

А. А. ЖАНПЕИСОВА

*КазНМУ имени С.Д.Асфендиярова,
кафедра клинической фармакологии, ЛФК и физиотерапии*

К ПРОБЛЕМЕ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

У клинических фармакологов все острее стоит вопрос об эффективности и безопасности использования лекарственных средств. В настоящее время врачи при назначении лекарственных средств больному пользуются разработанными стандартами, протоколами лечения больных, в которых не учитываются индивидуальные генетические особенности человека.

В статье впервые поднимается проблема необходимости научных разработок и обоснования персонализированной фармакотерапии в Казахстане, необходимости внедрения методов фармакогенетического тестирования для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии.

Ключевые слова: *клиническая фармакология, фармакогенетика персонализированная фармакотерапия, фармакогенетический тест*

Проблема эффективной и безопасной фармакотерапии в мире актуализируется в связи с ростом количества лекарственных средств (ЛС).

В настоящее время врачи-клиницисты постоянно сталкиваются в своей повседневной практике с проблемами, связанными с лечением больных, выбором наиболее безопасного и эффективного ЛС, подбором доз, учетом совместимости и взаимодействия с другими ЛС, профилактикой нежелательных побочных реакций, коррекцией при их возникновении.

Достижениями прошлого века нельзя не признать разработку стандартов и клинических рекомендаций для лечения больных, основанных на принципах доказательной медицины и результатах клинических исследований, но при таком подходе не учитывались индивидуальные особенности больного, которые влияют на исход фармакотерапии.

Результаты зарубежных научных исследований [1,2,3,4,5,6] доказали, что на обычную стандартную дозу ЛС больные дают разный фармакологический ответ: у одних концентрация ЛС в крови завышена, что приводит к развитию побочных реакций; у других – занижена, и лечение становится неэффективным; у третьих - возникает парадоксальная реакция, которая может привести к летальному исходу. По данным ВОЗ (2009г) эффективность лечения больных, в среднем составляет только 60%. В США от неправильного применения лекарств в год умирают до 100000 человек, что занимает 6-е место среди причин смертности, регистрируются более 2 млн. нежелательных лекарственных реакций (НЛР), экономический ущерб возрос с 76,6 (1997) до 177,4 млрд. долларов (2001) [6].

Специальные исследования [8,9,10]. показали, что имеются большие различия в индивидуальной чувствительности людей к лекарствам: так к бутадйону разница доходила до 7 раз, к дикумарину – до 13 раз, к антипирину до 5 раз. Логично, что у разных больных имеются свои индивидуальные, т.е. персонализированные особенности своего организма, что вызывает разный фармакологический ответ на ЛС.

В различных по национальной принадлежности популяциях людей результаты фармакогенетических исследований отличаются, например в работе профессора Ю.Н Чернова показано, что частоты клинически значимых аллельных вариантов генов системы биотрансформации у русских сопоставимы с частотами представителей других европейских стран, но у чукчей, проживающих на крайнем Севере, эти частоты были выше. Генетические особенности человека, влияющие на фармакологический ответ, определяются при проведении фармакогенетического тестирования [11,12].

В странах Евросоюза фармакогенетические исследования получили поддержку. Это нашло отражение в документе «25 рекомендаций по этическим, юридическим и социальным последствиям генетического тестирования». В этих рекомендациях подчеркивается необходимость государственной поддержки для активного внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику. Фармакогенетический тест это выявление конкретных генотипов, ассоциированных с изменением фармакологического ответа [12]. В России вышел приказ Минздрава №494 (2003г) «О совершенствовании деятельности врачей - клинических фармакологов», где рекомендуется организовать специальные лаборатории фармакогенетики, результаты исследований которых должны использовать клиницисты для персонализированного подхода к выбору ЛС и его режима дозирования. Позже вышел приказ №1022 (2010г) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «клиническая фармакология» по направлению пациента на консультацию к клиническому фармакологу при подозрении на наличие и/или выявление фармакогенетических особенностей пациента». В России в течение нескольких десятков лет проведено множество фармакогенетических исследований, результаты которых отражены в многочисленных монографиях, периодической печати, рекомендациях [13,14,15]. Главными специалистами в области прикладного применения фармакогенетического тестирования должны быть клинические фармакологи, необходимо вооружить врачей знаниями по фармакогенетике, наладить обучение персонала фармакогенетических лабораторий. В России вопросами фармакогенетики занимаются на кафедре клинической фармакологии Первого Московского медицинского университета им. И.М.Сеченова профессор Сычев Д.А под руководством академика Кукеса В.Г.

Существует пока единственная кафедра фармакогенетики в Российском Государственном медицинском университете, что считается недостаточной, т.к. при опросе студентов 6 курса лечебного факультета только 21% дали правильное определение фармакогенетики [11].

В России теория фармакогенетики начинает соединяться с практикой, но и там редко можно встретить специалиста фармакогенетики в обычных поликлиниках, как и у нас клинического фармаколога.

