

Клиническая фармакогенетика

Проф. Сычев Д.А.

Кафедра клинической фармакологии

ММА им. И.М. Сеченова

Rx

+



~~Rx~~

+



~~~~Rx~~~~

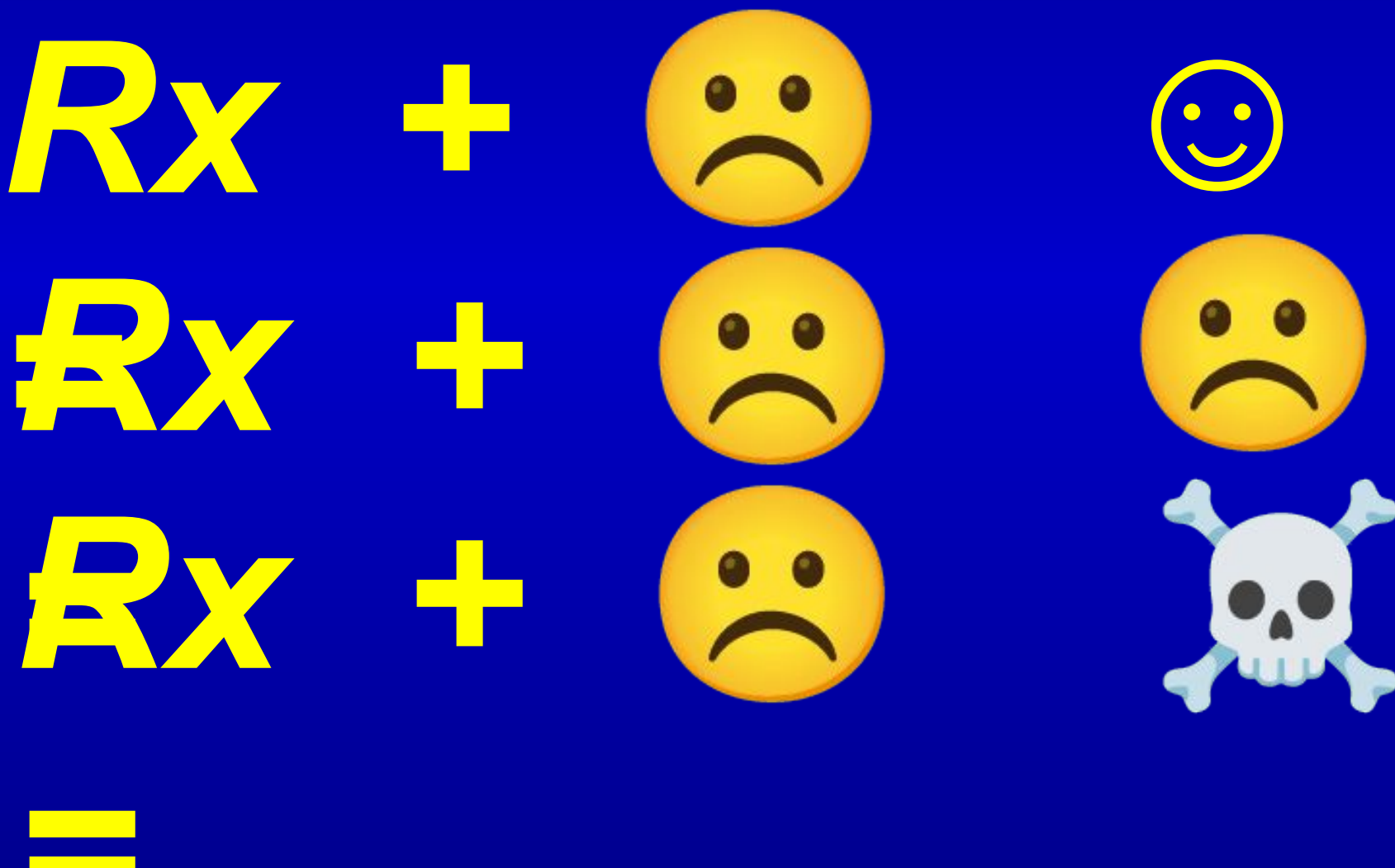
+



=

????

