

# Фармакогенетика – основа персонализированной медицины

Актовая речь 20.12.16

Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования  
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ



Член-корр. РАН, профессор РАН, д.м.н., профессор

**Сычев Д.А.**

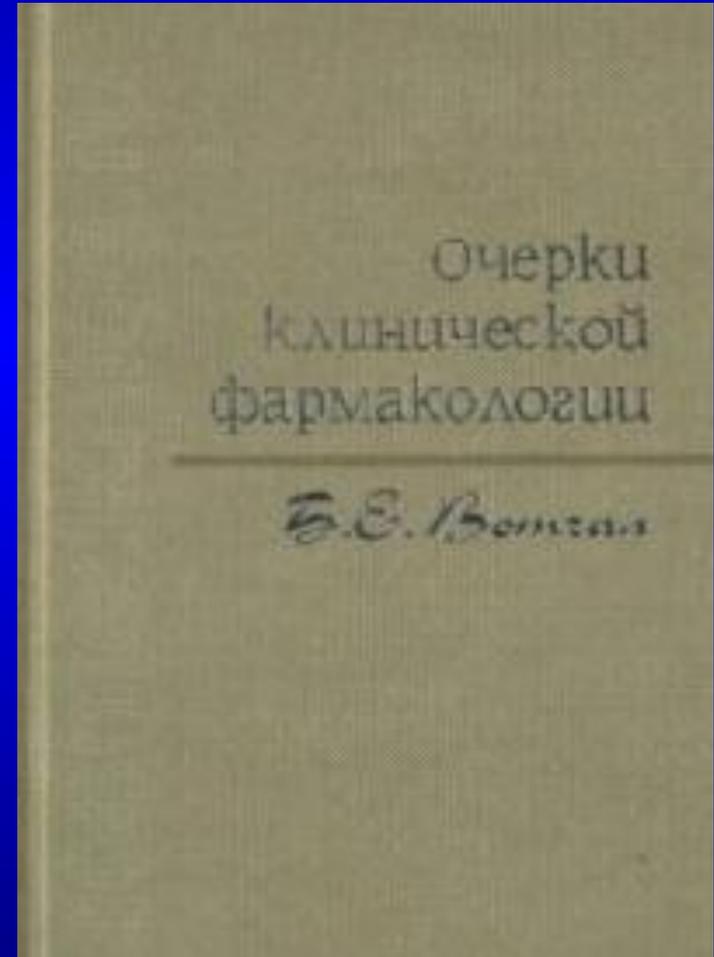
*ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России*

# План доклада

- Предпосылки к персонализации применения ЛС
- Понятия о персонализированной медицине, биомаркере, фармакогенетике, фармакогеномике
- Полиморфизмы генов, продукты которых участвуют в фармакокинетике и фармакодинамике (результаты собственных исследований)
- Алгоритмы персонализации применения ЛС на основе фармакогенетики и их клиническая валидизация, клинико-экономическая оценка и внедрение в клиническую практику (результаты собственных исследований)
- Требования к фармакогенетическому тесту и показания для проведения фармакогенетического тестирования
- Перспективы развития клинической фармакогенетики в мире, России, РМАНПО

# Предпосылки (1)

- 2016 году исполняется 55 лет публикации первого издания книги «Очерки клинической фармакологии»
- Автор- Вотчал Борис Евгеньевич- академик АМН СССР, заведующий кафедрой терапии (позднее- клинической фармакологии и терапии) ЦОЛИУВ
- Проведение цикла ТУ для врачей «Клиническая фармакология» в ЦОЛИУВ (1958 год)



## Предпосылки (2)

- Один из первых курсантов цикла ТУ «Клиническая фармакология» ЦОЛИУВ-Владимир Григорьевич Кукесныне академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова



**УДОСТОВЕРЕНИЕ № 2542**

Выдано врачу Кукес  
Владимиру Григорьевичу  
в том, что он с 19.V по 15.VII 1960.  
находил се на цикле УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ  
по клинической  
фармакологии  
в Центральном институте усовершенствования врачей.

За время пребывания пр слушал \_\_\_ установленный курс и выполнил \_\_\_ по учебному плану все практические задания.

И. Ковчин  
Директор Центрального института усовершенствования врачей  
г. Москва  
15 июля 1960.

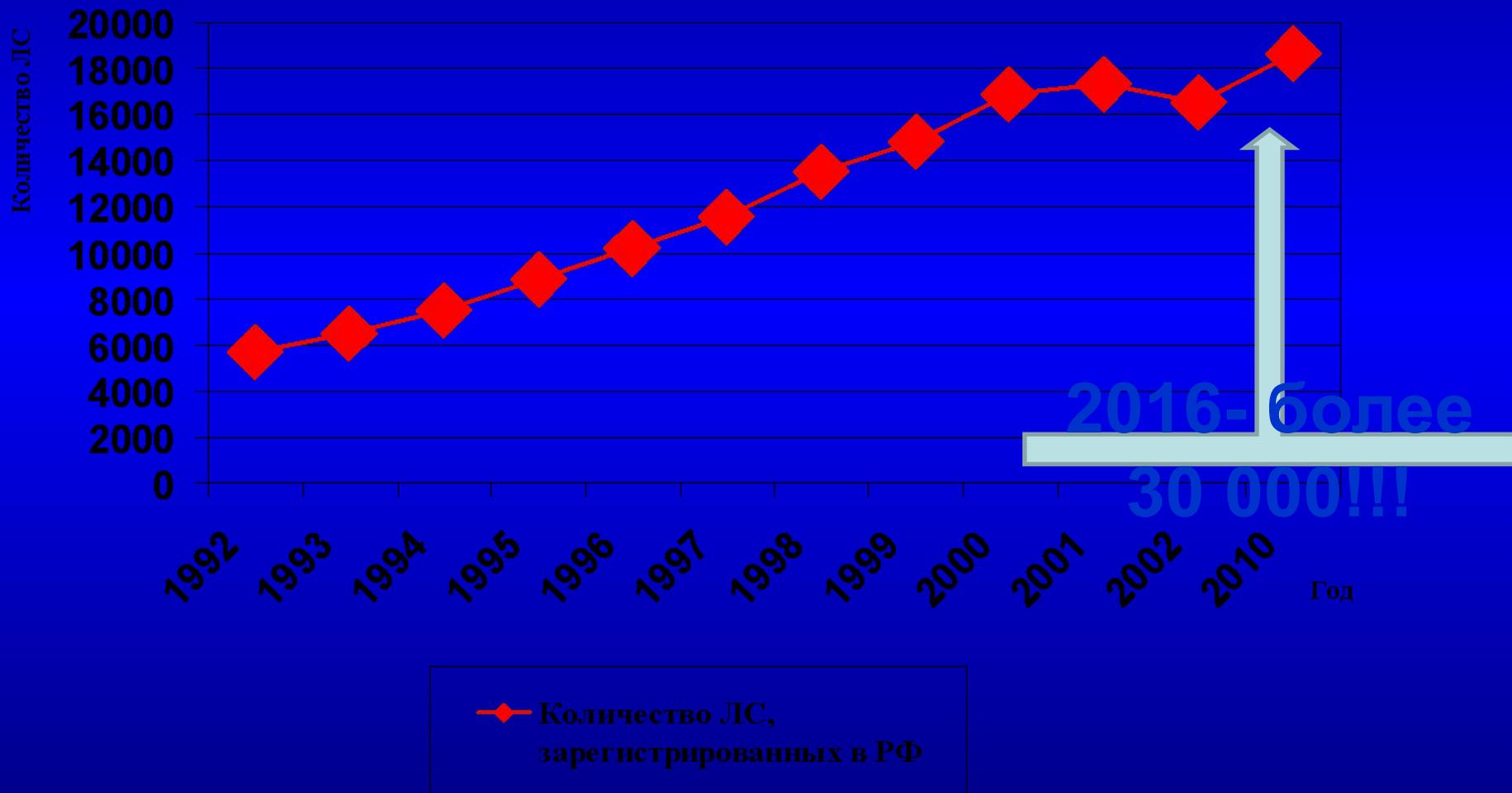


«Расширение медицинской помощи, большая роль рекламы фирм, заинтересованных в сбыте своей продукции, привели к тому, что количество лекарств, потребляемых человечеством резко возросло»



