дозах или заменять парацетамолом, не метаболизирующимся CYP2C9. В случае выявления генетической предрасположенности к аспириновой бронхиальной астме следует отказаться от применения НПВС, заменив их также парацетамолом. Такой подход позволит снизить частоту осложнений при применении НПВС, прежде всего желудочно-кишечных кровотечений, которые остаются основной причиной смерти от нежелательных лекарственных реакций. Такие тесты необходимо проводить всем детям, а также взрослым, у которых планируется длительное и частое применение НПВС (заболевания опорно-двигательного аппарата и т.д.).

♦ Выявление определенных полиморфизмов гена CYP2D6 (выявление «медленного» аллельного варианта CYP2D6*4) позволяет прогнозировать у детей с синдромом гиперактивности и нарушения внимания нежелательные реакции при применении наиболее эффективного ЛС атомоксетина (страттеры). При выявлении этих полиморфизмов применение препарата допускается только под контролем концентрации атомоксетина в плазме крови и не допускаются его комбинации с пароксетином, флуоксетином, хинидином. Этот подход позволяет снизить риск нежелательных реакций при применении атомоксетина. Тесты необходимы всем детям с синдромом гиперактивности и нарушения внимания.

♦ Выявление определенных полиморфизмов гена CYP2D6 (выявление «копий» гена CYP2D6 и «медленного» аллельного варианта CYP2D6*4) позволяет прогнозировать развитие нежелательных реакций (седация, экстрапирамидный синдром, гепатотоксичность и т.д.) и эффективность применения всех нейролептиков и антидепрессантов. Данный подход позволяет дифференцированно подойти к выбору нейролептиков и антидепрессантов, а также режимов дозирования и в результате снизить частоту развития нежелательных реакций и повысить эффективность лечения. Тесты необходимо проводить всем больным психиатрического профиля, особенно при длительной терапии.

♦ Выявление определенных полиморфизмов генов CYP2C9 (аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3) и VKORC1 позволяет прогнозировать развитие кровотечений при применении оральных антикоагулянтов, эффективно снижающих вероятность ишемического инсульта – одного из факторов высокой летальности и инвалидизации населения. Выявление данных полиморфизмов позволяет выбрать начальную дозу варфарина, что способствует снижению частоты кровотечений при сохранении высокой эффективности профилактики тромбозов и тромбоэмболий. Данный тест необходимо проводить всем больным с высоким риском развития тромбозов и тромбоэмболий (больные с постоянной формой фибрилляции предсердий, больные после протезирования клапанов сердца и сосудов и т.д.), нуждающимся в длительном приеме непрямых антикоагулянтов. Аналогичный подход следует также применять при использовании пероральных гипогликемических средств у больных сахарным диабетом II типа.

♦ Выявление определенных полиморфизмов гена TPMT позволяет прогнозировать опасные для жизни миелотоксические осложнения при применении высокоэффективного цитостатика 6-меркаптопурина у больных лейкозами, особенно у детей. Больным с данными полиморфизмами 6-меркаптопурин должен назначаться в дозе, в 8 раз меньше стандартной. Аналогичные подходы применимы при использовании иринотекана у больных раком прямой кишки (выявление полиморфизмов гена UGT1A1) и фторурацила при разных формах рака (выявление полиморфизмов гена ДПДГ).

♦ Для того чтобы фармакогенетический тест стал реальным инструментом персонализированной медицины в клинической практике, он должен отвечать следующим требованиям:

— наличие выраженной ассоциации между выявляемым аллелем того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом (развитие НЛР или недостаточная эффективность);

— высокая чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов;

— четкий алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического теста: выбор ЛС, режима дозирования, «агрессивная» тактика ведения пациента и т.д.;

— встречаемость выявляемого аллеля, как правило минорного, в популяции с частотой не менее 1%;

— доказанные преимущества применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом: повышение эффективности, безопасности фармакотерапии, а также экономическая рентабельность.

Очевидно, что внедрение подходов персонализированной медицины в повседневную клиническую практику возможно только при тесном взаимодействии генетиков, биохимиков, фармакокинетиков, клиницистов, в т. ч. клинических фармакологов. Кроме того, методология персонализированной медицины должна «пронизывать» учебные программы подготовки врачей на до- и последипломном этапах обучения. Персонализированная медицина призвана помочь врачу «увидеть» за таблеткой конкретного больного.

Использование в повседневной клинической практике высокотехнологичных, инновационных методов персонализированной медицины вместе с достижениями доказательной медицины позволит снизить частоту нежелательных лекарственных реакций, в т.ч. и смертельных исходов, повысить качество фармакотерапии. Более того, возможности персонализированной медицины следует учитывать в процессе совершенствования системы фармаконадзора, а именно, той ее части, которая касается разработки и внедрения методов, повышающих безопасность применения ЛС.