Вопросы клинической фармакогенетики постоянно обсуждаются на всех крупных медицинских симпозиумах, а в 2005 г на Всемирном экономическом форуме в Давосе был организован семинар по персонализированной медицине [19].

Имеются разные определения фармакогенетики. Термин «фармакогенетика» впервые предложил Фогель в 1959 г. Клиническая фармакогенетика - раздел клинической фармакологии и клинической генетики, изучающий влияние или взаимодействие генетических факторов организма с ЛС [13,15,16,17,18]. Генетические факторы – это полиморфные участки генов белков, участвующих в формировании фармакологического ответа на ЛС. Более 95% всех имеющихся ЛС на рынке воздействует именно на белки. Изменения в участках генов могут влиять на синтез белков: отсутствие синтеза, снижение или повышение качества и количества синтеза белка. Эти изменения в генах называются полиморфизмами или аллельными вариантами, которые могут повлиять на фармакологический ответ, т.е. на эффективность и безопасность ЛС. Выявление их проводится фармакологическими тестами, что является основой индивидуальной персонализированной (персонифицированной) фармакотерапии [6].

По последним научным данным количество генов, кодирующих белки, в геноме человека более 20000. На расшифровку генома человека понадобилось примерно 10 лет, в 2000 году была выпущена первая книга «Геном человека и гены предрасположенности». Френсис Коллинз (США) являлся руководителем программы «Геном человека». В 2003 году он отметил, что «почти все медицинские назначения будут учитывать наши генетические особенности» [19].

Фармакогенетика сравнительно молодая наука и на практике еще широко не применяется. В настоящее время изучено несколько десятков генов и связанных с ними лекарств, а ЛС намного больше, причем, разные ЛС часто метаболизируются через одни и те же гены, а в мире не существуют и двух человек с одинаковыми участками генов. На сегодняшний день основными сферами применения фармакогенетики являются препараты для сердечно-сосудистых заболеваний, раковых и небольшое количество противовирусных препаратов при бронхообструктивных заболеваниях, при сепсисе и нестероидных противовоспалительных препаратов.

Последнее десятилетие в мире клиническими фармакологами обсуждается вопрос о том, нужен ли генетический паспорт, где отражались бы индивидуальные генетические особенности человека, т.е. индивидуальная база ДНК-данных по предрасположенности к тем или иным наследственным или другим заболеваниям. В мире годом рождения генетического паспорта считается 1997 год, когда впервые прозвучал этот термин. В России В.С.Баранов впервые создал прообраз генетических паспортов [18].

Исследования ученых всего мира в скором будущем приведут к решению трех основных задач персонализированной фармакотерапии: выбор конкретного препарата для конкретного больного, установление эффективности и безопасной дозы и отсутствие нежелательных лекарственных реакций на основе фармакогенетического анализа

В настоящее время появились перспективы использования фармакогенетики для персонализированного выбора конкретного ЛС в конкретной дозе конкретному больному, с применением метода молекулярной генетики – метода полимеразной цепной реакции. Известно, что примерно 50 % появившихся нежелательных лекарственных реакций зависит именно от генетических особенностей больных, которые передаются из поколения в поколение [19].

В Казахстане пока нет научных разработок с доказательной базой по персонализированной фармакотерапии на основе фармакогенетических исследований. В КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова ректор Аканов А.А уделяет большое внимание по внедрению инновационных методов не только в образовательный процесс, но и в научные исследования по оптимизации оказания медицинской помощи населению нашей республики.

В университете при научно-исследовательском институте фундаментальной и прикладной медицины имени Б. Атчабарова организована и оснащена современным оборудованием геномная лаборатория для генетических исследований, что явилось фундаментом для реализации научных проектов по персонализированной фармакотерапии на основе фармакогенетических исследований сотрудниками кафедры клинической фармакологии, ЛФК и физиотерапии под нашим руководством.