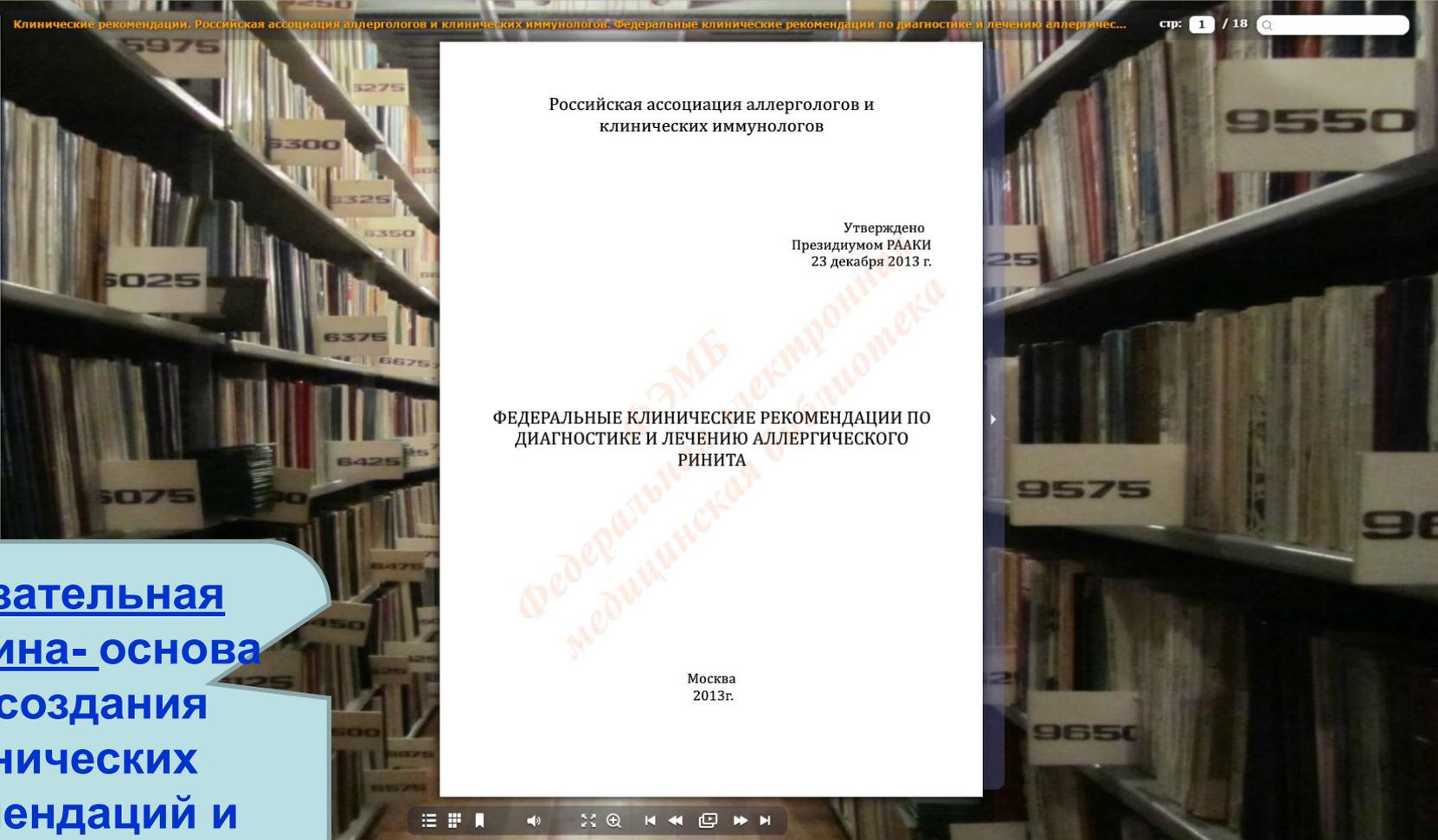
*Б.Е. Вотчал, 1961 г.*

# Зарегистрированные лекарственные препараты в России, 2016



Оглавление

- Содержание
- 1. Методология
- 2. Определение
- 3. Код по МКБ-10
- 4. Профилактика
- 5. Скрининг
- 6. Классификация
- 7. Диагностика
- 8. Дифференциальный диагноз
- 9. Лечение АР
- 10. Прогноз
- 11. Чего нельзя делать
- 12. Показания к консультации других специалистов, когда нужен консилиум
- 13. Дальнейшее ведение



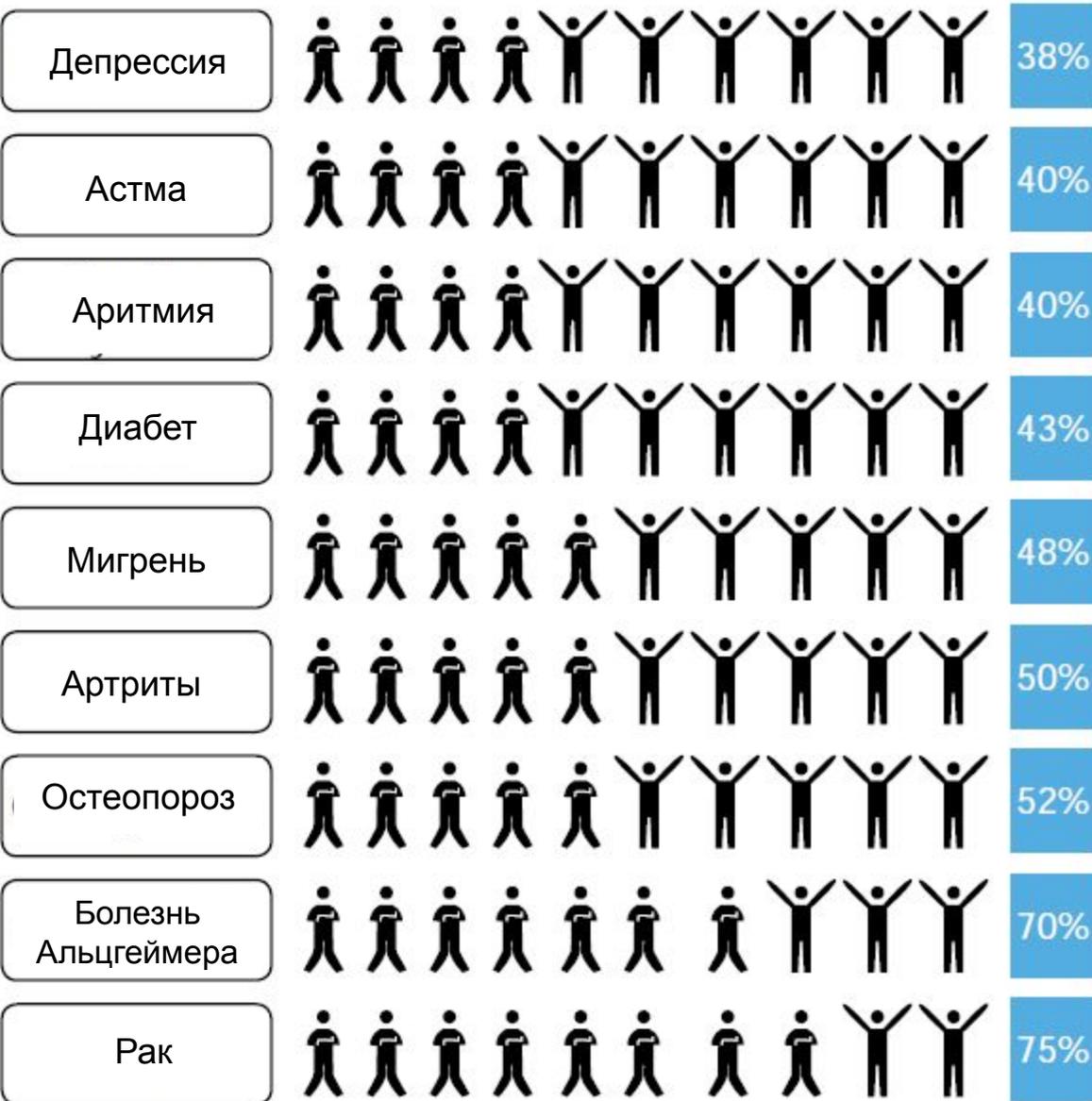
**Доказательная медицина- основа для создания клинических рекомендаций и руководств**



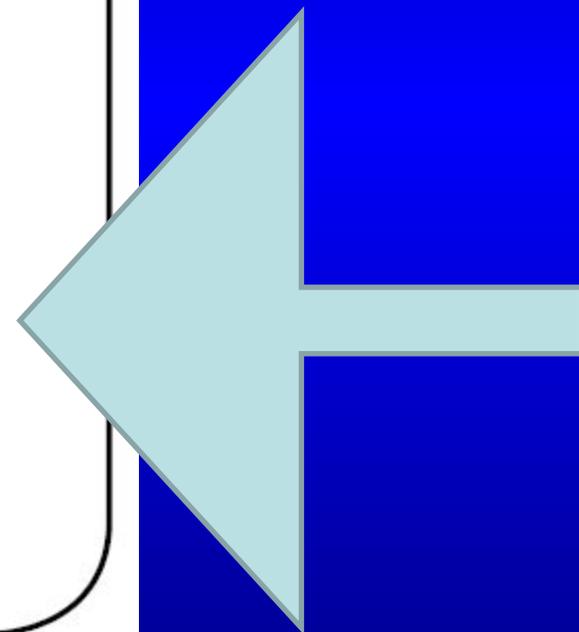
«Схема хороша в двух  
случаях в жизни: или когда  
некогда думать (острые  
ситуации) или когда нечем  
думать»



*Б.Е. Вотчал, 1961 г.*

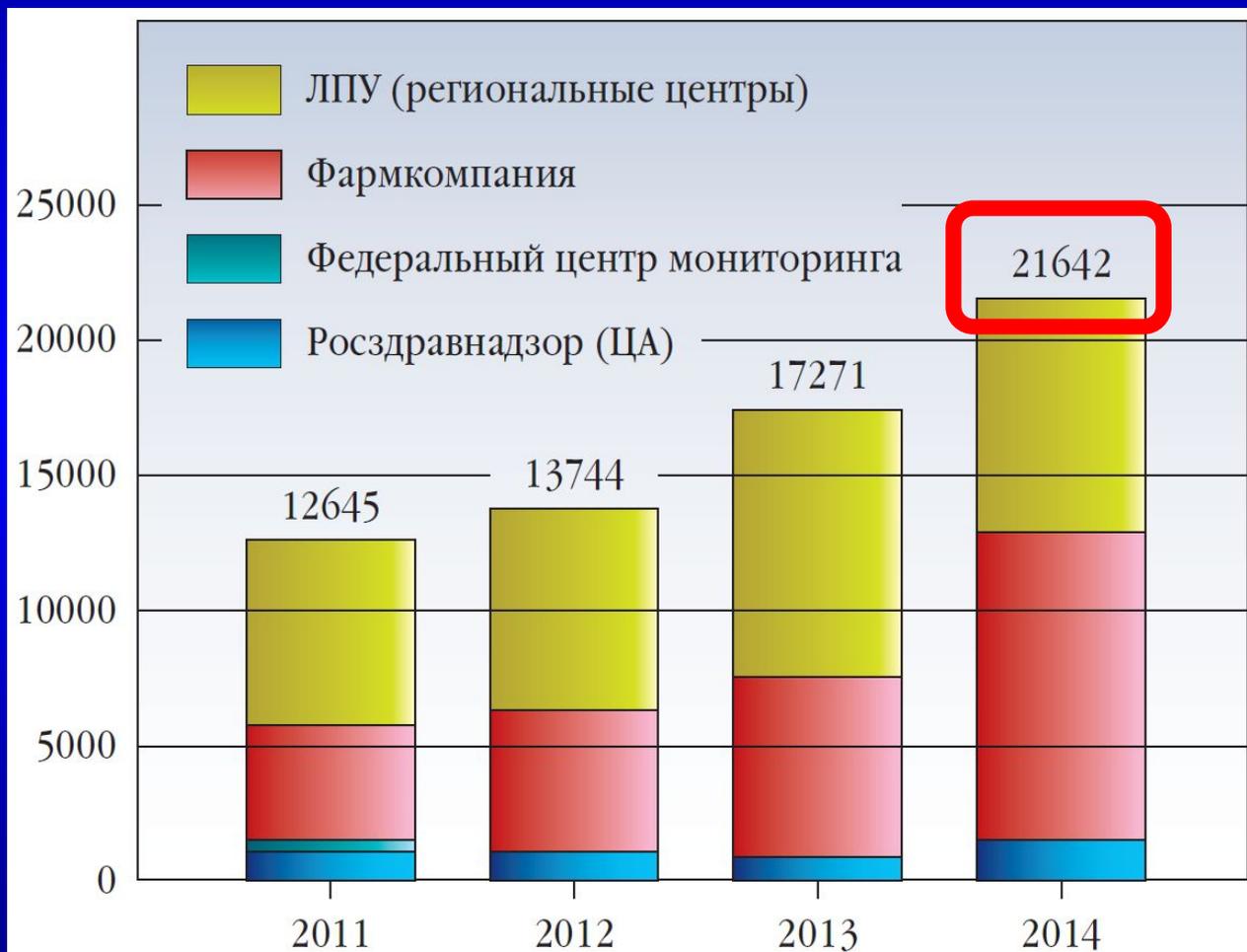


Какое количество пациентов не отвечает на современную фармакотерапию при различных заболеваниях?



