

Громова Ю.М., Рудой А.С.

ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ В ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В КАРДИОЛОГИИ

Военно-медицинский факультет в УО «Белорусский государственный медицинский университет» кафедра военно-полевой терапии

Резюме: Внедрение в клиническую практику методов фармакогенетического тестирования, позволяющих предотвратить нежелательные лекарственные реакции или недостаточную эффективность лекарственных средств, является основой стратегии персонализированной медицины. В последнее десятилетие активно изучаются возможности фармакогенетики в кардиологии.

Ключевые слова: фармакогенетическое тестирование, биотрансформация, кардиология, статины.

Актуальность проблемы эффективной и безопасной фармакотерапии диктуется достижениями фармакологии последних десятилетий с внедрением большого количества новых лекарственных средств (ЛС) в клиническую практику. Согласно рекомендациям ВОЗ, нормой считается 600 сообщений о нежелательных реакциях на медикаменты на 1 млн жителей в год. Смертность от побочных реакций на лекарства стоит в мире на 5-м месте после сердечно-сосудистых, онкологических, бронхолегочных заболеваний и травматизма. Эффективность же фармакотерапии остается недостаточной. Так, по данным В.М. Silber на лекарственную терапию «не отвечают» из больных язвенной болезнью 20-70%, сахарным диабетом - 50-75%, бронхиальной астмой - 40-75%, артериальной гипертензией - 10-45%, 30-75% пациентов с гиперлипидемиями [1].

Одним из путей повышения эффективности и безопасности фармакотерапии является внедрение в клиническую практику технологий так называемой персонализированной (персонифицированной) медицины. В основе этих технологий лежит индивидуальный подход к выбору ЛС и его режима дозирования с учетом имеющихся у конкретного пациента факторов, влияющих на фармакологический ответ. Индивидуальный фармакологический ответ зависит от таких факторов, как пол, возраст, сопутствующие заболевания, совместно применяемые ЛС, характер питания, вредные привычки и т.д. Однако 50% неблагоприятных фармакологических ответов, заключающихся в развитии нежелательных лекарственных реакций или недостаточной эффективности препаратов, зависят от генетических особенностей пациента.

На основании изучения генотипа конкретного пациента возможна индивидуализация выбора ряда ЛС и режимов их дозирования. В основе фармакогенетического тестирования (генотипирования) лежит полимеразная цепная реакция, а в качестве биоматериала может быть использована кровь

больного, соскоб со слизистой оболочки щеки или волосы. Основные принципы проведения фармакогенетических исследований изложены в специальных рекомендациях FDA, принятых в марте 2005 г. В будущем станет возможным создание генетического паспорта пациента, на основании которого врач будет выбирать эффективное для конкретного пациента лекарственное средство и режим его дозирования.

Изучением генетических особенностей пациента, влияющих на фармакологический ответ, занимается клиническая фармакогенетика – раздел клинической фармакологии и клинической генетики. Эти генетические особенности представляют собой полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике лекарственного средства - гены, кодирующие ферменты биотрансформации, гены транспортеров, участвующих во всасывании, распределении и выведении ЛС из организма, а также гены, кодирующие молекулы-мишени ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы) и гены, продукты которых вовлечены в патогенетические процессы. Сутью фармакогенетических тестов является обнаружение аллельных вариантов этих генов, что позволит прогнозировать фармакологический ответ на лекарственное средство. При выявлении соответствующего аллельного варианта у больного необходима коррекция терапии (доза, путь введения и его кратность, замена ЛС и т.д.), т.е. становится возможным персонализированный подход к фармакотерапии.

В Российской Федерации активно проводятся клинические фармакогенетические исследования системы биотрансформации (CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4) и транспортеров (гликопротеин Р) ЛС, целью которых является разработка алгоритмов выбора ряда ЛС: непрямых антикоагулянтов, сердечных гликозидов, β -адреноблокаторов, статинов и т.д.) и их режимов дозирования в зависимости от генетических особенностей пациентов. Выполнен ряд работ по изучению влияния полиморфизма генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 и различные молекулы-мишени ЛС, на эффективность ЛС, применяемых в кардиологической практике [2].

Woottke и соавт. (2002) установили, что 38% пациентов с серьезными нежелательными лекарственными реакциями на метопролол (коллапс, асистолия, выраженная брадикардия, АВ-блокады III степени) были гомозиготами по функционально дефектным аллельным вариантам гена CYP2D6 [2].

