

А.В. Котович, В.В. Матюлевич
**ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ
В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. И.Н. Кожанова
Кафедра клинической фармакологии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

A.V. Kotovich, V.V. Matiulevich
**ASPECTS OF PHARMACOGENETIC TESTING
IN THE REPUBLIC OF BELARUS**

Tutor: PhD in pharm. sciences, associate professor I.N. Kozhanova
Department of Clinical Pharmacology
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В данной статье проанализирована возможность проведения фармакогенетического тестирования в Республике Беларусь и осведомленность врачей различных специальностей о данном методе исследования.

Ключевые слова: фармакогенетическое тестирование, лаборатории, Цитохром CYP2C9.

Resume. This article analyzes the possibility of conducting pharmacogenetic testing in the Republic of Belarus and the awareness of doctors of various specialties about this research method.

Keywords: pharmacogenetic testing, laboratories, Cytochrome CYP2C9.

Актуальность. Фармакогенетическое тестирование занимает важное место в современной медицине. Выявление конкретных генотипов, ассоциированных с изменением фармакологического ответа, позволяет установить наблюдение за отклонениями в фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных средств (ЛС) и проводить рациональную терапию. В основе большинства фармакогенетических тестов лежит полимеразная цепная реакция, а результатом служит выявление полиморфизма конкретных генов, влияющих на фармакологический ответ. В настоящее время в Республике Беларусь нет стандартных рекомендаций по фармакогенетическому тестированию. Актуальность проблемы предотвращения нежелательных лекарственных реакций и потенциальная возможность использования для этого фармакогенетического тестирования легли в основу данной работы.

Цель: определение возможностей фармакогенетического исследования в городе Минск и оценить осведомленность врачей о данном исследовании.

Материалы и методы: были изучены 17 лабораторий города Минска, 8 из которых предлагают выполнение исследований фармакогенетического тестирования: ИООО "Независимая лаборатория ИНВИТРО", ООО "ПрофЛабДиагностика", ООО "Геномед", Иностранное унитарное предприятие "Синлаб-ЭМЛ", "Центр генетической диагностики ОДО ОПИРЭЙТ", Республиканский центр геномных биотехнологий Института генетики и цитологии НАН Беларуси, ООО «Центр генетики «Наследие», ООО "Биомедика Плюс". Анализ выполнялся по 4 параметрам: вид тестирования, стоимость, описание исследования, заключение врача-генетика. Все данные носят открытый характер, не

имеют коммерческих целей и были взяты с сайтов лабораторий. Конфликт интересов отсутствует. Также было проведено анкетирование среди врачей различных специальностей для установления осведомленности о фармакогенетическом тестировании.

Результаты и их обсуждение. 8 лабораторий города Минска предлагали возможность проведения фармакогенетического тестирования. Эти организации предлагают как панели исследований, включающие проведение одновременно нескольких тестов, так и тестирование отдельных генетических маркеров. Также, пациентам предоставляется возможность выбора теста в отношении конкретных ЛС.

Отдельное фармакогенетическое тестирование предлагалось пациентам применяющим варфарин в лабораториях ООО "Геномед", НАН Республиканский центр геномных технологий, ООО "Биомедика Плюс", Иностранное унитарное предприятие "Синлаб-ЭМЛ". Основной методологией для тестирования является ПЦР - амплификация геномной ДНК человека в режиме реального времени, полиморфизм CYP2C9: 430 C>T (Arg144Cys), CYP2C9: A>C (Ile359Leu), CYP4F2: C>T (Val433Met), VKORC1: -1639 G>A.

Фармакогенетическое тестирование пациентов принимающих клопидогрел входит в реестр лабораторий ООО "Геномед", Республиканский центр геномных биотехнологий Института генетики и цитологии НАН Беларуси, Иностранное унитарное предприятие "Синлаб-ЭМЛ". Основной методологией для тестирования является выявление полиморфизма генов ABCB1: 3435 C>T, CYP2C19: 681 G>A*2 (P227P), CYP2C19: 636 G>A*3 (W212X), CYP2C19:-806 C>T *17.

Фармакогенетическое тестирование по пероральным антикоагулянтам предоставляет только ИООО "Независимая лаборатория ИНВИТРО". Основной методологией для тестирования является ПЦР - амплификация геномной ДНК человека в режиме реального времени для выявления полиморфизма с.1601G>A, с.*97G>A.