# Неблагоприятные побочные реакции в РФ

Поступление и источники сообщений о нежелательных реакциях лекарственных препаратов, зарегистрированных на территории Российской Федерации за 2011–2014 годы



Токсический эпидермальный некролиз при применении невирапина (наблюдение Прокофьевой Я.А., 2015)



Некрозы кожи, индуцированные варфарином (наблюдение Журавлевой М.В., 2015)



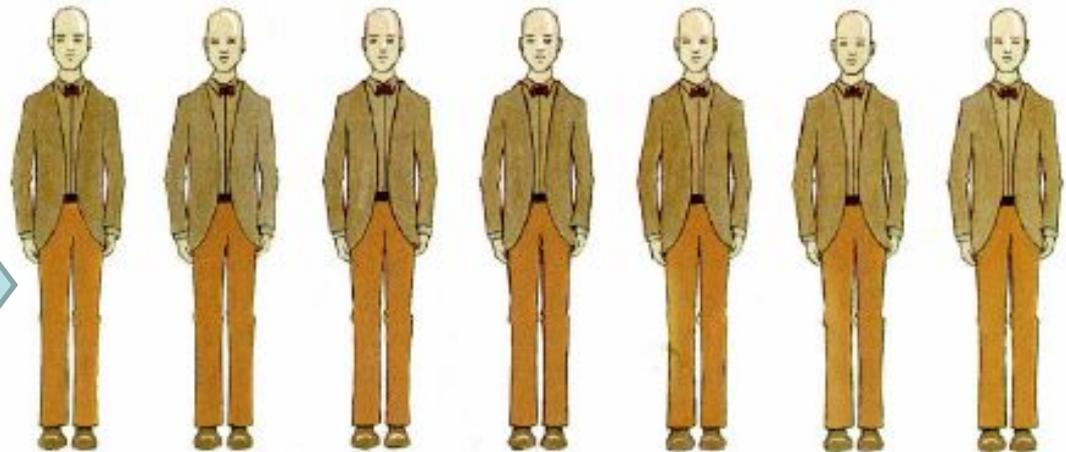
Гинекомастия при применении спиронолактона в дозе 100 мг 2 раза  
в сутки в течение 6 месяцев  
(наблюдение Черотовских Я.В., Сычева Д.А., 2015)

# Все люди разные и на лекарства они «отвечают» по-разному!



Но в реальной жизни все пациенты не стандартные, а значит нужна персонализация применения лекарств

Стандартизованный подход на основе доказательной медицины (стандарты, протоколы, клинические рекомендации)





«Все назначается три раза в день кроме слабительных и снотворных. Старушка ли сухенькая 40 кг или здоровенный спортсмен, заболевший, в котором 100 кг, получают одну и ту же дозу и те же 3 раза в день»



*Б.Е. Вотчал, 1961 г.*



<https://www.rosminzdrav.ru/news/2016/07/13/3064>

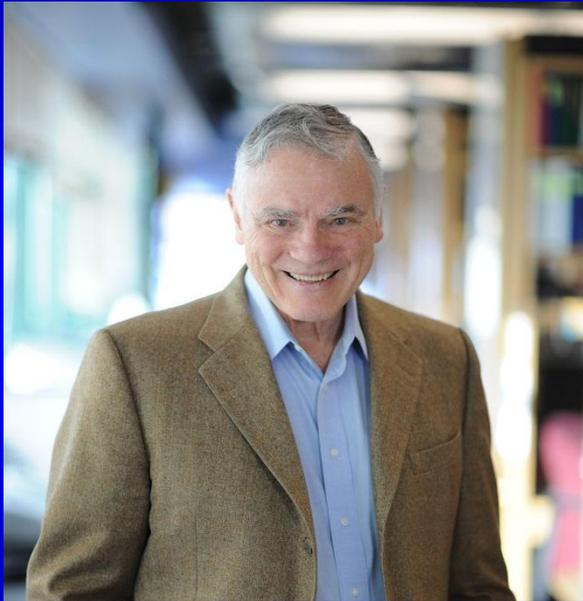
«Для прорывного скачка в эффективности медицинской помощи необходимо ускоренное инновационное развитие медицины с формированием **персонализированных подходов** как к прогнозированию предрасположенности к развитию заболевания, так и к индивидуальной профилактике и **лечению** на основе индивидуальной **генетики** и других персональных особенностей человека...»

Развитие персонализированной медицины в России закреплено в правовых актах:

- Стратегия развития медицинской науки в РФ до 2025 года

*Выступление Министра здравоохранения Вероники Скворцовой на заседании Совета по стратегическому развитию и приоритетным проектам, материал опубликован 13 июля 2016*

# Персонализированная медицина в рамках концепции 3-5-7Р МЕДИЦИНЫ



Профессор  
Leroy Hood- автор  
концепции 5Р  
медицины

Р

ПРЕДИКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Р

ПРЕВЕНТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Р

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Р

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ  
МЕДИЦИНА

Р

ПАРТНЕРСКАЯ МЕДИЦИНА

# Что такое «Персонализированная медицина»: результаты систематического обзора 683 исследований, в которых определялся этот термин

Schleiden et al. *BMC Medical Ethics* 2013, 14:55  
<http://www.biomedcentral.com/1472-6939/14/55>

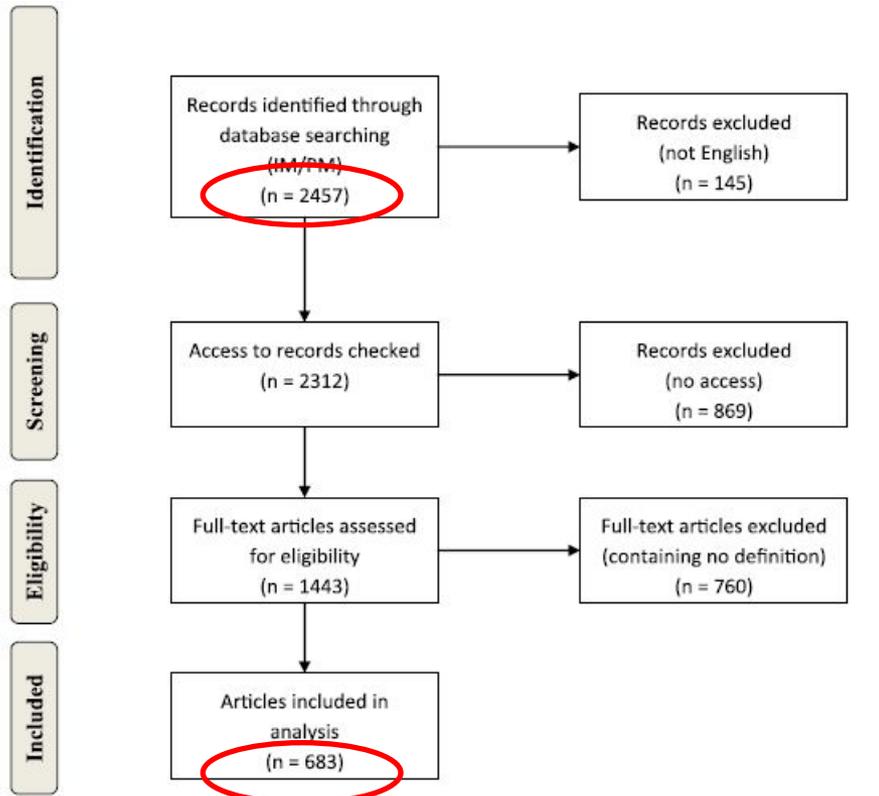


RESEARCH ARTICLE

Open Access

## What is personalized medicine: sharpening a vague term based on a systematic literature review

Sebastian Schleiden<sup>1\*</sup>, Corinna Klingler<sup>1</sup>, Teresa Bertram<sup>1</sup>, Wolf H Rogowski<sup>2,3</sup> and Georg Marckmann<sup>1</sup>



«ПМ - подход к улучшению качества медицинской помощи и функционирования системы здравоохранения путем использования информации о биомаркерах и «молекулярных путях» заболевания, геномики, протеомики, а также метаболомики»

