

Перспективы и проблемы внедрения фармакогенетики в медицинскую практику

Н.А. Цубанова¹, д.фарм.н., профессор,

Е.А. Бурьян¹, к.фарм.н., доцент,

Т.В. Севастьянова³, к.мед.н., доцент, заместитель декана медицинского факультета по работе с иностранными студентами,

Л.В. Деримедведь², д.мед.н., профессор,

¹ кафедра общей фармации и безопасности лекарств,

² кафедра фармакологии и лекарственной токсикологии

Национального фармацевтического университета,

³ Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Несмотря на значительные достижения современной медицины и фармации, усовершенствование диагностических методов, внедрение огромного количества новых лекарственных препаратов (ЛП), проблемы повышения эффективности и одновременно безопасности лекарственной терапии остаются актуальными вопросами сегодняшнего дня. Персонализированная медицина предполагает применение методов направленного индивидуального лечебно-диагностического воздействия на пациента с учетом его генетических, физиологических, биохимических и других особенностей.

Глобальным аспектом, определяющим, в первую очередь, безопасность лекарственной терапии, минимизирование возникновения и развития нежелательных побочных реакций, являются генетические особенности пациента, прежде всего полиморфизм ферментов, метаболизирующих ЛП. Новое направление персонализированной медицины – фармакогенетика, основа которой состоит в изучении генетической зависимости действия ЛП на организм пациента, оптимизирование и персонализация профилактики и лечения, избежание нежелательных побочных эффектов через выявление индивидуальных особенностей организма.

Фармакогенетика – это направление медицины, которое практикует персонализированный подход к больному. Термин *фармакогенетика* происходит от греч. *pharmakon* – лекарство, яд + *genesis* – происхождение. Фармакогенетика – это раздел фармакологии, изучающий роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма пациента на прием того или иного лекарственного препарата. Первоочередной задачей фармакогенетики является изучение индивидуальных различий в ответах на прием лекарственных средств, определяющих их метаболизм, эффективность и токсичность, что обусловлено геномом пациента.

Основоположниками фармакогенетики как науки на сегодняшний день считаются три выдающихся ученых: Aron Motulsky (1957), Friedrich Vogel (1959) и Werner Kalow (1962). Werner Kalow в 1962 году выпустил энциклопедическую монографию: «Pharmacogenetics: Heredity and Response to Drugs».

Становление фармакогенетики как науки происходило медленно. Знания накапливались эмпирическим путем, иногда случайно, как побочные данные основного эксперимента. Можно выделить три основных этапа становления и развития фармакогенетики:

- I этап – накопление фармакогенетических феноменов (с 1932 года и до начала 1960-х годов);
- II этап – становление фармакогенетики как фундаментальной науки (с начала 1960-х по 1990-е годы);
- III этап – становление фармакогенетики как прикладного клинического направления, введение понятия «фармакогеномика» (начало 2000-х годов).

На сегодняшний день установлено, что ответ на введение ЛП определяется множественными факторами. На 50% он зависит от таких аспектов, как: гендерные особенности, возраст, тяжесть течения основного заболевания, сопутствующие заболевания (особенно печени и почек), совместно применяемые лекарственные препараты и диетические добавки, взаимодействие с пищей, вредные привычки (курение, алкоголь, наркотики). И на 50% – от генетических особенностей пациентов. По некоторым данным, генетические особенности определяют до 90% эффективности препарата, возможных неблагоприятных реакций, индуцированных лекарственной терапией.

Вместе с расшифровкой генома человека (2003 г., Дж. Уотсон) возникла необходимость пересмотра характеристик нормального физиологического состояния организма человека, исходя из его генетических особенностей. Реальным стало выявление факторов предрасположенности к заболеваниям, механизмы патогенеза которых заложены на генном уровне. Основы знаний о геноме человека позволяют с достоверной точностью выявить индивидуальную чувствительность каждого пациента к определенному ЛП и дают возможность врачу подобрать оптимальную фармакотерапию в рациональной дозировке.