Генетические факторы определяют 50%
неблагоприятных ответов человека на лекарства,
которые регистрируют клиницисты





Фармакогенетика-
это наука, изучающая
роль генетических
факторов в
формировании
фармакологического
ответа организма
человека на
лекарственные
средства



Парадигмой современной
фармакогенетики стало
положение о том, что
основной формой

Бочков Н.П., 2001

Генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ



- Всасывание
- Распределение
- Биотрансформация
- Выведение

ФАРМАКОКИНЕТИКА

+

- «Мишени» ЛС
- Патогенетические пути заболеваний

ФАРМАКОДИНАМИКА

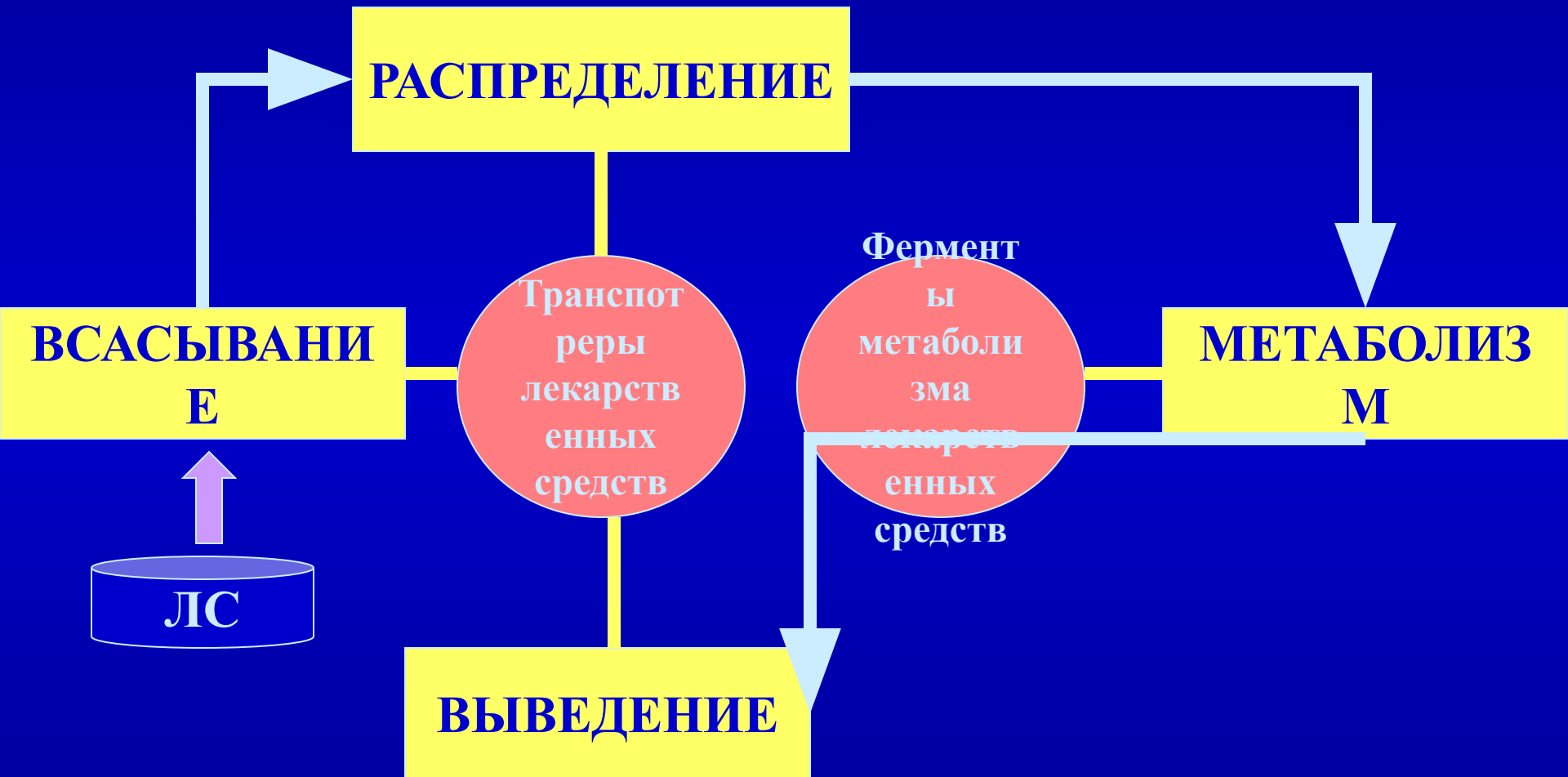


ОТВЕТ НА ЛС

- Ферменты биотрансформации ЛС
- Транспортёры ЛС

- Рецепторы
- Ферменты
- Ионные каналы
- Липопротеины
- Факторы свертывания
- Белки клеточного цикла
- «Сигнальные» белки

Точки приложения фармакокинетического взаимодействия



Клиническое значение фармакогенетики

- Выявление генетических особенностей позволяет индивидуализированно подойти к выбору ЛС и его режима дозирования, что позволяет повысить эффективность и безопасность фармакотерапии и является экономически оправданным