От 3-5-7 Р-  
медицины к  
прецизионной  
(точной)  
медицине

**БИОМАРКЕРЫ**

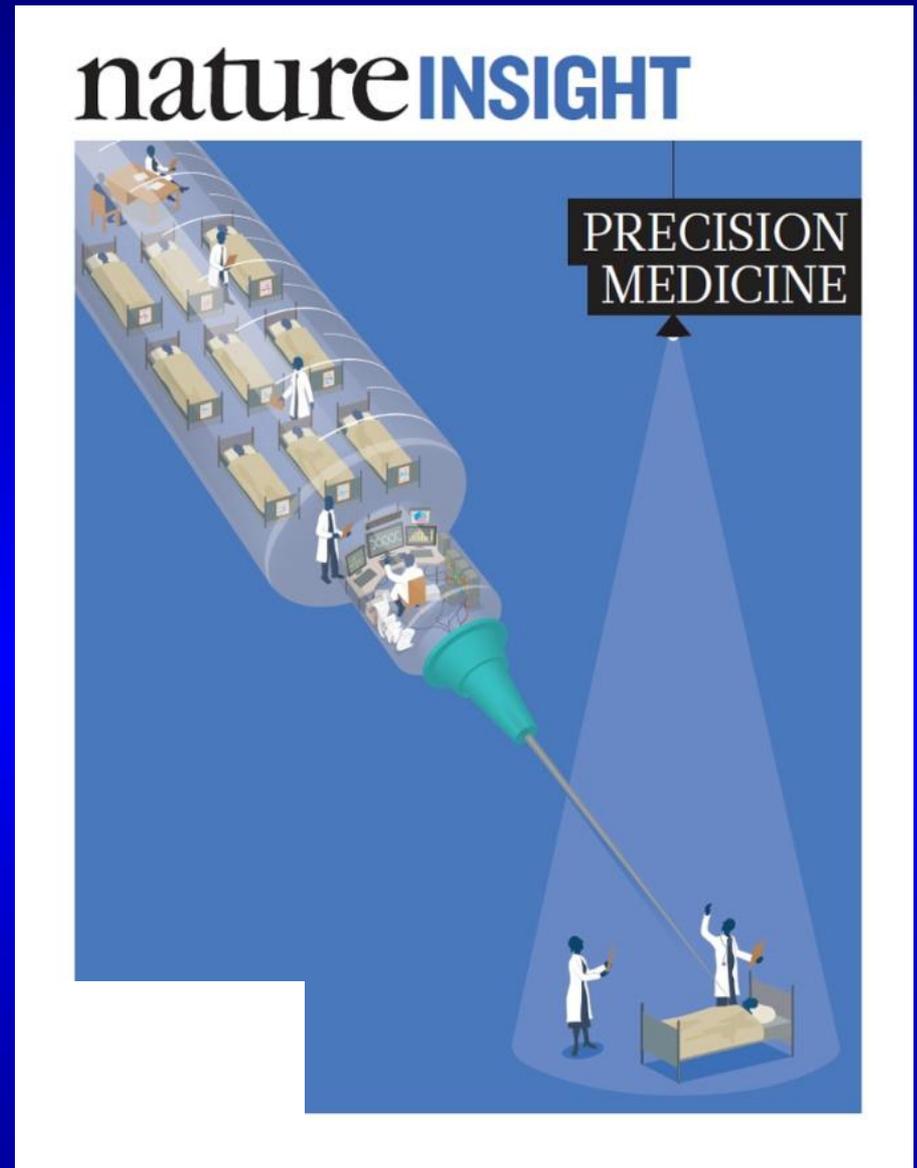
•ГЕНОМИКА

•ТРАНСКРИПТОМИКА

•ПРОТЕОМИКА

•МЕТАБЛОМИКА

•ОМИКА



Juengst E, McGowan ML, Fishman JR, Settersten R a. From “Personalized” to “Precision” Medicine: The Ethical and Social Implications of Rhetorical Reform in Genomic Medicine. *Hastings Cent Rep.* 2016;46(5):21-33

# Принцип «работы» биомаркеров в клинических условиях



На основании исследования биомаркеров (в.ч. геномных) врач выбирает...

В итоге, пациент получает максимально эффективное и безопасное лечение

ПРАВИЛЬНОЕ ЛЕКАРСТВО

ПРАВИЛЬНЫЙ ПАЦИЕНТ

С ПРАВИЛЬНО ПОСТАВЛЕННЫМ ДИАГНОЗОМ

В ПРАВИЛЬНОЕ ВРЕМЯ

В ПРАВИЛЬНОЙ ДОЗЕ

ПРАВИЛЬНЫЙ ОТВЕТ



От каких факторов  
зависит от  
индивидуальный  
фармакологический  
ответ?

50%

Возраст

Тяжесть течения  
основного  
заболевания

Сопутствующие  
заболевания,  
особенно печени и  
почек

Совместно  
применяемые ЛС и  
БАДы

Особенности питания

Вредные привычки:  
алкоголь

Индивидуаль  
ный  
ответ  
на лекарство

Генетические  
особенности  
пациента

50%



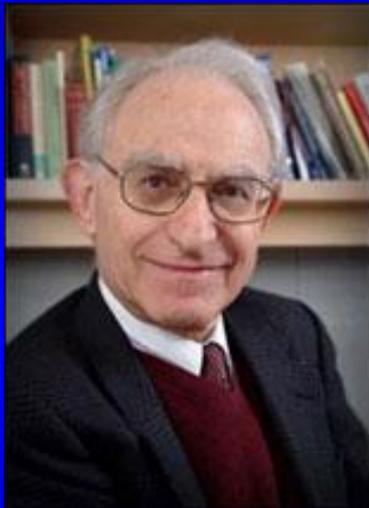


«Сложность вопроса нарастает с тех пор как мы убедились что есть генетически обусловленные дефекты ряда ферментов. Ферментов которые в жизнедеятельности организма не играют решающей роли, без которых организм прекрасно обходится , но которые при введении лекарственных средств могут оказаться не безразличными. Это новая область так называемой фармакогенетики»



*Б.Е. Вотчал, 1961 г.*

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



- В 1957 году Арно Мотульский публикует статью о вкладе генетических факторов в развитие неблагоприятных лекарственных реакций.
- В 1959 году Фридрих Вогель ввел термин «фармакогенетика».
- В 1962 году Вернер Калоу опубликовал монографию «Фармакогенетика».

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ВЫБОР  
ЛЕКАРСТВ И ИХ ДОЗ:

- Возраст

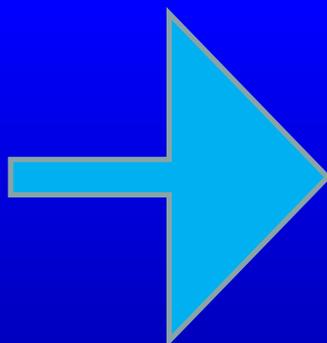
-Клиренс креатинина

-Сигнальная информация -  
аллергологический анамнез и

т.д.

# Биомаркеры персонализации выбора и применения лекарств

Выбор ЛС и  
его дозы



Применение ЛС

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ  
ТЕСТИРОВАНИЕ

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ  
ЛЕКАРСТВЕННЫЙ

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ  
CYP

# ФАРМАКОГЕНЕТИКА vs ФАРМАКОГЕНОМИКА

Однонуклеотидные  
полиморфизмы- SNP

ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА В ЦЕЛОМ



Бочков Н.П., 2000

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ:  
ПРОФИЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ И  
БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВА

РЕАЛЬНАЯ  
КЛИНИЧЕСКАЯ  
ПРАКТИКА

«НАУКА»...пока...

# Гены-кандидаты, полиморфизмы в которых влияют на фармакологический ответ (эффективность и безопасность фармакотерапии)

**CYP2D6**  
**CYP2C9**  
**CYP2C19**

- Всасывание
- Распределение
- Биотрансформация
- Выведение

**ФАРМАКОКИНЕТИКА**

- Ферменты биотрансформации ЛС
- Транспортёры ЛС

**ABCB1**  
**SLCO1B1**

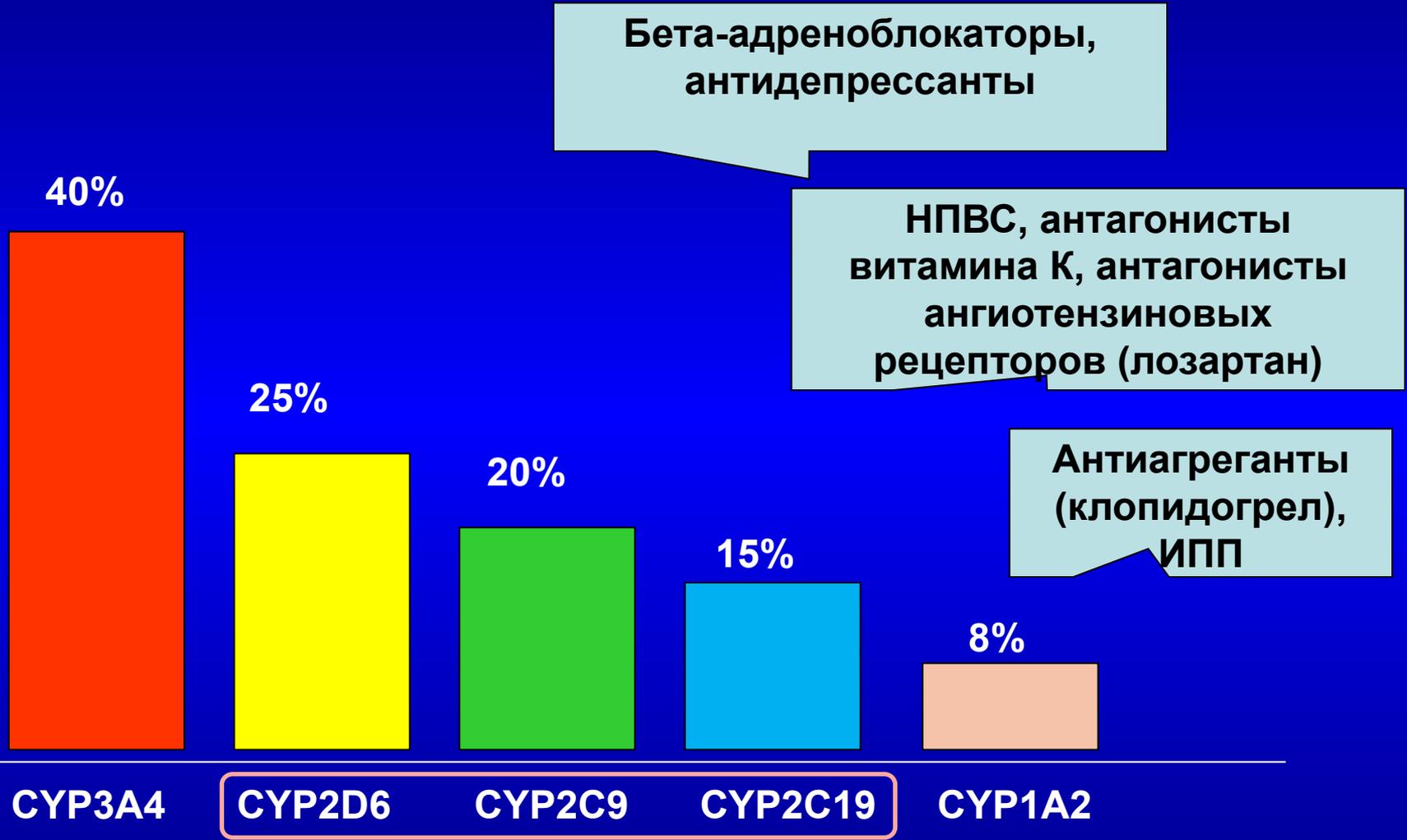
- «Мишени» ЛС
- Патогенетические пути заболеваний