Эффективность действия лекарственных средств в организме человека зависит от ряда фармакокинетических процессов, таких как всасывание, биотрансформация, транспортировка, распределение по органам, метаболизм и элиминация метаболитов, а также от особенностей фармакодинамики препарата. Метаболизм ЛП традиционно описывается как состоящий из двух фаз. Реакции I фазы – *несинтетические*, при которых происходит образование из действующих веществ ЛП более гидрофильных соединений вследствие присоединения или освобождения активных функциональных групп (например, -ОН, -NH₂, -SH). Обычно это реакции окисления, восстановления и гидролиза. Реакции II фазы (глюкуронирования, ацелирования, метилирования, сульфатирования и др.) – *синтетические*, чаще всего реакции конъюгации лекарственного средства и/или его метаболитов с эндогенными веществами с образованием полярных, хорошо растворимых в воде конъюгатов, легко выводимых почками или с желчью.

Метаболизм лекарственных средств может осуществляться в реакциях исключительно I или II фазы, одновременно в обеих (одна часть лекарственного препарата – в первой, другая – во второй) либо последовательно в каждой.

Все перечисленные процессы находятся в прямой зависимости от действия ферментов и молекул-мишеней лекарственных средств, синтез которых находится под контролем определенных генов. Полиморфизм или точечные мутации в генах, которые кодируют эти ферменты, неизменно ведут к изменению фармакологического ответа.

Генетический полиморфизм (англ. *genetic polymorphism*) – разнообразие частот аллелей гомозигот. Обнаружение конкретных полиморфных аллельных генов, которые принимают участие в биотрансформации лекарств и генетическом контроле их взаимодействия, а также генов, которые вовлечены в патогенетические процессы, является основой фармакогенетики.

Полиморфизм генов позволяет разделить людей, принимающих лекарства (метаболизаторов), по особенностям фенотипа на 3 группы: экстенсивные, медленные и быстрые.

К группе *экстенсивных метаболизаторов* принадлежит большинство населения, чаще всего это люди, у которых «дикий» аллель с генами, кодирующими выработку ферментов, является гомозиготным и находится в неизменном состоянии, для них характерна нормальная скорость метаболизма лекарственного средства.

Медленные метаболизаторы отличаются сниженной скоростью метаболизма лекарственного препарата. У представителей этого типа может быть снижена интенсивность синтеза фермента, метаболизирующего ЛП, и/или продуцироваться его неактивная (малоактивная) форма. Изменение функции фермента обусловлено полиморфизмом аллельного гена, кодирующего его синтез. Сбой ферментативной активности обуславливает накопление лекарственных средств в высоких концентрациях, что зачастую приводит к появлению выраженных побочных реакций.

Быстрые метаболизаторы – это лица с повышенной скоростью метаболизма определенного лекарства. Особенностью их генома является наличие «быстрых» аллелей генов соответствующего фермента, нередко встречаются индивидуумы с копиями таких аллелей, являющихся результатом генетического полиморфизма. В результате у этих лиц повышается скорость метаболизма лекарства, что не позволяет при стандартных дозах достичь терапевтической концентрации последнего в крови.

Для того чтобы оптимизировать фармакотерапию, необходимо провести генетическое исследование, направленное на выявление полиморфизма определенных ферментов. Эффективным способом генотипирования может быть использование метода полимеразной цепной реакции.

В **таблице 1** приведены названия 42 ферментов, которые обычно задействованы на разных этапах метаболизма ЛП и имеют генетические вариации.

С точки зрения практической фармакогенетики целесообразно рассмотреть несколько примеров генетического полиморфизма некоторых ферментов и обозначить ЛП, ими метаболизируемые.

Классический пример метаболизирующего полиморфизма был описан более 50 лет назад для ацелирования. Ацелирующим ферментом, участвующим в метаболизме ксенобиотиков, является N-ацетилтрансфераза (NAT), которая контролируется двумя генами, NAT1 и NAT2, из которых вари-

анты NAT2 A и NAT2 B отвечают за клинически значимые различия в метаболизме.