- Выявление генетических особенностей позволяет отбирать пациентов для КИ ЛС (в т.ч. и биоэквивалентности), что позволяет повысить безопасность участников КИ и позволяет получить «лучшие» результаты



В. Маковский «На приеме у врача» врача»



Типы наследования мутантных, аллелей, определяющих измененный фармакологический ответ

- Аутосомно-рецессивный тип
- Аутосомно-доминантный тип
- Сцепленный с полом



Требования к фармакогенетическому тесту для внедрения в клиническую практику

- Наличие выраженной ассоциации между выявляемым аллелем того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом (развитие НЛР или недостаточная эффективность).
- Выявляемый (как правило минорный) аллель должен встречаться в популяции с частотой не менее 1%.
- Фармакогенетический тест должен обладать высокой чувствительностью, специфичностью, предсказательной ценностью положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов.
- Должен быть хорошо разработан алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического теста: выбор ЛС, его режима дозирования, «агрессивная» тактика ведения пациента и т.д.
- Должны быть доказаны преимущества применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом: повышение эффективности, безопасности фармакотерапии, а также экономическая рентабельность.

В зависимости от скорости метаболизма
ЛС в популяции населения выделяют
следующие группы:

- "Распространенные" (активные)
метаболизаторы (extensive
metabolism)
- "Медленные" метаболизаторы (poor
metabolism)
- "Сверхактивные" или "быстрые"
метаболизаторы (ultraextensive
metabolism)

Клиническое наблюдение: ассоциация между носителем аллельного варианта CYP2C9*3 и НЛР варфарина

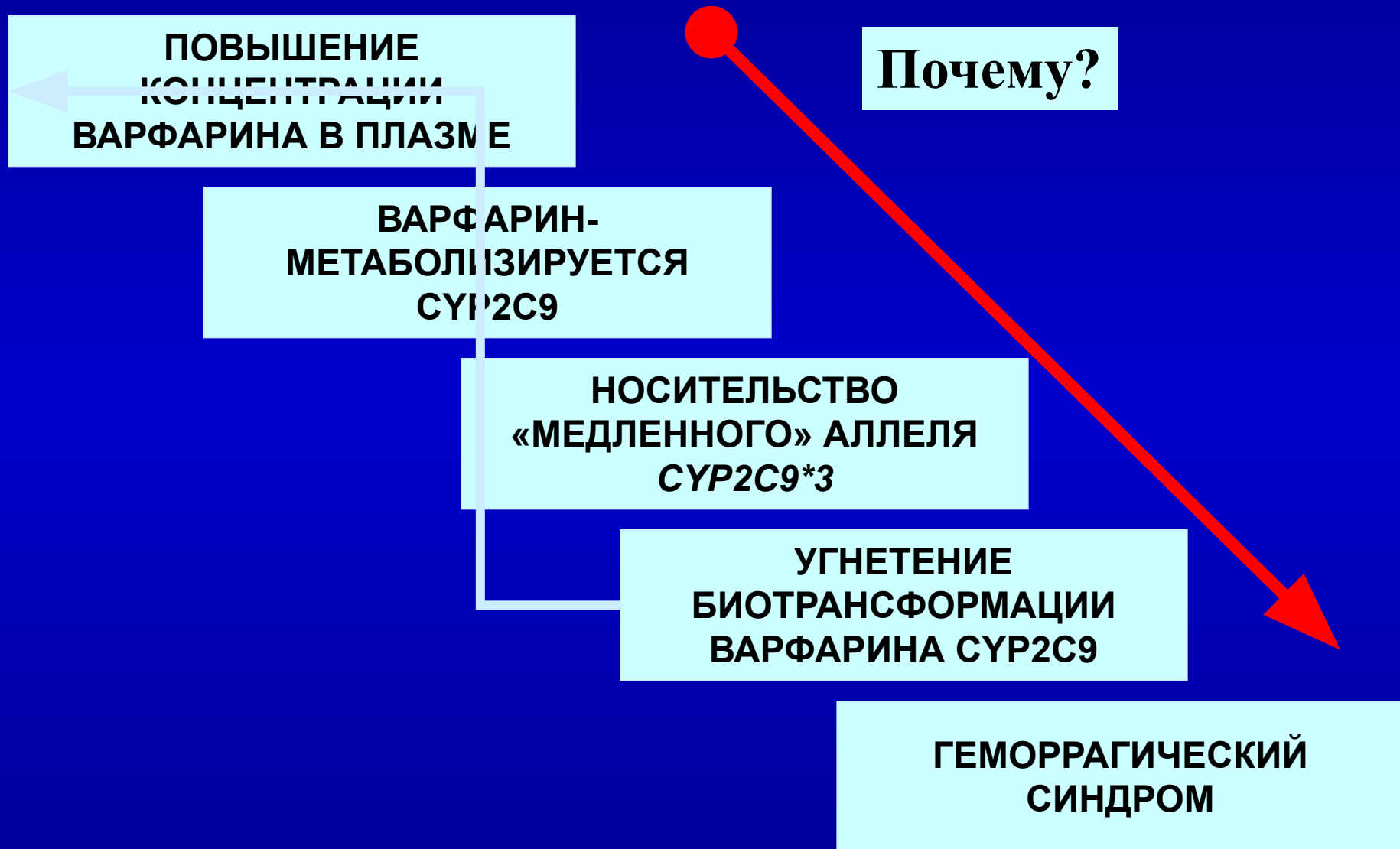
- Женщина 62 лет, страдающая ревматическим пороком сердца, постоянной формой мерцательной аритмии
- Для профилактики тромбоэмболических осложнений назначен варфарин 5 мг/сутки
- Через 3 дня отметила носовое кровотечение, кровохарканье, макрогематурию, кровоизлияния в кожу
- По результатам коагулограммы МНО- 8 при исходном 1,2.

