



АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Развитие персонализированной медицины в России:
взгляд клинического фармаколога

**В.Г. Кукес^{1,2,4}, Ю.В. Олефир^{2,4}, А.Б. Прокофьев^{1,2,4}, Е.В. Ших^{1,2,4},
В.Ф. Маринин^{1,2,4}, Г.В. Раменская^{1,2,4}, А.Л. Хохлов^{4,5}, М.В. Журавлева^{1,2,4}, Е.Ю. Демченкова^{1,2},
А.С. Жестовская¹, С.Г. Руднев^{1,2,4}, Д.А. Сычев^{3,4}, Н.А. Румянцев^{2,4}, Т.В. Александрова²**

¹ФГБОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова”, Москва

²ФГБУ “Научный центр экспертизы средств медицинского применения” МЗ РФ, Москва

³ГБОУ ДПО “Российская медицинская академия последилового образования” МЗ РФ, Москва

⁴Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов

⁵ФГБОУ ВО “Ярославский государственный медицинский университет”, Ярославль

Персонализированная медицина обеспечивает эффективность и безопасность фармакотерапии. Основным путем выведения лекарственных средств — это биотрансформация с участием изоферментов цитохрома P450 (CYP450). При выборе режима дозирования препаратов необходимо учитывать полиморфизм генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 (генотипирование) и их активность (фенотипирование).

Ключевые слова. *Персонализированная медицина, CYP450, фармакогенетика, генотипирование, фенотипирование.*

Клин. фармакол. тер., 2015, 26 (4), 14-17.

В настоящее время в научных статьях и выступлениях организаторов здравоохранения часто фигурирует термин “персонализированная медицина”, основная цель которой — повышение эффективности и безопасности фармакотерапии. Некоторые специалисты считают этот термин надуманным и возлагают все задачи персонализированной медицины на медицину, основанную на доказательствах. Президент России В.В. Путин поручил Правительству в 2016 году выделить из федерального бюджета средства на поддержку программы “Национальная техническая инициатива”, которая охватывает несколько направлений, в том

числе развитие персонализированной медицины. По мнению Министра здравоохранения РФ В.И. Скворцовой (18.03.15), “Мы входим в новую эру, так называемую эру “медицины ЗП”. Это персонализированная, профилактическая, превентивная медицина, основанная на самых новых биомедицинских методах и разработках. ... Внедрение этих подходов приведет к смене социально-экономического уклада общества ...”

С начала XXI века персонализированная медицина начала бурно развиваться, прежде всего в направлении персонализации фармакотерапии. Основной мотивацией этого является поиск ответов на следующие вопросы:

1. Почему несмотря на эволюцию медицины, основанной на доказательствах, и внедрение в практическую медицину большого количества лекарственных средств (ЛС), эффективность фармакотерапии по данным ВОЗ в среднем не превышает 60%?

2. Почему остается высокой частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР), в том числе сопровождающихся летальным исходом?

3. Почему концентрация в крови ЛС, применяемых в стандартной дозе, варьируется в широких пределах?

Основа ответов на этот вопрос была заложена в 1932 году профессором Paul Martini, считающегося основателем клинической фармакологии. Он писал, что “Клиническая фармакология должна изучать взаимодействие ЛС с организмом пациента”. Можно полагать, что в большинстве случаев ЛС, которые вызывали НЛР

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

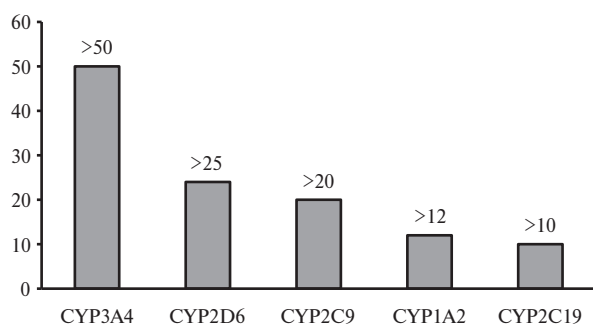


Рис. 1. Роль (%) основных изоферментов цитохрома P-450 в биотрансформации ЛС. Данными изоферментами метаболизируется около 90% ЛС

и не имели стабильной концентрации при назначении в стандартной дозе, были липофильными [1]. Известно, что основной путь их выведения – это биотрансформация с участием изоферментов цитохрома P450 (рис. 1) [2]. Нами были изучены “временные” характеристики ингибирования и индукции изофермента CYP3A4. Максимальное индуцирующее или ингибирующее действие ЛС развивается на 7-й день и устраняется в течение 5 дней (рис. 2) [3].