N-ацетилтрансфераза катализирует реакции N-ацетилирования не только лекарств, но и ряда средовых, производственных и пищевых мутагенов.

Обладатели гена NAT1 проявляют наиболее высокую селективность к таким лекарствам, как аминосалицилаты и аминобензоаты, относительную селективность – к ряду карбоциклических ариламиновых канцерогенов. Существует более 100 способов N-ацетилирования этих соединений. Фенотип NAT2 определяет большую избирательность пациентов к изониазиду и сульфаметазину.

Предварительное типирование полиморфизма N-ацетилтрансферазы проводят по изониазиду. Выделяют, соответственно, быстрых и медленных метаболизаторов. У медленных «ацетиляторов» изониазид медленно метаболизируется, накапливается в организме и провоцирует развитие выраженных негативных реакций, таких как полиневриты, гепатиты. В популяциях представителей белой расы 40-60% являются медленными ацетиляторами; среди египтян и евреев – до 80%. Быстрые «ацетиляторы» получают неэффективную терапию, так как метаболизм изониазида происходит чрезвычайно быстро. Популяции японцев и канадских эскимосов насчитывают 80-90% быстрых ацетиляторов.

Препараты, метаболизм которых осуществляется ацетилированием:

- изониазид – противотуберкулезный препарат;
- кофеин – стимулятор ЦНС;
- сульфаниламиды – противомикробные средства;
- дапсон (DDC) – противолепрозное средство;
- гидралазин (апрессин) – гипотензивное средство;
- эндралазин – гипотензивное средство;
- дипиرون – анальгетик;
- прокаинамид – антиаритмическое средство;
- нитразепам – психотропное средство;
- клоназепам – противосудорожное средство;
- аминоклутетимид – ингибитор синтеза стероидов в надпочечниках и периферической ароматизации надпочечниковых андрогенов.

Также установлена связь аллельного варианта NAT1 с предрасположенностью к раку мочевого пузыря у курильщиков. Лица с гомозиготными вариантами подвержены большему риску, чем гетерозиготы. У некурящих людей такой корреляции не выявлено. В клетках уроэпителия и в мочевом пузыре человека обнаружен в основном вариант NAT1. Он играет ведущую роль в активации ариламиновых канцерогенов в мочевом пузыре человека. Быстрый фенотип NAT2 рассматривается как фактор риска развития колоректального рака. Курящие женщины с медленным фенотипом ацетилирования более подвержены раку молочной железы.

Еще одной значимой ферментной системой полиморфного метаболизма является цитохром P 450 (CYP450, общее название ферментов семей-

Таблица 1. Ферменты-метаболизаторы лекарственных препаратов, существующие в полиморфных вариантах

Межэтнические различия	Фермент
Эстеразы	
Есть	Бутирилхолинэстераза
Есть	Параоксоназа/арилэстераза
Трансферазы	
Есть	N-ацетилтрансфераза (NAT1)
Есть	N-ацетилтрансфераза (NAT2)
Есть	Катехол-O-метилтрансфераза
Нет	Гистаминметилтрансфераза
Нет	Тиолметилтрансфераза
Есть	Тиопуринметилтрансфераза
Есть	Сульфотрансфераза
Есть	Глутатион-S-трансфераза (GSTM1)
Есть	Глутатион-S-трансфераза (GSTT1)
Нет	Глутатион-S-трансфераза (GSTM3)
Нет	Глутатион-S-трансфераза (GSTP1)
Есть	Глюкуроносультрансфераза (UGT1A1)
Нет	Глюкуроносультрансфераза (UGT2B4)
Нет	Глюкуроносультрансфераза (UGT2B7)
Нет	Глюкуроносультрансфераза (UGT2B15)
Есть	Амобарбитал-глюкозилтрансфераза
Редуктазы	
Есть	NAD(P)H:хиноноксиредуктаза
Есть	Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
Нет	Эпоксидгидролаза, микросомальная
Оксидазы	
Есть	Алкогольдегидрогеназа, класс 1, ADH2 (β)
Есть	Алкогольдегидрогеназа, класс 1, ADH3 (γ)
Есть	Альдегиддегидрогеназа, митохондриальная
Нет	Моноаминоксидаза А
Нет	Моноаминоксидаза В
Есть	Каталаза
Есть	Супероксиддисмутаза
Есть	Триметиламин N-оксидаза
Есть	Дигидропиримидин дегидрогеназа
Цитохромы P450	
Есть	CYP1A1
Есть	CYP1A2
Есть	CYP2A6
Нет	CYP2B6
Нет	CYP2C8
Нет	CYP2C9
Есть	CYP2C18
Есть	CYP2C19
Есть	CYP2D6
Нет	CYP2T1
Есть	CYP3A4
Есть	CYP3A5
Есть	CYP3A5