Кровоизлияния в кожу

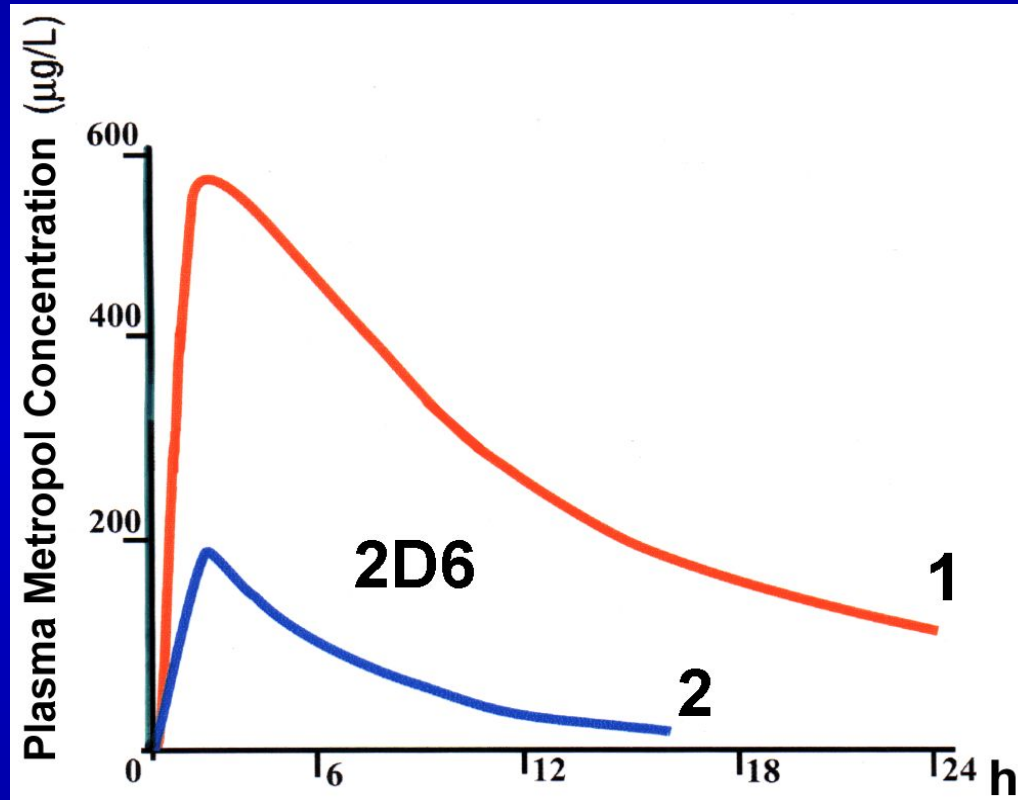


Концентрация варфарина в плазме крови составляла 12,2 нг/мл
(терапевтический диапазон 2-6 нг/мл)

Клиническое наблюдение



Фенотипирование цитохрома 2D6 путем изучения фармакокинетики метопролола



1 - «Медленный метаболизатор»

2 - «Быстрый метаболизатор»

Быстрый метаболизм по CYP2D6 связан с удвоением гена

- У «быстрых метаболизаторов» по CYP2D6 при применении субстратов этого изофермента в средних дозах отмечается снижение эффективности проводимой фармакотерапии

Требования к фармакогенетическому тесту для внедрения в клиническую практику

- Наличие выраженной ассоциации между выявляемым аллелем того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом (развитие НЛР или недостаточная эффективность).
- Выявляемый (как правило минорный) аллель должен встречаться в популяции с частотой не менее 1%.
- Фармакогенетический тест должен обладать высокой чувствительностью, специфичностью, предсказательной ценностью положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов.
- Должен быть хорошо разработан алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического теста: выбор ЛС, его режима дозирования, «агрессивная» тактика ведения пациента и т.д.
- Должны быть доказаны преимущества применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом: повышение эффективности, безопасности фармакотерапии, а также экономическая рентабельность.

