

Н. А. Недзьведь, В. Ю. Корсик
ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ: ГЕНОМНЫЙ ПОДХОД И
КОМПЬЮТЕРНАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. А. В. Гайдук

Кафедра фармакологии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. Работа посвящена разработке алгоритма математического моделирования (прогнозирования) действия лекарственных средств на основе имеющихся клинических данных о зависимости эффектов лекарственных средств и наличием определенных генов в геноме человека.

Ключевые слова: фармакогеномика, генотип, фармакологический эффект, лекарственное средство, метаболизм.

Resume. The study describes the development of the algorithm of mathematical modeling (prediction) of the medications action based on available clinical data of the drugs efficiency dependence on the presence of certain genes in the human genotype.

Keywords: Pharmacogenomics, pharmacological effect, genotype, medication, metabolism.


Актуальность. Фармакогеномика – это активно развивающаяся область фармакологии, изучающая влияние различных вариаций генома человека на действие лекарственных средств, их эффективность, токсичность и метаболизм. На ее основе возможно осуществление индивидуального подхода к каждому пациенту при фармакотерапии заболеваний.

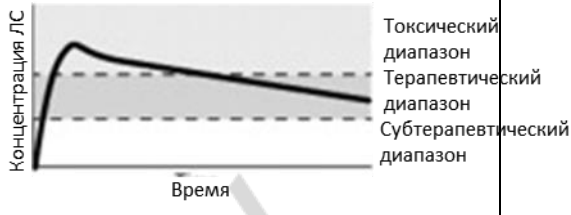
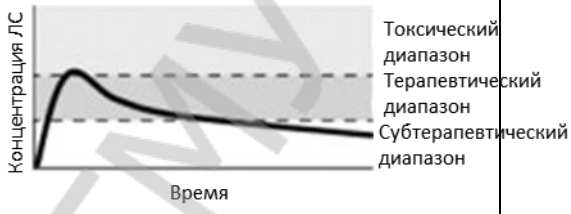
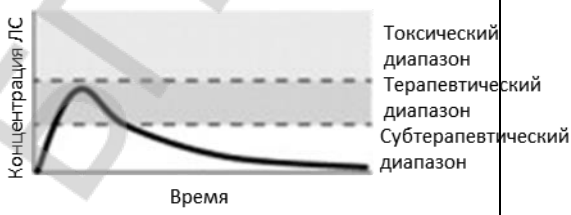
Каждый ген кодирует определенный белок. У каждого человека свой набор генов с различными аллельными вариантами. Генетические изменения могут значительно влиять на фармакокинетику лекарственного средства при сохранении структуры белка-фермента.

Всех людей условно можно разделить на следующие категории: люди со «сверхбыстрым» и «быстрым» метаболизмом, люди со «средним» метаболизмом и люди с «медленным» метаболизмом. Таким образом, при введении одной и той же дозы лекарственного средства пациентам будут наблюдаться разные реакции:

1. ЛС будет быстро элиминироваться, и концентрация падать до субтерапевтической.
2. Концентрация ЛС будет долгое время находиться в терапевтическом диапазоне
3. Концентрация ЛС будет долгое время находиться в токсическом диапазоне соответственно (таблица 1).

Таблица 1. Характер элиминации клозапина в зависимости от аллельных вариантов CYP P450

Фенотип	Генотип	Фармакологический эффект
Медленный метаболизм	2 неактивных аллеля	 <p>Токсический диапазон Терапевтический диапазон Субтерапевтический диапазон</p>

Средний метаболизм	2 аллеля со сниженной активностью или один активный аллель и один неактивный аллель	
Быстрый метаболизм	2 активных аллеля	
Сверхбыстрый метаболизм	Дупликация генов и отсутствии неактивных аллелей или аллелей со сниженной активностью	

При учете генотипа пациента и соответствующем изменении дозировки лекарственного средства можно получить его рассчитанную эффективность (таблица 2).

Таблица 2. Терапевтическое дозирование варфарина в зависимости от аллельных вариантов гена VKORC1, который кодирует субъединицу 1 витамин К - эпоксид-редуктазного комплекса (vitamin K epoxide reductase complex) – трансмембранного белка, фермента цикла витамина К и «мишени» для варфарина.

Последовательность нуклеотидов	*1	*1/ *2	*1/ *3	*1/ *2	*2/ *3	*2/ *3	*
ТТ	5-7 mg	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0,5-2 mg
ТЦ	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg
ЦЦ	3-4 mg	3-4 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg

На сегодняшний день учет генотипа человека при лечении практически не осуществляется. Тому есть несколько причин:

1. У врача нет генетических данных пациента, т.к. на сегодняшний день генетический анализ проводится, в основном, только частными лабораториями.
2. Врач не может сам интерпретировать результаты, требуется консультация врача-генетика.
3. Нет обобщенной базы, содержащей информацию о фармакодинамике и фармакодинамике каждого лекарственного средства в зависимости от генотипа.

Цель: на основании имеющихся клинических данных о зависимости эффектов лекарственных средств и наличием определенных генов в генотипе человека разра-

ботать алгоритм математического моделирования (прогнозирования) действия лекарственных средств.

