

ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В Г. МИНСК, РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ

Котович А.В., Кожанова И.Н.

*Белорусский государственный медицинский университет,
кафедра клинической фармакологии, г. Минск*

Ключевые слова: фармакогенетика, персонализированная терапия, фармакогенетическое тестирование.

Резюме: в последнее время возрастает актуальность фармакогенетического тестирования, как предиктора развития нежелательных лекарственных реакций. Целью данного исследования явилось определение возможностей и перспектив фармакогенетического исследования в городе Минск. Был выполнен систематический поиск в открытых интернет источниках лабораторий, выполняющих фармакогенетическое тестирование, доступных видов лабораторных исследований, анализ прейскурантов при оказании платных услуг в области фармакогенетики.

Resume: recently, the relevance of pharmacogenetic testing as a predictor of the development of specific clinical manifestations has increased. The purpose of this study was to determine the possibilities and prospects of pharmacogenetic research in the city of Minsk. A systematic search was performed in open Internet sources for laboratories conducting pharmacogenetic testing, extensive research laboratory studies, and analysis of price lists in the provision of paid services in the field of pharmacogenetics.

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.

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.

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 метилентетрагидро- фолатредуктазы) и MTHFR C677T (ген метилентетрагидро- 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, пропафенон), бета-блокаторов (карведилол, метопролол, йохимбин, тимолол), опиоидные анальгетики (кодеин, дигидрокодеин, морфин, трамадол), противораковых средств (дебризохин, gefitinib, 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 ОПИРЭЙТ", 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)

Выводы: проведенный анализ показал, что в г. Минск, Республика Беларусь имеются возможности для проведения фармакогенетического тестирования. В перспективе следует увеличивать информированность и компетентность врачей о данном виде исследований.

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>

6. Официальный сайт лаборатории «INVITRO» - [The official website of the laboratory Invitro. (In Russ).] - URL//: <https://invitro.by>