**ФАРМАКОДИНАМИКА**

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

**ОТВЕТ НА ЛС**

# Вклад различных изоферментов цитохрома Р-450 в метаболизм ЛС



Генетически полиморфные изоферменты цитохрома Р-450

# Влияние носительства аллельного варианта *CYP2D6* на биотрансформацию трициклических антидепрессантов (ТЦА)

«Дикий» тип  
Генотип *CYP2D6*\*1/\*1



Биотрансформация  
ТЦА не нарушена

EM

Носители «медленных»  
аллельных вариантов:

Генотип *CYP2D6*\*1/\*4



Биотрансформация  
ТЦА замедлена

IM

Генотип *CYP2D6*\*4/\*4



Биотрансформация  
ТЦА значительно  
замедлена

PM

Дупликация аллелей  
*CYP2D6*\*1 или *CYP2D6*\*2



Биотрансформация  
ТЦА ускорена

UM

# Результаты собственных исследований по фармакогенетике CYP2D6

- У медленных метаболизаторов по CYP2D6 выше концентрации метопролола, ниже- метаболита и более выраженная брадикардия, требуется меньшая доза у пациентов с ХСН (Сычев Д.А., 2003)
- У медленных метаболизаторов по CYP2D6 отмечаются более высокие ФК показатели амитриптилина у здоровых добровольцев (2002 год), чаще развиваются НПР (Савельева М.И., 2009) и выше равновесные концентрации трициклических антидепрессантов у пациентов с депрессиями (Псарева Н.А., 2015)
- У медленных метаболизаторов по CYP2D6- ниже активность CYP2D6 (по пинолиновому тесту) и чаще НПР при применении галоперидола у пациентов с СОА (Застрожин М.С., 2016)

# Результаты собственных исследований по фармакогенетике CYP2C9

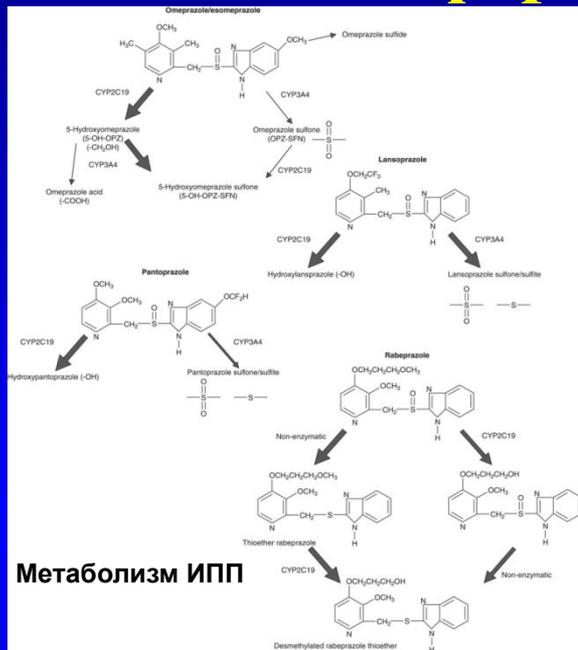


Спонтанные кровоизлияния в кожу у пациентки, принимающей варфарин, генотип CYP2C9\*1/\*3

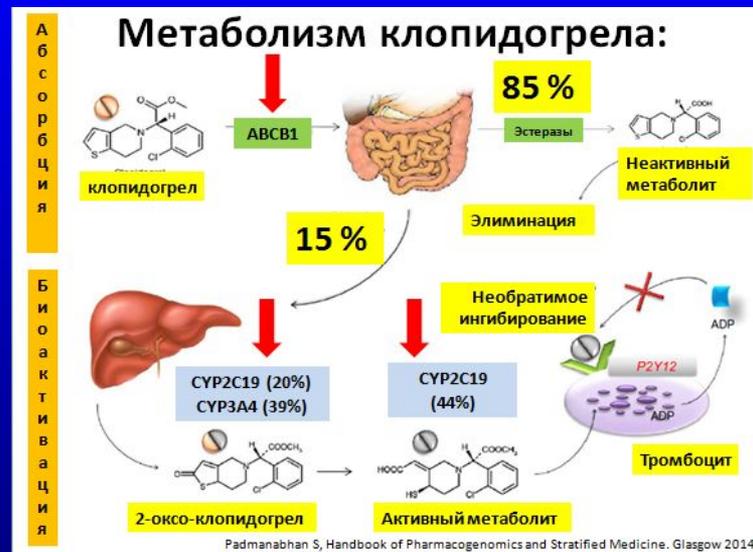
- У медленных метаболизаторов по CYP2C9 выше концентрации варфарина, требуется меньшая доза, чаще развиваются кровотечения и чрезмерная гипокоагуляция при подборе дозы у пациентов с **ФП** (Сычев Д.А., 2003)
- Полиморфизм CYP2C9 не влиял на величину поддерживающей дозы, частоту кровотечений и чрезмерной гипокоагуляции при применении аценокумарола (Емельянов Н.В., 2007) и фенилина (Выдрина Н.Д., 2011) у пациентов с **ФП**

# Результаты собственных исследований по фармакогенетике CYP2C19

У медленных метаболизаторов по CYP2C19 более эффективны ИПП в составе схем антихеликобактерной терапии у пациентов с язвенной болезнью по данным мета-анализа отечественных исследований (Денисенко Н.П., 2016)



- У медленных метаболизаторов по CYP2C19 выше уровень остаточной реактивно тромбоцитов при применении клопидогрела у пациентов с ОКС (Мирзаев К.Б., 2015), что сопровождается более высоким риском тромботических событий (Чернов А.С., 2015)



# Транспортеры лекарственных средств, участвующие в фармакокинетике ЛС

ГЛИКОПРОТЕИН-Р

**ABCB1**

•Почки

ТРАНСПОРТЕРЫ  
ОРГАНИЧЕСКИХ  
АНИОНОВ

**SLCO1B1**

•Печень  
•Почки

ТРАНСПОРТЕРЫ  
ОРГАНИЧЕСКИХ  
КАТИОНОВ

•Почки

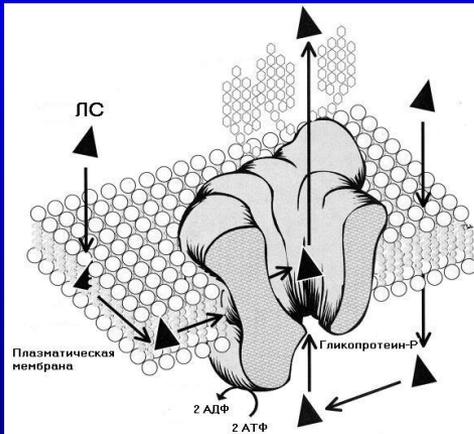
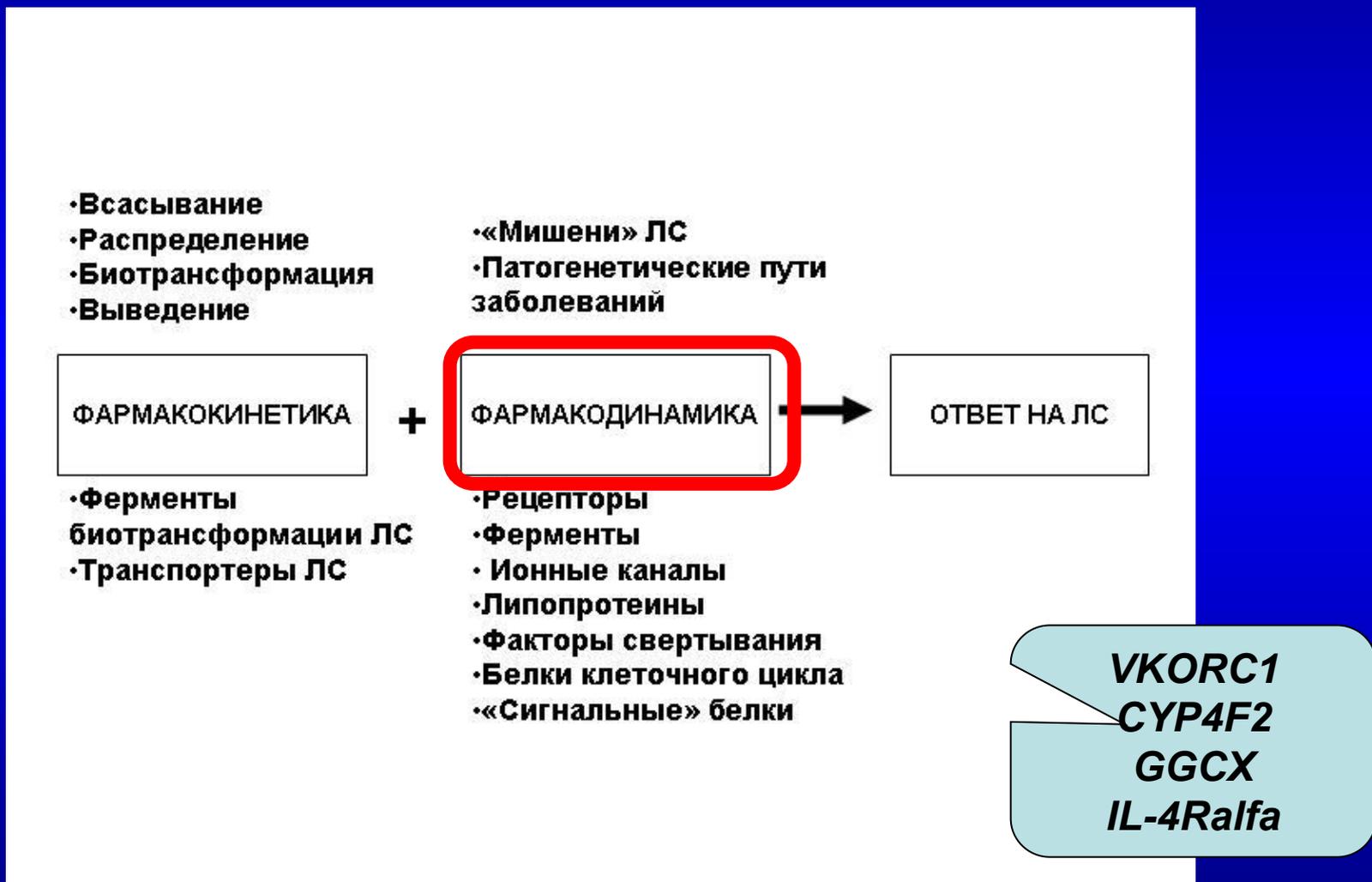