Распространенность аллельных вариантов гена *CYP2C9*

CYP2C9*

2

C430T

11,3%

10,0%

2,9%

0,0%



CYP2C9*

3

A1075C

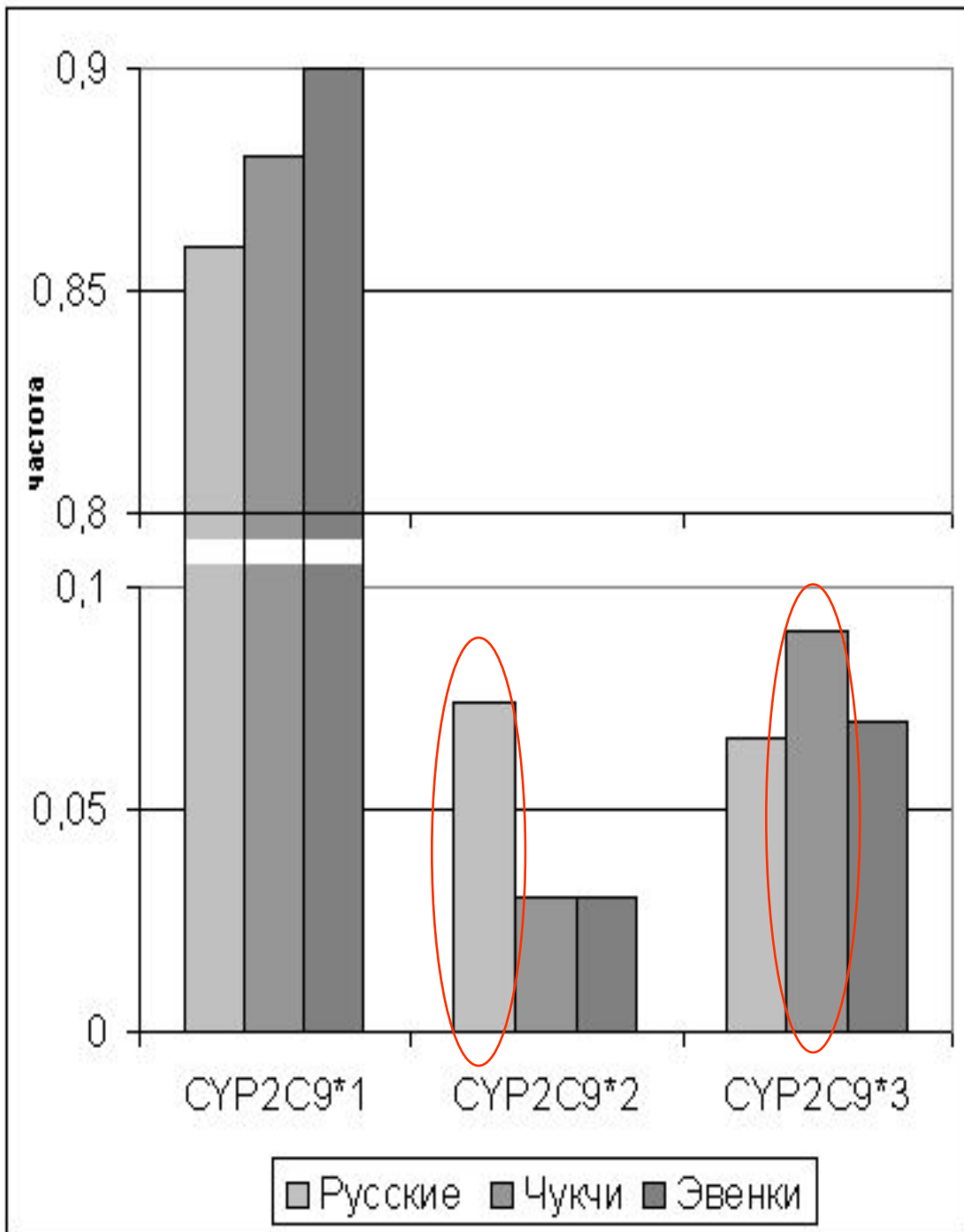
8,3%

7,9%

0,8%

2,1%

Частоты аллельных вариантов гена *CYP2C9* в Чукотском АО



г. Анадырь, сентябрь 2005

Кукес В.Г., Сычев Д.А., Коман И.Э.
Игнатъев И.В., 2005

Распространенность «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6



Требования к фармакогенетическому тесту для внедрения в клиническую практику

- Наличие выраженной ассоциации между выявляемым аллелем того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом (развитие НЛР или недостаточная эффективность).
- Выявляемый (как правило минорный) аллель должен встречаться в популяции с частотой не менее 1%.
- Фармакогенетический тест должен обладать высокой чувствительностью, специфичностью, предсказательной ценностью положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов.