Таблица 2. Некоторые формы ферментов цитохрома Р450 с примерами лекарственных препаратов, являющихся их субстратами и ингибиторами

Действие препарата	Компоненты	Симптомы
CYP1B1	Полициклические ароматические углеводороды, кофеин, теофиллин. Эндогенные субстраты – 17β-эстрадиол, эстрон, тестостерон, прогестерон	-
CYP2D6	Аймалин, энкаирид, флекаинид, пергексиллин, метопролол, пропранолол, тимолол, амитриптилин, дезипрамин, нортриптилин, пароксетин, галоперидол, трописетрон, кодеин, трамадол, декстрометорфан, галантамин. Эндогенные субстраты – триптамин и тирамин	Флуоксетин
CYP2C8	Паклитаксел, зопиклон, росиглитазон. Эндогенные субстраты – ретиноевая кислота	Гемфиброзил, кетоконазол
CYP2C9	Лозартран, толбутамид, фенитоин, диклофенак, ибупрофен, напроксен, пироксикам	Флуконазол, сульфафенозол
CYP2C19	Омепразол, диазепам, флуниразепам, прогунил, пропранолол, сертралин, моклобемид, толбутамид	Флуоксетин, кетоконазол
CYP2A6	Кумарин, метоксифлуран, галотан, вальпроевая кислота, дисульфирам	-
CYP3A4	Верапамил, нифедипин, циклоспорин, диазепам, эритромицин, лидокаин, хинидин, метилпреднизолон, азитромицин, алкалоиды спорыньи, глибутид, доксорубицин, итраконазол, карбамазепин, клиндамицин, клоназепам, кокаин, лоратадин, нимодипин, фелодипин	-

ства Р450), описанный впервые более 40 лет назад. В **таблице 2** приведены примеры полиморфных форм, а также лекарственных препаратов, являющихся их субстратами и ингибиторами.

Фармакологическую эффективность и безопасность многих ЛП на сегодняшний день можно спрогнозировать, определив персональный фенотип метаболизирующей системы. Фармакогенетическое тестирование (ФГТ) выявит генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ (эффективность и безопасность терапии).

Проведенное фенотипирование позволит значительно снизить экономические затраты пациента и лечебно-профилактического учреждения на клинический мониторинг пульса, артериального давления, электрокардиографических и других показателей.

Однако темпы внедрения фармакогенетики в реальную клиническую практику неоправданно низки. В настоящее время генетическое тестирование, определяющее активность метаболизирующих ферментов, не нашло достаточной распространенности ни в зарубежных, ни, особенно, в странах постсоветского пространства. По результатам опроса практикующих врачей, проведенного проф. Д.А. Сычевым и соавторами, можно выделить шесть основных причин, препятствующих активному внедрению фармакогенетики в практическую медицину (**рисунок**).