Схема функционирования Р-гликопротеина  
(Martinez, 2003)

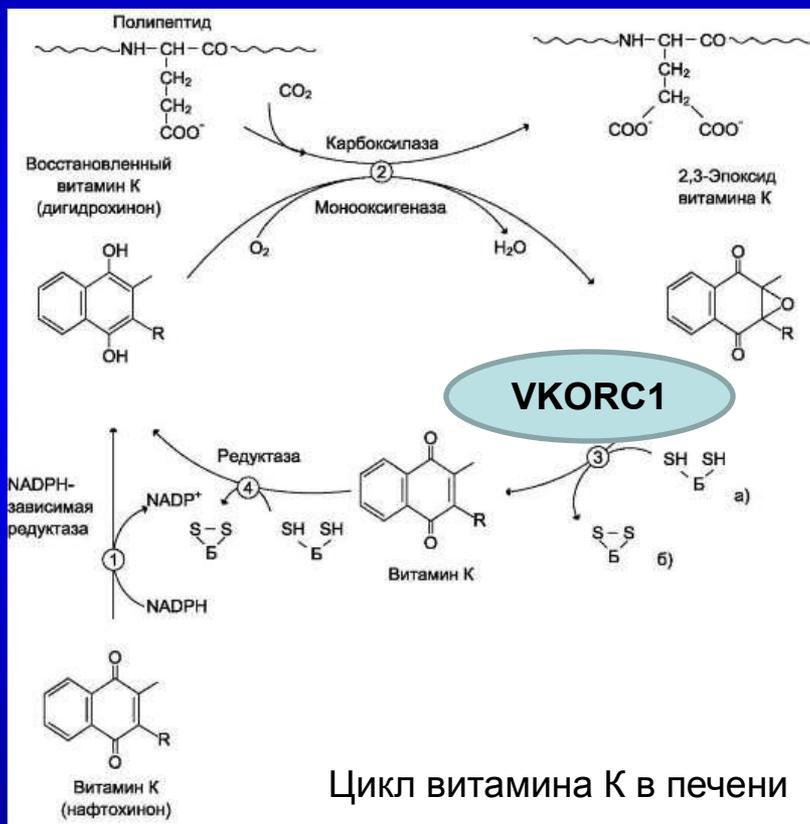
# Результаты собственных исследований по фармакогенетике транспортеров ЛС

- Генотип ТТ по полиморфному маркеру С3435Т гена ABCB1, ассоциирован с более высокими уровнями равновесной концентрации дигоксина и высокой частотой симптомов гликозидной интоксикации у пациентов с ХСН (Пошукаева Л.Г., 2007)
- Полиморфизм С3435Т гена ABCB1 не ассоциирован с изменением фармакокинетики апиксабана у пациентов ФП и ишемическим инсультом (Крюков А.В., 2015)
- Генотип СС по аллельному варианту SLCO1B1\*5 ассоциирован с более высокими значениями фармакокинетических параметров аторвастатина и более высоким риском развития миопатии у пациентов с гиперлипидемиями (Семенов А.В., 2009, Хохлов А.А., 2016)

# Гены-кандидаты, полиморфизмы в которых влияют на фармакологический ответ (эффективность и безопасность фармакотерапии)



# Результаты собственных исследований по фармакогенетике VKORC1



- У носителей генотипов GA и AA по VKORC1 требуется меньшая доза, чаще развиваются кровотечения и чрезмерная гипокоагуляция при подборе дозы у пациентов с **ФП**, принимающих **варфарин** (Сычев Д.А., 2003), **аценокумарол** (Емельянов Н. В., 2007), **фенилин** (Выдрина Н.Д., 2011).
- У носителей генотипа GG по VKORC1 чаще развиваются венозные тромбозы сосудов сетчатки (Кахкцян Ш.С., 2016)

# Фармакогенетические исследования - оценка частот полиморфизмов в различных этнических группах

- **Московский регион:** русские (Сычев Д.А., 2003)
- **Чукотка:** чукчи и эвены (Сычев Д.А., 2003)
- **Дальний Восток:** нанайцы (Шуев Г.В., 2016)
- **Карачаево-Черкессия:** карачаевцы и черкесы (Казаков Р.С., 2006)
- **Якутия:** якуты (Чертовских Я.В., 2016)
- **Астраханская область:** чеченцы, ингуши, калмыки, татары (Кантемирова Б.Р., 2012)
- **Дагестан:** аварцы, лакцы, даргинцы (Мирзаев К.Б., 2016)
- **Азербайджан:** азербайджанцы, лезгины, курды (Гасанов Н.А., 2009)
- **Казахстан:** казахи (Игнатьев И.В., 2006)
- ...

# The frequency of *SLCO1B1*\*5 polymorphism genotypes among Russian and Sakha (Yakutia) patients with hypercholesterolemia

У якутов С аллель по *SLCO1B1*\*5 встречалась в 2 раза чаще чем у русских - меньшая предрасположенность к СТАТИНОВОЙ МИОПАТИИ

This article was published in the following Dove Press journal:  
Pharmacogenomics and Personalized Medicine  
25 May 2016  
Number of times this article has been viewed

**Table 1** Results of comparison of frequency of C-allele of *SLCO1B1*, Russian and Sakha (Yakutia) versus published data

Population	n	TT genotype	TC genotype	CC genotype	T allele*	C allele*	Comparison with Russian			Comparison with Sakha (Yakutia)		
							Chi-squared	P	OR (95% CI)	Chi-squared	P	OR (95% CI)
Russian Federation, Russians	1,071	665 (62%)	346 (32%)	60 (6%)	1,676 (78%)	466 (22%)	–	–	–	8.9	0.0028	2.2 (1.32–3.70)
Russian Federation, Sakha (Yakutia)	76	62 (82%)	11 (14%)	3 (4%)	135 (89%)	17 (11%)	8.9	0.0028	0.45 (0.27–0.76)	–	–	–
Brazil <sup>11</sup>	216	152 (71%)	59 (27%)	5 (2%)	363 (84%)	69 (16%)	7.1	0.0078	0.68 (0.52–0.90)	1.69	0.19	1.5 (0.86–2.66)
China <sup>12</sup>	272	205 (75%)	62 (23%)	5 (2%)	472 (87%)	72 (13%)	19.3	<0.0001	0.55 (0.42–0.72)	0.28	0.59	1.2 (0.69–2.13)
China <sup>13</sup>	363	256 (71%)	95 (26%)	12 (3%)	607 (83%)	119 (17%)	9.4	0.002	0.70 (0.56–0.88)	2.2	0.136	1.56 (0.91–2.68)
China <sup>14</sup>	140	111 (79%)	27 (19%)	2 (2%)	249 (89%)	31 (11%)	16.8	<0.0001	0.45 (0.30–0.66)	0.0013	0.97	0.99 (0.53–1.85)
China <sup>15</sup>	373	281 (75%)	82 (22%)	10 (3%)	644 (86%)	102 (14%)	22.6	<0.0001	0.45 (0.45–0.72)	0.48	0.49	1.26 (0.73–2.17)
France <sup>16</sup>	724	519 (72%)	193 (26.5%)	12 (1.5%)	1,231 (85%)	217 (15%)	25.6	<0.0001	0.63 (0.53–0.75)	1.3	0.25	1.4 (0.83–2.37)
Japan <sup>17</sup>	64	44 (73%)	20 (27%)	0 (0%)	108 (84%)	20 (16%)	2.4	0.12	0.66 (0.41–1.08)	0.83	0.36	1.47 (0.73–2.95)

Note: \*Number (allele frequency).

(82%), TC – 11 (14%), CC – 3 (4%) (Hardy–Weinberg's chi-square test was 5.13  $P=0.077$ ). In comparison with data from Brazil, France, the People's Republic of China, and Japan, C-allele frequency in the Sakha (Yakutian) population was not significantly different.

**Conclusion:** Thus, we have studied the incidence of pathologic *SLCO1B1* c.521C-allele in Russian and Sakha hyperlipidemic patients. The presence of *SLCO1B1* C-allele in patients with hyperlipidemia forces us to be more careful in hypolipidemic drug prescription, especially statins, according to a higher risk of statin-induced myopathy development. The fact that *SLCO1B1* C-allele is rarer among Sakha patients, could be interesting from the point of studying adverse