Мы разработали принципы изучения активности изоферментов цитохрома P450 на основании соотношения концентрации субстрата и метаболита (табл. 1, рис. 3) [4]. Динамика концентрации липофильного ЛС в плазме крови зависит от активности изофермента, участвующего в его метаболизме. В свою очередь, активность изофермента зависит от тяжести заболевания, сочетанного применения других ЛС (межлекарственного взаимодействия) и полиморфизма генов, кодирующих данные изоферменты (фармакогенетический фактор) [5].

Следует согласиться с высказыванием немецкого философа Е. Lambert: “Есть больные, которым нельзя помочь, но нет больных, которым нельзя не навредить” (Е.С. Lambert). С позиции клинического фармаколога очевидно, что для проведения эффективной и безопасной фармакотерапии необходимо поддерживать равновесную концентрацию ЛС в плазме крови в пределах терапевтического диапазона. Чтобы не навредить пациенту, врачу необходимо контролировать концентрацию ЛС и поддерживать ее в рамках терапевтического диапазона. Генетический фактор (полиморфизм генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450) имеет большое значение для выбора режима дозирования, поэтому мы изучили частоту полиморфизма генов, кодирующих основные изоферменты цитохрома P450, у жителей г. Москвы (рис. 4) [3]. Мы предположили, что в тех случаях, когда в популяции полиморфизм гена, который кодирует фермент, метаболизирующий биотрансформацию выбранного ЛС и влияющий на эффективность и безопасность фармакотерапии, встречается более чем в 10% случаев, перед назначением ЛС необходимо проводить генотипирование пациентов.

Примером может служить следующее наблюдение. 68-летней пациентке с фибрилляцией предсердия для профилактики тромбоэмболических осложнений был назначен варфарин в дозе 5 мг/сут. Через пять дней развилось кровотечение. При генотипировании выяснилось, что у женщины имеется полиморфизм гена, кодирующего белок CYP2C9 (генотип CYP2C9*3/*3). Если бы врач знал это до начала лечения, он бы назначил варфарин в более низкой дозе 2,5 мг/сут, которая в таких случаях обычно позволяет поддерживать МНО в целевом диапазоне и избежать геморрагических осложнений.

Другой пример – синдром Стивенса-Джонсона при применении карбамазепина, который ассоциирован с полиморфизмом HLA-B*1502 [6].

Еще одной причиной повышения концентрации ЛС в крови является снижение скорости его выведения из организма, обусловленное снижением активности транспортеров [7]. Так, при полиморфизме гена, кодирующего транспортер органических анионов SLCO1B1 (“захватывает” статины, особенно симвастатин, из воротной системы в гепатоциты), увеличивается концентрация статинов, что может привести к развитию миопатии, вплоть до рабдомиолиза.

От комбинации определенных аллелей гена может зависеть и концентрация изучаемого белка в плазме крови. Так, на концентрацию α_1 -антитрипсина – фактора, играющего ключевую роль в развитии эмфиземы легких, влияет наличие аллелей S и Z гена SERPINA1. Данные о зависимости концентрации α_1 -антитрипсина от генотипа SERPINA1 представлены в табл. 2.

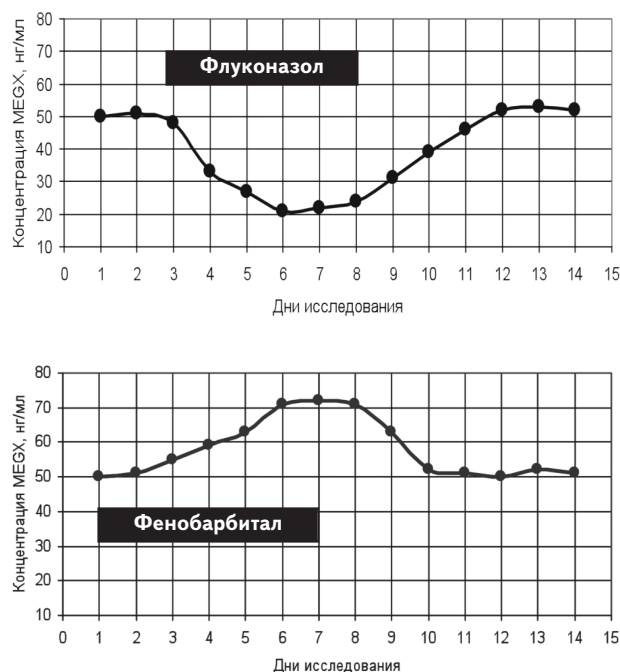
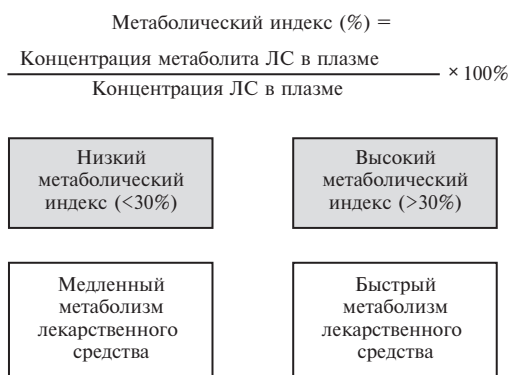