Генетическую панель, представляющую основные фармакодинамические и фармакокинетические детерминанты метаболизма метотрексата проводит Республиканский центр геномных биотехнологий Института генетики и цитологии НАН Беларуси. Производится секвенирование по генам MTHFR A1298C (ген метилен- тетрагидро- фолатредуктазы) и MTHFR C677T (ген метилен- тетрагидро- фолатредуктазы).

Отдельно, лаборатории города Минска предлагали генетическое тестирование полиморфизма семейства цитохромов P450. Цитохром CYP2D6 является высокополиморфным и участвует в метаболизме до 25% лекарств, широко используемых в клинике. Примеры субстратов CYP2D6 можно найти среди антидепрессантов (амитриптилин, циталопрам, кломипрамин, дезипрамин, доксепин, флувоксамин, имипрамин, мапротилин, миансерин, нортриптилин, флуоксетин, пароксетин), антипсихотических препаратов (хлорпромазин, клозапин, галоперидол, перфеназин, рисперидон, тиоридазин, зуклопентиксол) антиаритмических средств (флекаинид, мексилетин, пропafenон), бета-блокаторов (карведилол, метопролол, йохимбин, тимолол), опиоидные анальгетики (кодеин,

дигидрокодеин, морфин, трамадол), противораковых средств (дебризохин, гефитиниб, спартеин, тамоксифен) и различных других препаратов (атомоксетин, декстрометорфан, пергексиллин, толтеродин). Данное фармакогенетическое тестирование проводится в ИООО "Независимая лаборатория ИНВИТРО", ООО "Геномед". Для лиц со сниженной активностью CYP2D6 требуется подбор индивидуальных, более низких доз препаратов, так как применение стандартной дозировки может приводить к избыточному накоплению действующих веществ в организме и развитию побочных явлений.

Цитохром CYP2C9 индуцируется рифампицином, а ингибируется амиодароном, флуконазолом и сульфафеназолом, что необходимо учитывать врачу при назначении таких препаратов. Фармакогенетическое тестирование для определения активности цитохрома CYP2C9 проводится в ООО "Геномед".

CYP1A2 является важным метаболизирующим ферментом в печени, составляющим примерно 13% всего белка CYP (по сравнению с 2%) CYP2D6. В настоящий момент сообщается о более чем 100 субстратах CYP1A2, включая многие клинически важные препараты (клозапин, такрин и др.), проканцерогены (например, бензопирен и афлатоксин b1) и эндогенные субстраты (например, стероиды и арахидоновая кислота).

Предлагаются панели комбинации фармакогенетических исследований. "Центр генетической диагностики ОДО ОПИРЭИТ", а также ООО «Центр генетики «Наследие» предоставляют возможность составления генетического паспорта пациента, которые предоставляют информацию о влиянии генотипа по образу жизни, питанию, воздействиям более чем 120 лекарственных препаратов.

Известно, что особое влияние на результат лечения препаратами интерферона, а также возможность самостоятельного выздоровления при заражении вирусом гепатита С, оказывают генетические факторы, в частности полиморфизм гена интерлейкина 28В (IL-28В). ООО "ПрофЛабДиагностика" проводит фармакогенетическое исследование генетических маркеров, определяющих эффективность лечения хронического гепатита с интерфероном и рибавирином, в частности с определением полиморфизма гена IL-28В. ООО "Биомедика Плюс" также предоставляет фармакогенетическое тестирование интерлейкина 28В (IL 28В). Основной методологией для тестирования является полимеразная цепная реакция в режиме реального времени с анализом кривых плавления.

Стоимость тестирования варьировалась в диапазоне от 22 руб. 82 коп. (ООО "Биомедика Плюс", Интерлейкин 28В (IL 28В)), до 1490 руб. (ООО «Центр генетики «Наследие», Генетический паспорт).

В анкетировании приняли участие 158 врачей, из них терапевты – 40,5%, эндокринологи – 17,1%, акушеры и гинекологи – 7,6%, хирурги – 6,4% и другие специалисты. Средний стаж работы составил 25 – 35 лет. 93% из всех опрошенных отметили, что сталкивались с неблагоприятными реакциями лекарственных средств в своей практике (Рис. 1).