Таким образом, серьезным препятствием к внедрению ФГТ в клиническую практику являются отсутствие фармакогенетических лабораторий,

высокая стоимость тестирования и его низкая доступность, а также недостаточный уровень знаний в области клинической фармакогенетики у врачей. Известными и применяемыми практикующими врачами являются пока только три метода ФГТ:

- определение генетических маркеров риска нарушений метаболизма варфарина;
- определение чувствительности к трастузумабу/герцептину;

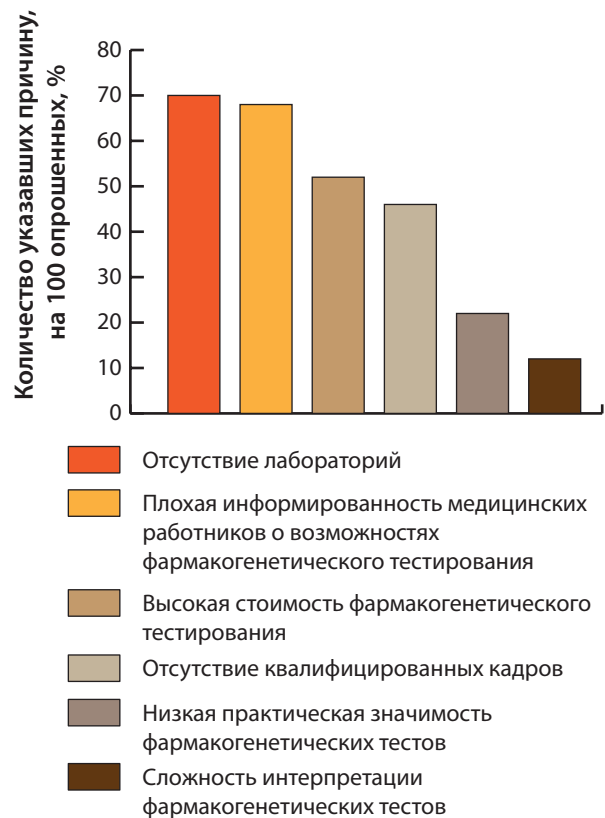


Рисунок. Причины, затрудняющие внедрение фармакогенетики в практику: результаты опроса врачей (по данным проф. Д.А. Сычева с соавт. [21])

Таблица 3. Организационно-экономические проблемы применения фармакогенетического тестирования и предложения по их решению (по данным проф. Д.А. Сычева с соавт. [21])

Проблема	Мероприятия
Плохая информативность медицинских работников о ФГТ	Включение вопросов фармакогенетики в программы додипломного и послевузовского обучения специалистов здравоохранения
Недостаточная разработка вопросов ФГТ в нормативно-правовых документах, регулирующих оказание медицинской помощи	Актуализация стандартов и порядков оказания медицинской помощи, назначения и применения лекарственных препаратов
Нестандартизированное выполнение ФГТ в клинико-диагностических лабораториях	Разработка и внедрение унифицированных технологий выполнения ФГТ, стандартизированных форм заключений
Неоднозначная и трудно интерпретируемая информация о преимуществах ФГТ	Разработка и распространение научно обоснованных рекомендаций по применению ФГТ на основе принципов доказательной медицины. Проведение научных исследований по оценке результатов применения ФГТ. Систематический сбор и анализ данных о результатах применения ФГТ в практике, формирование регистров больных
Низкая экономическая доступность ФГТ	Проведение клинико-экономического анализа применения ФГТ в различных клинических ситуациях. Согласование тарифов на проведение ФГТ, включенных в стандарты медицинской помощи

Примечание. ФГТ – фармакогенетическое тестирование.

• определение чувствительности к трициклическим антидепрессантам.
Организационно-экономические проблемы применения ФГТ и варианты их решения приведены в **таблице 3**.

Анализируя данные таблицы 3, можно сделать вывод, что главная причина, затрудняющая внедрение фармакогенетики в медицинскую практику, – недостаточная информированность медицинских работников о фармакогенетике как о прикладном инструменте современного здравоохранения. На сегодня необходимо включение вопросов фармакогенетики в программы додипломного и последипломного обучения специалистов медицины и фармации.

Фармакогенетика открывает широкие, а главное – реальные возможности индивидуального подбора лекарственных препаратов и режимов их дозирования на основании изучения генотипа пациента, поэтому ее активное внедрение в клиническую практику персонифицированной медицины является актуальной проблемой сегодняшнего дня, это позволит обеспечить желаемую эффективность и безопасность фармакотерапии.