Рис. 2. Динамика содержания MEGX на фоне и после приема флуконазола и фенobarбитала

ТАБЛИЦА 1. Субстраты и метаболиты изоферментов CYP

Фермент	Субстрат	Метаболит
CYP3A4	Лидокаин	MEGX
CYP3A4	Кортизол	6-β-гидроксикортизол
CYP3A4	Холестерол	4-β-гидроксихолестерол
CYP2D6	Пиолин	6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидрокарболин
CYP2C19	Омепразол	5-гидроксиомепразол
CYP1A2	Кофеин	Параксантин
CYP2C9	Лозартан	EXP-3174

**Рис. 3. Метаболический индекс**

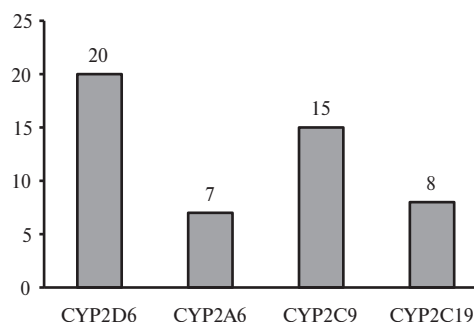
Увеличение концентрации метотрексата в крови, которое может сопровождаться развитием пульмонита, отражает снижение активности транспортера органических катионов за счет полиморфизма гена, кодирующего транспортеры органических катионов, которые участвуют в активной секреции метотрексата в почках [8].

Персонализированная медицина в рамках концепции 5-П медицины

Профессор Leroy Hood, возглавляющий Институт системной биологии (США), предложил концепцию 5-П медицины, которая включает в себя предиктивное, превентивное, профилактическое, персонализированное и партнерское направления. При этом многим экспертам неясно, чем принципиально отличаются превентивное и профилактическое направления. Основной принцип – активное внедрение генетического тестирования людей и определение других биомаркеров (транскриптомных, протеомных, метаболомных и др.) с целью выявления многих заболеваний на ранних стадиях развития, еще до того, как человек почувствует недомогание. Ранняя диагностика заболеваний на доклинической стадии и профилактика их развития с помощью различных мер при активном участии пациента и врача корреспондируют с разрабатываемой Министерством здравоохранения Российской Федерации программой профилактики неинфекционных заболеваний – стратегическим направлением развития российского здравоохранения на ближайшие годы.

Имеются ли противоречия между доказательной и персонализированной медициной?

Медицина, основанная на доказательствах, предполагает выбор методов лечения на основе современных лучших научных доказательств их эффективности и безопасности, полученных в опубликованных рандомизированных клинических исследованиях, и баланса пользы и возможного вреда диагностических и лечебных вмешательств с учетом уникальных особенностей каждого пациента, включая исходный риск, сопутствующие состояния и личные предпочтения (по определению основоположника медицины, основанной на доказательствах, David Sackett) [9]. Важное значение имеют поиск, сравнение, обобщение и широкое распространение данных рандомизированных клинических исследований для их использования в интересах пациентов [10]. Персонализированная медицина – инновационный метод выбора ЛС и режима их дозирования на основе знания генетических и функциональных особенностей пациента (по результатам исследований биомаркеров), что позволяет обеспечить проведение индивидуальной фармакотерапии, равно как и применение других медицинских вмешательств [11, 12]. Таким образом, методология персонализированной медицины базируется на применении комплекса молекулярно-биологических методов фундаментальной медицины, результаты которых дают возможность врачу правильно оценивать взаимодействие организма пациента с выбранным ЛС и прогнозировать эффективность и безопасность проводимой фармакотерапии. Мы рассчитываем, что наше участие совместно с институтами РАН, занимающимися фундаментальными исследованиями в медицине, в реализации проекта “Разработка высокопроизводительных технологий многопараметрического

**Рис. 4. Частота (%) полиморфизма генов различных изоферментов CYP у жителей Москвы (n=800)****ТАБЛИЦА 2. Корреляция между аллелями гена SERPINA1 и концентрацией α₁-антитрипсина**

Генотип AAT	C(AAT), мг/мл	Частота полиморфизма
MM	1,5-3,5	93/100
MZ	0,9-2,0	4,6/100
SS	1,0-2,0	1/1600
SZ	0,8-1,2	1/750
ZZ	0,2-0,5	1/1600

генетического скрининга пациентов для выбора стратегии персонализированной терапии” позволит сделать методологию персонализированной медицины максимально приближенной к реальной клинической практике.