Задачи:

1. Изучить фармакокинетические свойства лекарственных средств на основе данных мета-анализов и рандомизированных клинических исследований

2. Разработать алгоритм, моделирующий действие лекарственных средств в зависимости от генотипа человека.

Материал и методы. Для анализа фармакогенетических свойств лекарственных средств были использованы данные мета-анализов и рандомизированных клинических исследований, расположенные в открытых источниках (FDA, US National Library of Medicine, pharmgkb.org). Определение индивидуального влияния лекарственных средств на пациента выполнялись на основе корреляционных методов кластеризации. Для разработки программного обеспечения прогноза эффективности лекарственных средств использовались языки программирования Python, Flask и система управления данными MySQL.

Результаты и их обсуждение. В рамках данной научно-исследовательской работы был разработан алгоритм под названием “Docsters”, который позволяет учитывать влияние генотипа на индивидуальный подбор дозы лекарственного средства. Для разработки программного обеспечения прогноза эффективности лекарственных средств использовались языки программирования Python, Flask и система управления данными MySQL.

В итоговую базу внесены лекарственные средства, для которых было доказано влияние генотипа на характер их метаболизма, вторым критерием включения явилась возможность выявления генетического полиморфизма (например, клозапин, варфарин).

Таким образом, разработанный алгоритм позволяет облегчить индивидуальный подход в фармакотерапии путем: простоты интерпретирования результатов, т.к. не требуется отдельная консультация врача-генетика; использования обобщенной базы, содержащей информацию о лекарственных средствах и их фармакокинетических свойствах, зависящих от генотипа (рисунок).

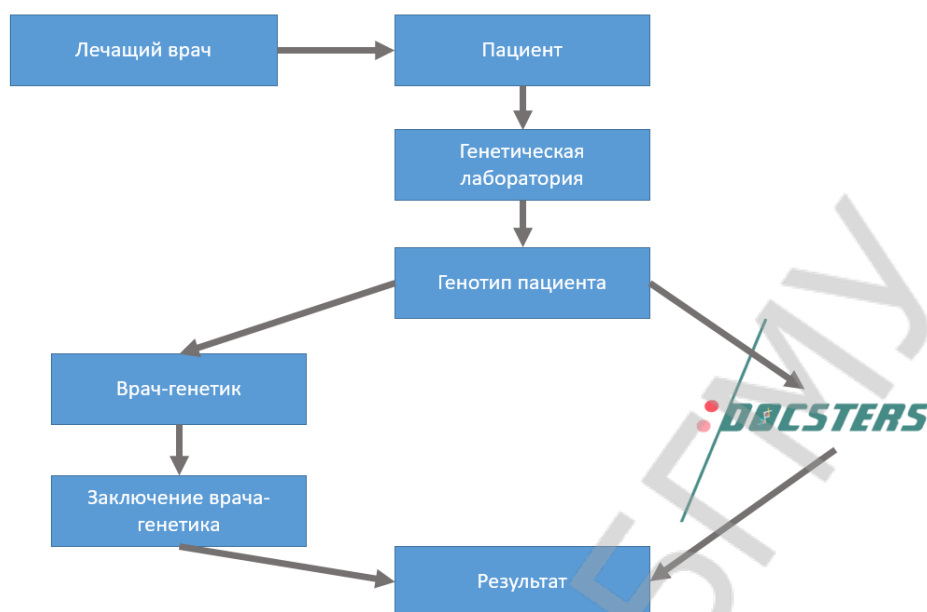


Рисунок 1 – Применение алгоритма при анализе генотипа пациента

Выводы:

Разработанный алгоритм позволяет, используя индивидуальные количественные оценки, выполнить прогнозирование персонального действия лекарственных средств на организм пациента. Это обеспечивает индивидуальный подход в фармакотерапии заболеваний и позволяет определить стратегию наиболее эффективного применения лекарственных средств, увеличив эффективность лекарственной терапии и снизив риск побочных и токсических реакций.

M. A. Nedzvedz, U. Y. Korsik

INDIVIDUAL THERAPY: PHARMACOGENOMIC APPROACH AND COMPUTER IMPLEMENTATION

Tutor: associate professor A. V. Haiduk

*Department of Pharmacology,
Belarusian State Medical University, Minsk*

Литература

1. An expanded pharmacogenomics warfarin dosing table with utility in generalised dosing guidance. / P. Shahabi, L. Scheinfeldt, D. Lynch, etc. // *Thromb Haemost.* – 2016. – № 2. – p. 9-19.
2. Genome-Wide Association Study Identifies Novel Pharmacogenomic Loci for Therapeutic Response to Montelukast in Asthma. / A. Dahlin, A. Litonjua, G Kelan, etc. // *Thromb Haemost.* – 2016. – № 4. – p. 32-51.
3. Kohlrausch, F. B. Pharmacogenetics in schizophrenia: a review of clozapine studies / F. B. Kohlrausch // *Revista Brasileira de Psiquiatria.* – 2015. – № 10. – С.26-39.