- Должен быть хорошо разработан алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического теста: выбор ЛС, его режима дозирования, «агрессивная» тактика ведения пациента и т.д.
- Должны быть доказаны преимущества применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом: повышение эффективности, безопасности фармакотерапии, а также экономическая рентабельность.

Важными характеристиками фармакогенетического теста являются значения чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительного (PPV) и отрицательного результата (NPV)

- При низких значениях этих показателей внедрение фармакогенетического теста окажется, скорее всего, экономически не оправданным.
- Применение подобного фармакогенетического теста может привести к тому, что у пациента не будет использовано высокоэффективное ЛС, которое может оказаться у него и высоко эффективным и безопасным, несмотря на результаты теста.
- Эта ситуация наиболее значима в случаях фармакотерапии злокачественных новообразований, ВИЧ-инфекции и других прогностически неблагоприятных заболеваниях

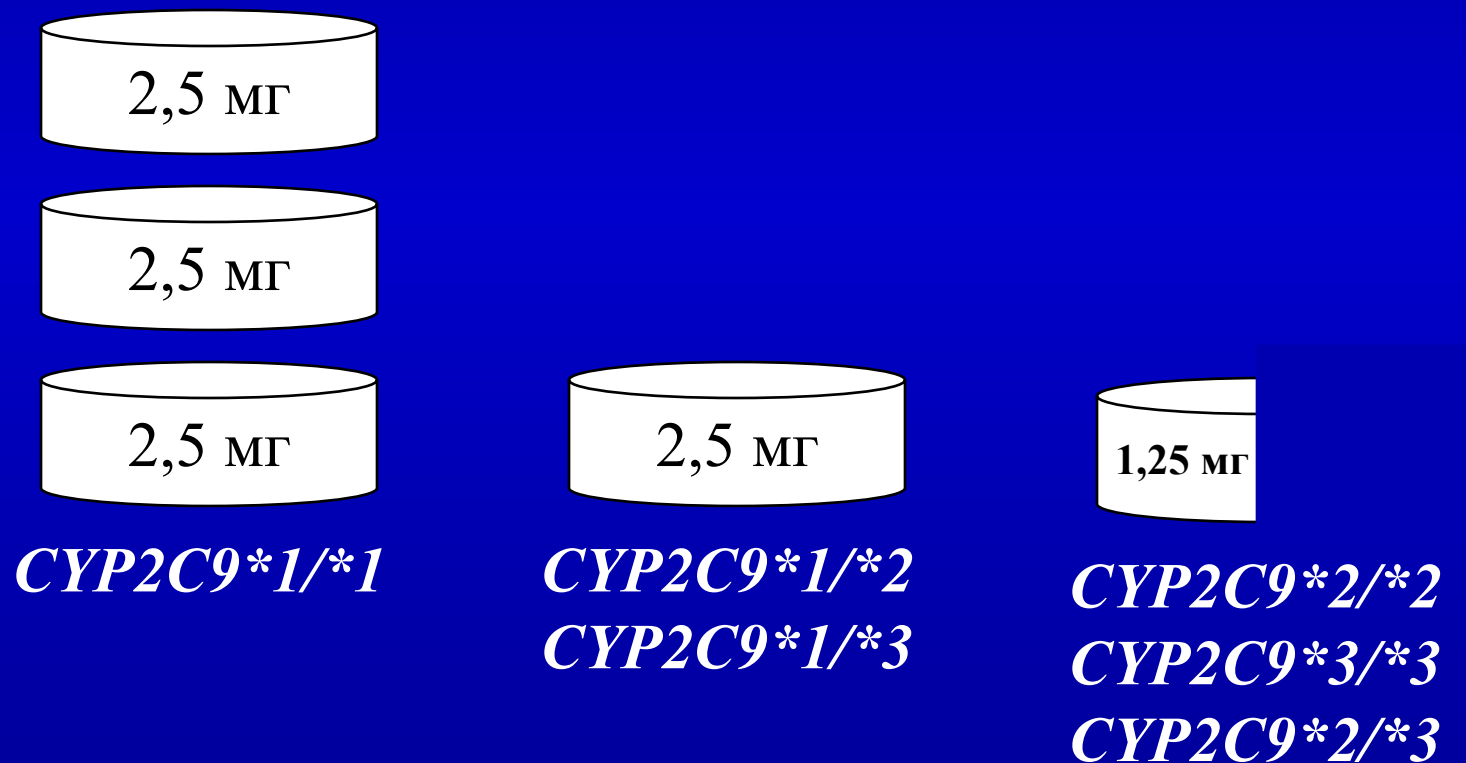
Предсказательные ценности положительного и отрицательного результатов некоторых фармакогенетических тестов

Лекарственное средство	Прогнозируемое изменение фармакологического эффекта	Фармакогенетический тест	PPV %	NPV %
Трициклические антидепрессанты	Гипотония, ажитация, сонливость	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>CYP2D6</i>	63	80
Варфарин	Кровотечения	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>CYP2C9</i>	16	97
D-пеницилламин	Высокая эффективность при ревматоидном артрите	Выявление нулевых аллелей гена <i>GSTM1</i>	30	87
Изониазид	Полневриты	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>NAT2</i>	24	94

Требования к фармакогенетическому тесту для внедрения в клиническую практику