Таким образом, для лечения больных при составлении региональных формуляров обязательно должны учитываться результаты фармакогенетических исследований с учетом различных по национальной принадлежности популяций, для уверенности врачей в безопасности и эффективности лекарств. Будущее принадлежит применению ЛС на основе фармакогенетического тестирования для индивидуализации его режима дозирования, т.е. персонализированной фармакотерапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Arnett DK, Davis BR, Ford CE, Boerwinkle E, Leidecker –Foster C, Miller MB, Black H, Eckfeldt. Pharmacogenetic association of the angiotensin- converting enzyme insertion /deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment: the Genetics of Hypertension – Associated Treatment (GenHAT) study . Circulation . - 2005 Jun 28 . - 111(25):3374-83.
- 2 Evans WE , McLeod HL. Pharmacogenomics – drug disposition , drug targets, and side effects. N Engl J Med . - 2003 Feb 6. - 348(6):538-49.
- 3 Huang SM. Effect of pharmacogenetics and drug-drug interactions on exposure response: what needs to be done. <http://www.fda.gov/cder/genjmics/presentations.htm>.
- 4 Kirchheiner J, Fuhr U , Brockmoller J. Pharmacogenetics – based therapeutic recommendations – ready for clinical practice? Nat Rev Drug Discov. - 2005 Aug. - 4(8):639 – 47 .
- 5 Lindpaintner K. Pharmacogenetics and pharmacogenomics . Methods Mol Med. - 2004. - 108:235-60.
- 6 Tang C , Shou M, Rushmore TH, Mei Q, Sandhu P, Woolf EJ. In vitro metabolism of celecoxib , a cyclooxygenase – 2 inhibitor , by allelic variant forms of human liver microsomal cytochrome P4502C9:correlation with CYP2C9 genotype and vivo pharmacokinetics Pharmacogenetics. - 2001. - 11:223-235
- 7 Van der Bol J.M., Mathijssen R.H., Creemers G.J., Planting A.S, Loos W.J., Wemer E.A., Friberg L.E., Sparreboom A., de Jong F.A CYP3A4 phenotype-based dosing algorithm for individualized treatment of irinotecan. Clin Cancer Res. – 2010.- jan;16 (2). – P. 736-742
- 8 Лильин Е.Т. Введение в современную фармакогенетику . - М.:Медицина, 1984. - 160с.
- 9 Ляхович В.В., Вавилин В.А. , Гришанова А.Ю. и др. Фармакогенетика и современная медицина // Вестник РАМН. - 2004. - №10 . - С.40-45.
- 10 Полякова Д. Фармакогенетика: действительность и перспективы // Аптека. – 2006. -№5 (526).
- 11 Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика . В кн. Клиническая фармакология под ред. Кукеса В.Г. – М.: ГЭОТАР-МЕД , 2004. - С. 154-167.
- 12 Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Стасяк Е.В. и др. Полиморфизм гена CYP2C9: клинико- фармакологические аспекты.//Медицинская генетика. -2005. - №3- С.98-102.
- 13 Скакун Н.П. Основы фармакогенетики . – Киев : Здоровье, 1976. - 259 с.
- 14 Бочков Н.П. Генетические подходы к оценке безопасности и эффективности лекарственных средств .Клинические исследования лекарственных средств в России. - 2002. – №2. – С.4-6.
- 15 Кудрин А.Н., Скакун Н.П., Шендевецкий В.И. и др. Основные достижения и задачи фармакогенетики .//Фармация . - 1976. -№ 25 (1). - С. 82-86.
- 16 Лакин К.М., Крылов Ю.Ф. Биотрансформация лекарственных веществ. – М.:Медицина, 1981. - 344 с.
- 17 Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств : клинико-фармакологические аспекты . - М.:Реафарм, 2004. - С. 113-120.
- 18 Кукес В.Г. , Раменская Г.В., Кучумов Р.С и др. Значение генотипирования полиморфных «медленных» аллелей цитохрома Р-450 2D6 для индивидуализированной оценки фармакокинетики амитриптилина в московской популяции. //Клинические исследования лекарственных средств, в России. – 2002. - №3-4 – С.40-46.
- 19 Samari N.J., Tomaszewski M., Schunkert H. The personal genome – the future of personalized medicine? Lancet 2010. - May. - 375 (9725). – P. 1497-1498

А. А. ЖАНПЕИСОВА

ҚАЗАХСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА ФАРМАКОГЕНЕТИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУЛЕРДІҢ НЕГІЗІНДЕ ЖЕКЕ БАСТЫҢ ЕМІН АЙҚЫНДАУ

Түйін: Дәрілік заттарды тиімді және қауіпсіз қолдану клиникалық фармакологтардың көкейінде жүрген сұрақ болып табылады. Қазіргі таңда дәрігерлер науқастарға дәрілік заттарды тағайындағанда адам баласының генетикалық жеке ерекшеліктері ескерілмеген, қолда бар протоколдар мен стандарттарға жүгінеді.

Осы мақалада алғаш рет Қазақстандағы жеке басқа арналған емді ғылыми түрде өңдеу және негіздеудің, сондай-ақ емнің тиімділігі мен қауіпсіздігін арттыру мақсатында фармакогенетикалық тестілеудің әдістерін енгізудің аса қажет екендігі айтылады.

Түйінді сөздер: клиникалық фармакология, фармакогенетика жеке бастың емі, фармакогенетикалық тест.

A.A. ZHANPEISOVA

THE PROBLEM OF PERSONALIZED DRUG THERAPY BASED ON PHARMACOGENETIC STUDIES IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Resume: In all clinical pharmacologists is an issue about the effectiveness and safety of medicines. Currently, doctors in prescribing sick shall establish standards, patient care protocols, which do not take into account individual genetic characteristics of a person. The article raises the problem of first necessity of scientific research and study of personalized pharmacotherapy in Kazakhstan, the need to introduce methods of pharmacogenetic testing to improve the efficiency and safety of pharmacotherapy.