Перспективным представляется генотипирование по ферментам метаболизма ЛС. Известно, что все этапы фармакокинетики ЛС находятся под контролем соответствующих генов, кодирующих ферменты биотрансформации и транспортёры ЛС. Генетический полиморфизм обуславливает различия в скорости биотрансформации различных ЛС. «Медленные» метаболизаторы – лица со сниженной скоростью биотрансформации определённых ЛС - как правило, гомозиготы или гетерозиготы по «медленному» аллелю гена соответствующего фермента. У таких лиц ЛС накапливается в организме в высоких концентрациях с развитием выраженных нежелательных

лекарственных реакций, вплоть до интоксикации, что требует тщательного подбора дозы ЛС. «Быстрые» метаболизаторы - лица с повышенной скоростью биотрансформации определённых ЛС - как правило, гомозиготы (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозиготы (при аутосомно-доминантном типе наследования) по «быстрому» аллелю гена соответствующего фермента или (чаще) являются носителями копии функциональных аллелей. Концентрация ЛС в крови в таких случаях недостаточна для достижения терапевтического эффекта, требуются более высокие дозы. Большинство населения принадлежит к «экспансивным» метаболизаторам с нормальной скоростью биотрансформации определенных ЛС [2].

Среди препаратов, используемых в кардиологии, целесообразность генотипирования по ферментам метаболизма показана для бета-блокаторов, варфарина, гидралазина, прокаинамида и пропafenона.

Антиаритмический препарат пропafenон имеет более выраженный β -адреноблокирующий эффект у «медленных» метаболизаторов по CYP2D6 за счет более высокой концентрации в крови метаболита пропafenона 5-гидроксипропafenона, обладающего β -адреноблокирующим эффектом.

При применении кардиоселективного β -адреноблокатора метопролола у «медленных» метаболизаторов по CYP2D6 гораздо чаще наблюдается такой побочный эффект препарата, как бронхоспазм. Это связано с тем, что у «медленных» метаболизаторов по CYP2D6 метопролол накапливается в крови в таких высоких концентрациях, при которых кардиоселективность этого препарата исчезает [1].

Разработан и внедрен в клиническую практику фармакогенетический тест, позволяющий выявить «медленные» аллельные варианты гена CYP2C9 для разработки индивидуальной тактики при планировании антикоагулянтной терапии с использованием варфарина. Носительство «медленных» аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 ассоциируется с высоким риском кровотечений при приеме варфарина. При выявлении гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов рекомендуется начинать терапию варфарином с дозы 2,5 мг/сут., при выявлении гомозиготного носительства – с дозы 1,25 мг/сут.

У больных с генотипом TT по полиморфному маркеру C3435T гена MDR1 (кодирует гликопротеин P) наблюдаются высокие концентрации дигоксина в плазме крови и, следовательно, у них чаще развивается дигиталисная интоксикация. В будущем ожидается внедрение в клиническую практику фармакогенетического исследования гликопротеина P для повышения эффективности и безопасности терапии дигоксином [2].

Ген SLCO1B1 кодирует полипептид, транспортирующий органические анионы, участвующий в выведении статинов печенью в желчь. Носительство аллельного варианта SLCO1B1*5 ассоциируется с высоким риском развития миалгии, миопатии (с повышением активности КФК), вплоть до рабдомиолиза при применении статинов в высоких дозах. У пациентов-носителей (как гетерозиготных, так и гомозиготных) аллельного варианта SLCO1B1*5 миопатия при применении статинов в высоких дозах встречается в 60% случаях.

Для профилактики развития статин-индуцированных миопатий у пациентов с гиперлипидемиями разработан алгоритм выбора максимальной безопасной дозы статинов по результатам фармакогенетического тестирования по SLCO1B1 в зависимости от выявленного генотипа (с.521ТТ, с.521СТ, с.521СС). Алгоритм рекомендован экспертами Европейского научного фонда (ESF) для практического использования [3, 4]. Кроме того, разработаны алгоритмы персонализации применения варфарина, клопидогрела, метопролола и пропafenона на основании фармакогенетического тестирования [4].

В перспективе фармакогенетическое тестирование в клинической практике будет показано в следующих ситуациях:

- у пациентов с высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций;
- перед назначением ЛС с узким терапевтическим диапазоном;
- перед назначением ЛС с большим спектром НЛР;
- перед назначением ЛС, вызывающего прогностически неблагоприятные нежелательные реакции;
- при планировании длительного применения ЛС [5].

Более широкое использование врачами возможностей фармакогенетического тестирования в клинической практике будет способствовать повышению эффективности и безопасности фармакотерапии у пациентов кардиологического профиля.

Литература

1. Клиническая фармакология: учебник для вузов / Под ред. В.Г. Кукеса – 4-е издание, перераб. и доп., - 2009 – 1056 с.
2. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины / В.Г.Кукес, С.В.Грачев, Д.А.Сычев, Г.В. Раменская - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.- 304 с.
3. Фармакогенетическое тестирование по аллельному варианту SLCO1B1*5: значение для персонализации дозирования статинов у пациентов с гиперлипидемиями / Воскобойников А.М., Грачев А.В. и др. / Материалы заочной весенней сессии кафедры клинической фармакологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского - 2013
4. Vecquemont L. et al. Pharmacogenomics. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. 2010 Jan;12(1):113-24.
5. ESF Forward Look. Personalised Medicine for the European Citizen. Towards more precise medicine for the diagnosis, treatment and prevention of disease (iPM) / November 2012