- Наличие выраженной ассоциации между выявляемым аллелем того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом (развитие НЛР или недостаточная эффективность).
- Выявляемый (как правило минорный) аллель должен встречаться в популяции с частотой не менее 1%.
- Фармакогенетический тест должен обладать высокой чувствительностью, специфичностью, предсказательной ценностью положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов.
- Должен быть хорошо разработан алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического теста: выбор ЛС, его режима дозирования, «агрессивная» тактика ведения пациента и т.д.
- Должны быть доказаны преимущества применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом: повышение эффективности, безопасности фармакотерапии, а также экономическая рентабельность.

Практические рекомендации по выбору начальной дозы варфарина в зависимости от носительства аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*



Фармакогенетические исследования особенно необходимы в следующих клинических ситуациях

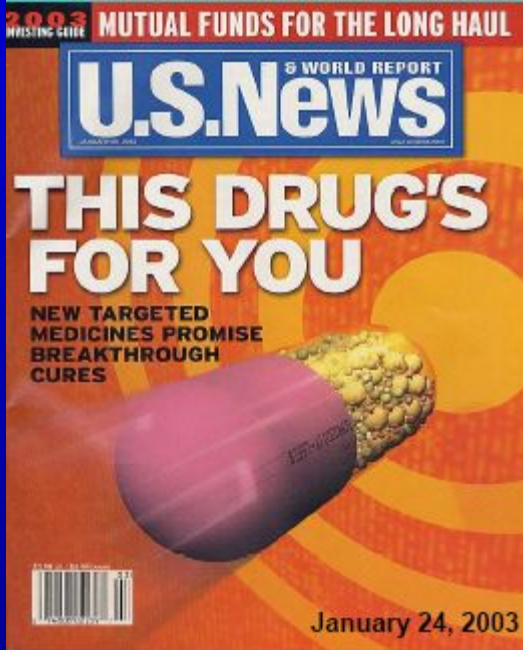


- При длительном применении ЛС (сердечно-сосудистые, психотропные ЛС, гормональные препараты и т.д.)
- При применении ЛС с узкой терапевтической широтой
- При применении ЛС с большим спектром и выраженностью нежелательных лекарственных реакций
- У пациентов из групп риска развития нежелательных лекарственных реакций
- При условии если ЛС может вызвать прогностически неблагоприятное осложнение

В перспективе- фармакогеномика



- Разработка ДНК-чипов, которые позволяют определять последовательности всех известных генов, определяющих фармакологический ответ на различные лекарственные средства
- Компания «Affymetrix» разработала электронный чип, способный выявить три тысячи однонуклеотидных полиморфизмов меньше чем за десять минут за несколько сотен долларов.





Фармакогенетика является перспективным, но не единственным путем повышения эффективности и безопасности фармакотерапии