Для развития методологии персонализированной медицины необходимо создание рабочей группы, включающей следующих специалистов:

- клинический фармаколог;
- профильный клиницист;
- патофизиолог;
- генетик;
- специалист в области физической химии.

При этом инструменты персонализированной медицины с позиции клинического фармаколога могут быть следующими:

1. Фенотипирование изоферментов цитохрома P450 и лекарственный мониторинг — определение концентрации ЛС, в том числе субстратов изоферментов цитохрома P450 и их метаболитов, с целью коррекции режима дозирования или для определения активности изоферментов цитохрома P450.
2. Генотипирование — поиск клинически значимых полиморфизмов генов, кодирующих изоферменты P450, транспортеры, рецепторы и др., в том числе с использованием технологии биочипов.
3. Определение концентрации других биомаркеров с целью уточнения диагноза и контроля над эффективностью и безопасностью фармакотерапии.
4. Определение активности функциональных систем.
5. Определение активности молекул мишеней и сопряженных с ними систем путем первичного введения ЛС (маркера) и оценки его действия с применением различных методов, позволяющих контролировать фармакологические эффекты ЛС (т.н. фармакодинамический мониторинг: спирография, ЭКГ, АД, биохимические анализы).

Заниматься персонализацией фармакотерапии должен прежде всего клинический фармаколог, поскольку его основной задачей является изучение взаимодействия ЛС и организма пациента. Комплекс методов персонализированной медицины может применяться у пациентов с различными заболеваниями, требующими медикаментозной терапии. Цель персонализированной

медицины — проведение индивидуальной фармакотерапии на основании знаний особенности состояния генетической и функциональной системы пациента.

1. Bertram G. Katzung “Basic & Clinical Pharmacology”, 10th edition. McGraw-Hill, 2007, p. 147.
2. Клиническая фармакология. Под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. 5-е издание, исправленное и дополненное. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015, с. 25.
3. Thomas F. Woolf “Handbook of Drug Metabolism”. Marcel Dekker, Inc. New York, Basel. 1999.
4. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика: Учебное пособие. Под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007, с. 248.
5. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008, 304 с.
6. Yip VL, Marson AG, Jorgensen AL, Pirmohamed M, Alfirevic A. HLA genotype and carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92(6):757-65.
7. Sanjay K. What do drug transporters really do? *Nat Rev Drug Discov* 2015;14(1):29-44.
8. Lima A, Bernardes M, Azevedo R, Medeiros R, Seabra V. Pharmacogenomics of methotrexate membrane transport pathway: can clinical response to methotrexate in rheumatoid arthritis be predicted? *Int J Mol Sci* 2015;16(6):13760-80.
9. Thoma A, Eaves FF. A brief history of evidence-based medicine (EBM) and the contributions of Dr David Sackett. *Aesthet Surg J* 2015;35(8):NP261-3.
10. Fox GN. Evidence-based medicine: a new paradigm for the patient. *JAMA* 1993;269(10):1253.
11. Кукес В.Г., Раменская Г.В., Сычев Д.А., Герасимов В.Б. и др. Применение МEGX-теста для оценки активности изофермента цитохрома P-450 3A. Методические рекомендации. Москва, 2004, 22с.
12. Арзамасцев А.П., Раменская Г.В., Сычев Д.А., Кукес В.Г. Определение концентрации лекарственных средств и их метаболитов с целью оценки активности ферментов биотрансформации и транспортеров. Методическая разработка по клинической фармакологии. Москва, 2006.

Implementation of personalized medicine in Russia: clinical pharmacologist's view

V.G. Kukes, U.V. Olefir, A.B. Prokofyev, E.V. Shih, V.F. Marinin, G.V. Ramenskaia, A.L. Khokhlov, M.V. Zhyravleva, E.U. Demchenkova, A.S. Zhestovskaia, S.G. Rudnev, D.A. Sychev, N.A. Rumyantsev, T.V. Aleksandrova

Personalized medicine is a therapeutic approach involving the use of an individual's genetic and epigenetic information to tailor drug therapy or preventive care. Cytochrome P450 enzymes are essential for the metabolism of many medications and are a major source of variability in drug pharmacokinetics and response. Genetic polymorphism in these enzymes may influence a patient's response to commonly prescribed drug classes. Knowledge of the prevalence of the genetic polymorphism may improve the efficacy and safety of treatment.

Key words. *Personalized medicine, CYP450, isoenzymes, genetic polymorphisms.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (5), 14-17.