Сталкивались ли Вы с неблагоприятными побочными реакциями на лекарственные средства в своей практике?

158 ответов

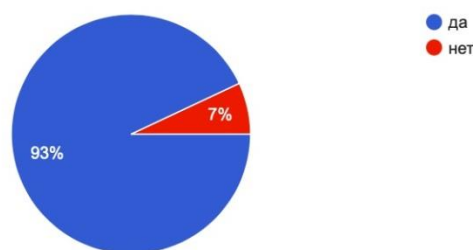


Рис. 1 – Частота встречаемости неблагоприятных реакций на ЛС

Уровень осведомленности о наличии фармакогенетического тестирования составил 64,6% от общего числа респондентов и только 3,2% применяли в своей практике фармакогенетическое тестирование (Рис. 2).

Применяли ли Вы в своей практике фармакогенетическое тестирование?

158 ответов

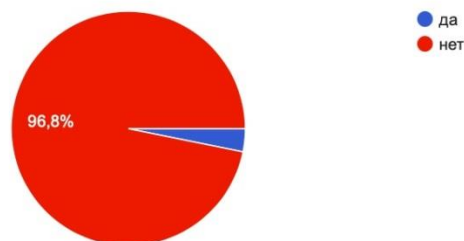


Рис. 2 – Частота применения фармакогенетического тестирования в практике врача

90,5% опрошенных отметили, что не владеют информацией, где находить онлайн данные о фармакогенетическом тестировании. В ходе исследования удалось выяснить, что большинство врачей считают, что фармакогенетическое тестирование должно назначаться в отдельных случаях а не рутинно и что фармакогенетическое тестирование снижает экономическое бремя фармакотерапии для пациента (Рис. 3,4).

Как вы думаете, фармакогенетическое тестирование должно назначаться рутинно, или в отдельных случаях?

158 ответов

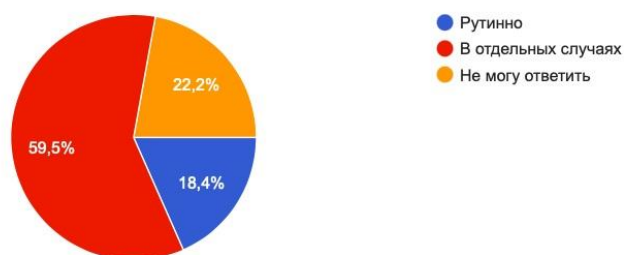


Рис. 3 – Частота назначения фармакогенетического тестирования.

Выводы: проведенный анализ показал, что в г. Минске, Республика Беларусь имеются возможности для проведения фармакогенетического тестирования. Проведённый анализ говорит о том, что большинство респондентов сталкивались с неблагоприятными побочными реакциями, однако никогда не проводили фармакогенетическое тестирование. Отмечается высокий уровень готовности врачей внедрять в свою практику фармакогенетическое тестирование, что, однако, замедляется отсутствием знаний в данной области и клинических рекомендаций по проведению фармакогенетических тестов.

Литература

1. Кукес, В. Г. Клиническая фармакогенетика / Сычев Д. А. , Раменская Г. В. , Игнатъев И. В. , Кукес В. Г. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 248 с. - ISBN 978-5-9704-0458-4. - Текст : электронный // URL : <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970404584.html> (дата обращения: 8.02.2022). - Режим доступа : по подписке.
2. Сычёв, Д. А. Клиническая фармакогенетика/ Д. А. Сычёв, В. Г. Кукес - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011.-Текст:электронный//URL: <http://www.studmedlib.ru/book/970409169V0018.html> (дата обращения: 8.02.2022). - Режим доступа : по подписке.
3. Бочков, Н. П. Клиническая генетика : учебник + CD. Бочков Н. П. , Пузырев В. П. , Смирнихина С. А. / Под ред. Н. П. Бочкова. 4-е изд. , доп. и перераб. 2011. - 592 с. : ил. - 592 с. - ISBN978-5-9704-1683-9.-Текст:электронный//URL: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970416839.html> (дата обращения: 8.02.2022). - Режим доступа : по подписке.
4. Официальный сайт лаборатории «Гемотест» – [The official website of the laboratory Gemotest. (In Russ).] - URL//: <https://gemotest.ru>