Список литературы

1. Anderson J.L., Horne B.D., Stevens S.M., Grove A.S., Barton S., Nicholas Z.P., et al. Couma-Gen Investigators. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. / *Circulation* – 2007. – 116. – P. 2563-2570.
2. Association between the N-acetylation genetic polymorphism and bronchial asthma / M. Nacak, A.S. Aynacioglu, A. Filiz et al. // *Br J Clin Pharmacol.* – 2002. – Vol. 54 (6). – P.671-674.

3. Codominant Expression of N-Acetylation and O-Acetylation Activities Catalyzed by N-Acetyltransferase 2 in Human Hepatocytes / M.A. Doll, Y. Zang, T. Moeller et al. // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2010. – Vol. 334 (2). – P. 540-544.
4. Eckman M.H., Rosand J., Greenberg S.M., Gage B.F. Cost-effectiveness of using pharmacogenetic information in warfarin dosing for patients with nonvalvular atrial fibrillation. / *Ann Intern Med.* – 2009. – Jan. 20. – 150 (2). – P. 73-78.
5. Genetic determinants associated with early age of diagnosis of IBD / T.M. Connelly, A.S. Berg, L. Harris et al. // *Dis Colon Rectum.* – 2015. – Vol. 58 (3). – P. 321-327.
6. Genome-wide association studies in neurology / M.S. Tan, T. Jiang, J.T. Yu et al. // *Ann Transl Med.* – 2014. – Vol. 2 (12). – 124 p.
7. <http://health-ua.com/articles/2518.html>
8. <http://humbio.ru/humbio/canc-horm/00054606.htm>
9. <http://www.med-practic.com/rus/486/171>
10. Kalow W. Pharmacogenetics and personalised medicine / W. Kalow // *Fundam Clin Pharmacol.* – 2002. – Vol. 6 (5). – P. 337-342.
11. Mini E. Pharmacogenetics: implementing personalized medicine / E. Mini, S. Nobili // *Clin Cases Miner Bone Metab.* – 2009 – Vol. 6 (1). – P. 17-24.
12. Motulsky A.G. If I had a gene test what would I have and who would I tell / A.G. Motulsky // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354 (Sup. I). – P.35-37.
13. N-Acetyltransferase 2 genetic polymorphisms and risk of colorectal cancer / T.D. da Silva, A.V. Felipe, J.M. de Lima et al. // *World J Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17 (6). – P. 760-765.
14. Pharmacogenomics of adverse drug reactions: implementing personalized medicine / C.Y. Wei, M.T. Lee, Y.T. Chen // *Hum Mol Genet.* – 2012. – Vol. 21 (R1). – P. 58-65.
15. Relationship of MTHFR gene polymorphisms with renal and cardiac disease / F.M. Trovato, D. Catalano, A. Ragusa et al. // *World J Nephrol.* – 2015. – Vol. 4 (1). – P. 127-137.
16. Shenfield G.M. Genetic polymorphisms, drug metabolism and drug concentrations / G.M. Shenfield // *Clin Biochem Rev.* – 2004. – Vol. 25 (4). – P. 203-206.
17. Sychev D., Antonov I., Ignatev I., Kasakov R., Gerasimova K., Dmitriev V., Kukes V. Advantages of pharmacogenetic approach (polimorphisms of genes CYP2C9 and VKORC1 study) to warfarin dosing, against the standard method for Russian patients with contestant form atrial fibrillation / *Basic and Clinical Pharmacology.* – 2009. – v. 105. – P. 73-74.
18. Генетический паспорт – основа индивидуальной предиктивной медицины / под ред. В.С. Баранова. – СПб.: Изд-во Н-Л, – 2009. – 527 с.
19. 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.
20. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика / Под редакцией Кукеса В.Г., Бочкова Н.П. – М.: Гэотар-Медиа. – 2007. – 248 с.
21. Сычев Д.А., Герасимова К.В., Авксентьева М.В., Кукес В.Г. Организационно-экономические аспекты внедрения фармакогенетического тестирования в практическое здравоохранение / режим электронного доступа www.rspor.ru/mods/congress/11rspor/28.pptx