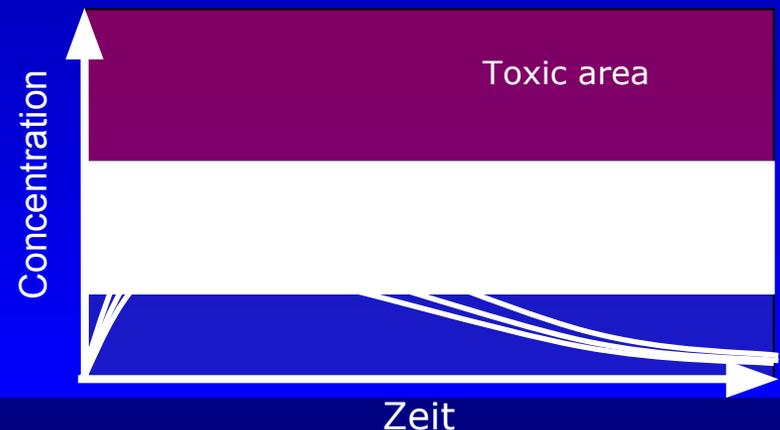
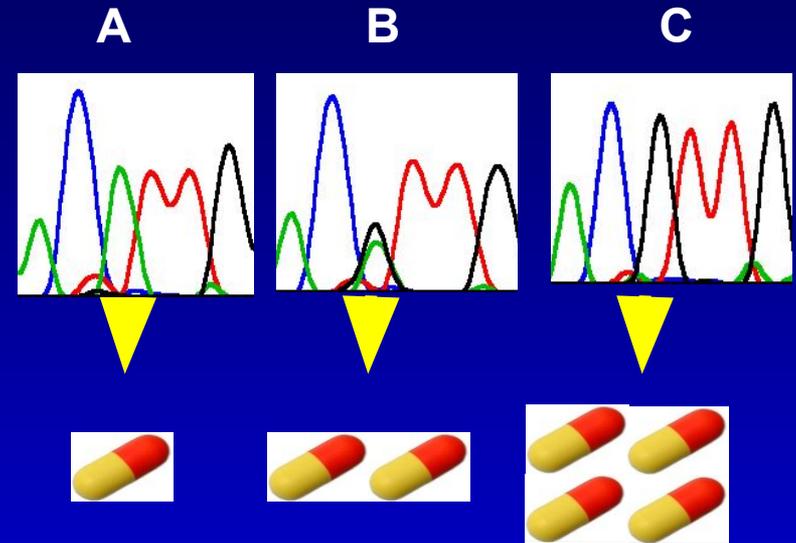
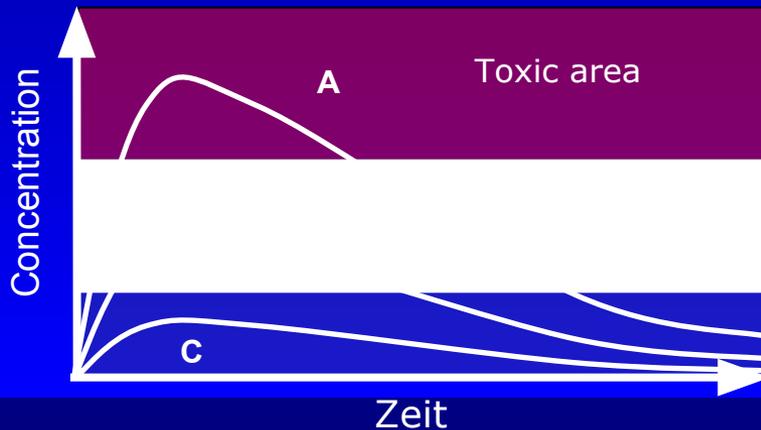
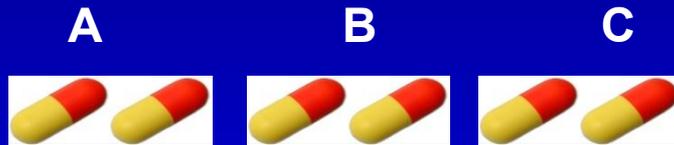
Dmitrij Alekseevitch Sychev<sup>1</sup>  
Grigorij Nikolaevich Shuev<sup>2</sup>  
Jana Valer'evna Chertovskih<sup>3</sup>  
Nadezhda Romanovna Maksimova<sup>3</sup>  
Andrej Vladimirovich Grachev<sup>1</sup>  
Ol'ga Aleksandrovna Syrkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine and Clinical Pharmacology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, <sup>2</sup>Faculty of Postgraduate Education, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, <sup>3</sup>Genetic Laboratory, Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation

# Персонализация фармакотерапии на основе фармакогенетического тестирования: пациенты А, В, С

Стандартный подход к выбору лекарства и его дозы

Стандартный подход к выбору лекарства и его дозы





«В то же время сейчас врач оперирует с чрезвычайно активными веществами, и как это обычно бывает, чем больше активность тем, больше опасность. Терапевтическая широта очень многих препаратов не велика. И поэтому мыслительный процесс- учет индивидуальной дозировки, конечно представляется чрезвычайно важным»



*Б.Е. Вотчал, 1961 г.*

# Алгоритмы клинической интерпретации результатов использования фармакогенетического тестирования

ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ  
ДОЗИРОВАНИЯ  
ЛЕКАРСТВЕННОГО  
СРЕДСТВА:  
МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ

ВЫБОР МЕЖДУ  
ЛЕКАРСТВЕННЫМИ  
СРЕДСТВАМИ:  
«НОВЫЕ» VS «СТАРЫЕ»

**WARFARIN DOSING** www.WarfarinDosing.org

Required Patient Information

Age: 68 Sex: Male Ethnicity: Non-Hispanic

Race: White, Caucasian, or Middle Eastern

Weight: 167 lbs or 76 kgs BSA 1.92

Height: (5 feet and 9 inches) or (176 cms)

Smokes: No Liver Disease: No

Indication: Atrial fibrillation

Baseline INR: 1.2 Target INR: 2.5

CYP2C9 Genotype: CYP2C9\*1/\*3  Randomize & Blind

VKORC1-1639/3673 Genotype: AG

Amiodarone/Cordarone® Dose: 200 mg/day

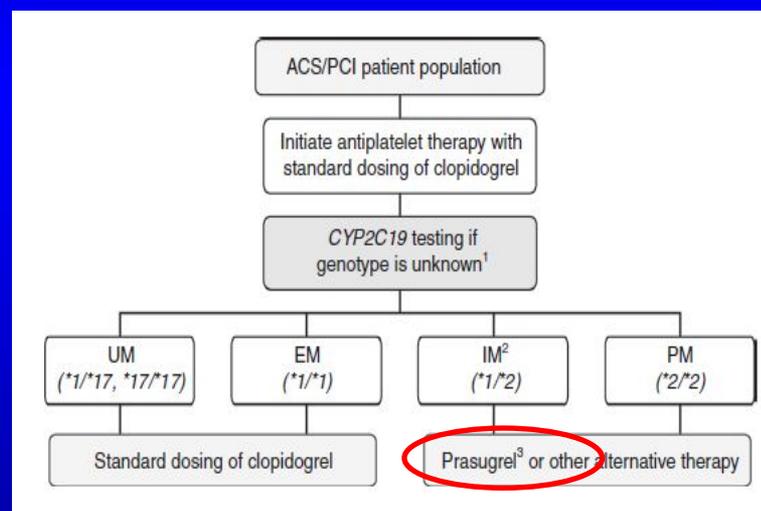
Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor: Atorvastatin/Lipitor®/Caduet®

Any azole (eg. Fluconazole): No

Sulfamethoxazole/Septtra/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim: No

Accept Terms of Use

**> ESTIMATE WARFARIN DOSE**



ПРИМЕР: выбор начальной дозы варфарина на основе генотипирования по CYP2C9 и VKORC1 у пациентов с тромбозами

ПРИМЕР: выбор антиагрегантов на основе генотипирования по CYP2C19 у пациентов с острым коронарным синдром

# Что дает фармакогенетика для клиники (на примере фармакогенетического тестирования варфарина)



Геморрагический васкулит у пациентки, принимающей варфарин, генотип AA по VKORC1

- увеличение в 2 раза пациентов, выписанных в терапевтическом диапазоне МНО (Карасев А.В., 2012),
- уменьшение койко-дня на 7 дней за счет ускорения подбора дозы (Кукес И.В., 2013),
- снижение частоты кровотечений по данным мета-анализа отечественных исследований на 51% (Иващенко Д.В., 2014),
- снижение частоты тромботических событий (Гаврисюк Е.В., 2013),
- снижение затрат по данным фармакоэкономического анализа (Герасимова К.В., 2011).



«Нечем думать это не потому, что  
высшая нервная деятельность  
недостаточно высока, а потому,  
что врачу не с чем думать за  
недостатком информации. Ему не  
с чем думать»



*Б.Е. Вотчал, 1961 г.*

# Компьютеризированная СППР - модуль «Фармакогенетика» программного продукта PharmSuitePro

PharmSuitePro

Настройки Версия 1.2.0.11

**Программный комплекс PharmSuitePro**

Данный комплекс рассчитан на специалистов клинических фармакологов, но будет интересен и врачам других специальностей.

Фармакогенетика

Выбор раздела:

- Индивидуализированный выбор ЛС и режимов их дозирования
- Прогнозирования профиля эффективности и безопасности

Выбор теста:

- Оральные антикоагулянты (варфарин, ацекумарол)**
- Прогнозирование резистентности к антиагреганту клопидогрелу
- Антидепрессанты и их режимы дозирования
- Персонализация дозирования ингибиторов протонного насоса

Результат

Гиполипидемическая терапия, статины (ГМГ-КоА редуктазы ингибиторы).

**Максимальные дозы препаратов:**

- Симвастатин - 20 мг/сут
- Аторвастатин - 20 мг/сут
- Правастатин - 40 мг/сут
- Розувастатин - 20 мг/сут
- Флувастатин - 80 мг/сут

Печать Выход

Ввод данных

- SLCO1B1\*6 (c.521T>C, rs4149056) — аллельный вариант (полиморфный маркер) гена SLCO1B1

c.521TT  
c.521TC  
c.521CC

Далее Выход

# ЦИКЛ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ «КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКА С ОСНОВАМИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ», 72 часа, на кафедре клинической фармакологии и терапии РМАНПО



- Циклы проводятся с 2013 года
- Проведено 3 цикла, включая 1 выездной (Якутия)
- Обучено 153 врача

# ШКОЛА МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО ФАРМАКОГЕНЕТИКЕ И ФАРМАКОГЕНОМИКЕ

Уважаемые коллеги!

Всех, начавших научную работу в области фармакогенетики и фармакогеномики или интересующихся этими направлениями науки, приглашаем принять участие в работе Школы молодых ученых по фармакогенетике и фармакогеномике. Школа создается для организации и проведения научных работ молодыми учеными по фармакогенетике и фармакогеномике, результатами которых могут быть дипломные работы, публикации тезисов, статей в отечественных и зарубежных журналах, подготовка постерных и устных докладов на российских и зарубежных научных форумах, а в будущем и диссертаций.

Участие в школе будет представлять собой постоянное научное общение с кураторами (научными руководителями), коллегами как в on-line режиме (по электронной почте, социальные сети и т.д.) и очно в рамках ежемесячных встреч всех участников. В рамках этих встреч будут обсуждаться вопросы методологии проведения научных исследований в области фармакогенетики и фармакогеномики, статистической обработки результатов исследований, проблемы подготовки публикаций к печати в том числе в зарубежных изданиях, переписки с редакциями журналов и рецензентами, вопросы подготовки докладов, презентаций и т.д.

К работе школы будут привлекаться специалисты других кафедр, использующих методы фармакогенетики и фармакогеномики. Возможно участие в выполнении фармакокинетических и фармакогенетических исследований на лабораторном оборудовании на базе группы клинико-фармакологических технологий НИЦ РМАПО. В работе школы могут принимать участие не только интерны, ординаторы и аспиранты, интересующиеся фармакогенетикой и фармакогеномикой, но и студенты различных медицинских вузов г. Москвы.

Дата создания: декабрь 2014 года.

Куратор: **Сычев Дмитрий Алексеевич**, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии.  
Телефон: +7 (499)2547824,  
E-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com

Староста: **Денисенко Наталия Петровна**, старший лаборант кафедры клинической фармакологии и терапии.  
Телефон: +7 (495) 945-70-90,  
E-mail: natalypilpenko3990@gmail.com

Заседания проводятся в лекционной аудитории на Кафедре клинической фармакологии и терапии РМАПО, по адресу: г. Москва, Беговая, 7 минут пешком), 4 этаж. Обязательно наличие сменной обуви.

СЛЕДУЮЩЕЕ ЗАСЕДАНИЕ СОСТОИТСЯ

24 МАРТА 2016

УЛ. ПОЛИКАРПОВА, Д. 12/13 (МЕТРО БЕГОВАЯ), 4 ЭТАЖ, АУДИТОРИЯ



# Учебные пособия

Д.А. Сычев, Г.В. Раменская,  
И.В. Игнатъев, В.Г. Кукес

## КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Под редакцией  
В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова

Учебное пособие



Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»

В.Г. Кукес, С.В. Грачев,  
Д.А. Сычев, Г.В. Раменская

## МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»

Фармакогенетика и Фармакогеномика

www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru

ИЗМЕНИТЬ ЯЗЫК ВХОД РЕГИСТРАЦИЯ

РЕДКОЛЛЕГИЯ  
АВТОРЫ  
АРХИВ ЖУРНАЛОВ  
АРХИВ НОВОСТЕЙ  
ПАРТНЕРЫ  
СПОНСОРАМ  
КОНТАКТЫ  
ССЫЛКИ  
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

ПОДПИСКА НА САЙТ

НОВОСТИ СТАТЬИ БИБЛИОТЕКА МЕРОПРИЯТИЯ ПРЕПАРАТЫ ТЕРМИНЫ МЕДИА

### О журнале

Научно-практический медицинский журнал «Фармакогенетика и фармакогеномика» издаётся с 2014 г.

«Фармакогенетика и фармакогеномика» публикует оригинальные статьи о проведённых клинических, клиничко-экспериментальных и фундаментальных научных работах, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам персонализированной медицины

[Подробнее](#)



### Рубрики

- От главного редактора
- Актуальные обзоры
- Оригинальные исследования
- Фармакогенетические исследования
- Фармакогеномные исследования
- Эпидемиологические исследования
- Практические рекомендации
- Безопасность лекарств
- Фармакоэкономика

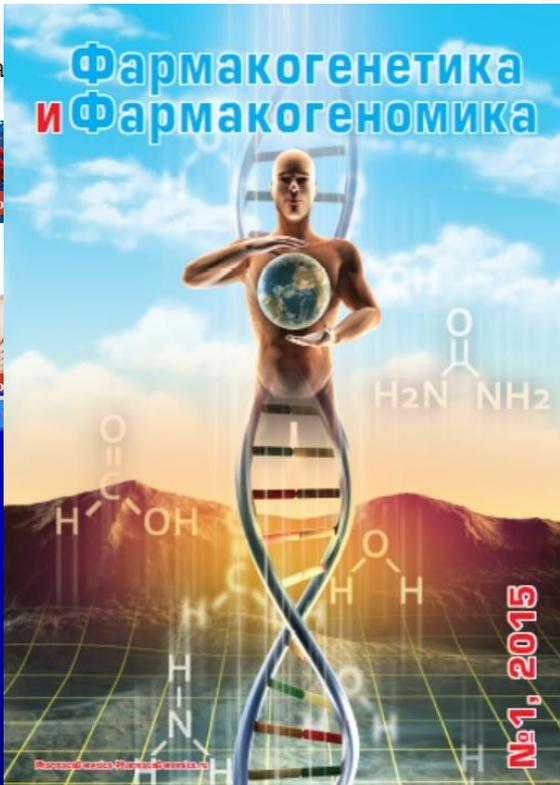
### Лента

Ново

Ново

0:53

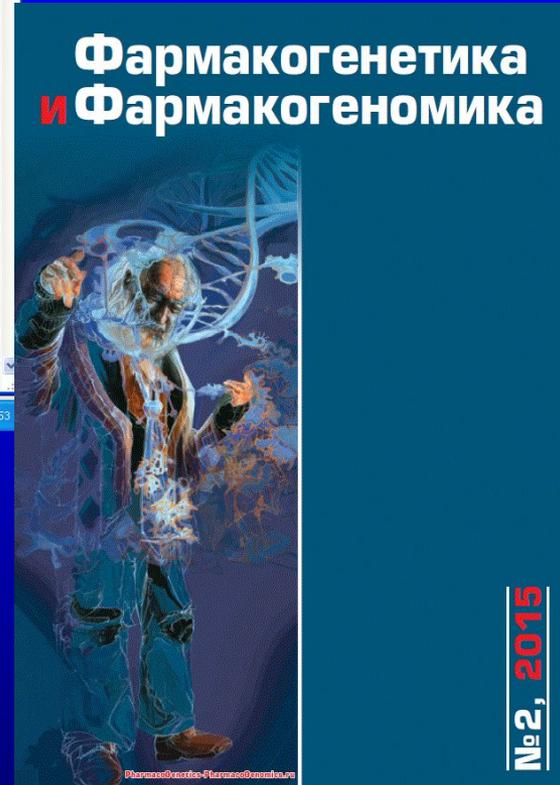
# Фармакогенетика и Фармакогеномика



№1, 2015

Pharmacogenetics-Pharmacogenomics.ru

# Фармакогенетика и Фармакогеномика



№2, 2015

Pharmacogenetics-Pharmacogenomics.ru

# Кому прежде всего необходимо проводить фармакогенетическое тестирование в клинической практике?

## КАКИМ ДОЛЖНО БЫТЬ ЛС?

- Безальтернативное ЛС
- ЛС с большим спектром и выраженностью нежелательных лекарственных реакций
- При длительном применении ЛС (сердечно-сосудистые, психотропные ЛС, гормональные препараты и т.д.)
- ЛС с узкой терапевтической шириной

## КАКИМ ДОЛЖЕН БЫТЬ ПАЦИЕНТ?

- Пациент из группы риска развития неблагоприятных побочных реакций
- С наследственным анамнезом по неблагоприятной побочной реакции

# Когда проводить ФГ тесты в клинике?

**ПО ПОКАЗАНИЯМ...  
КОГДА ЕСТЬ  
НЕОБХОДИМОСТЬ  
ПРИМЕНЕНИЯ  
ЛЕКАРСТВА...  
ПАЦИЕНТАМ С ВЫСОКИМ  
РИСКОМ...**

- Необходимость быстрого выполнения ФГ тестирования
- Необходимость быстрой клинической интерпретации результатов ФГ тестирования

**НУЖНО СЕЙЧАС!**

**В СОСТАВЕ  
«ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПАСПОРТА»,  
«ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ»  
И Т.Д.**

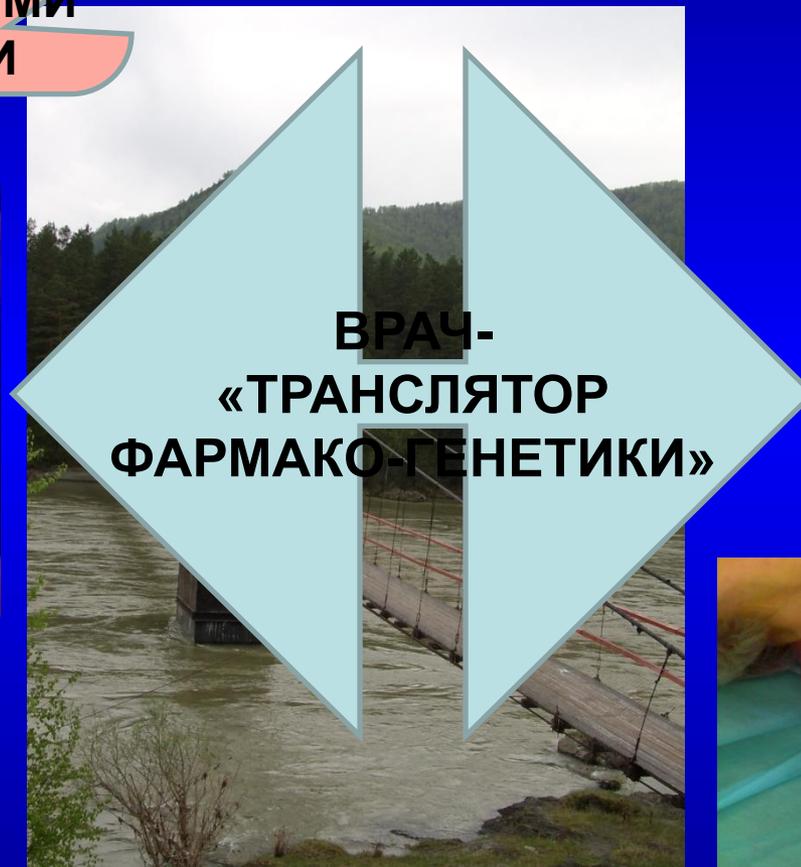
- Формирование «сигнальной информации» на будущее
- Нет гарантии что были протестированы все нужные маркеры
- Необходимость возврата к клинической интерпретации из-за «НОВЫХ» фенотипических факторов

**МОЖЕТ  
ПОНАДОБИТЬСЯ В  
БУДУЩЕМ!**

Это должен быть **ВРАЧ-КЛИНИЧЕСКИЙ ФАРМАКОЛОГ** или **ВРАЧ- СПЕЦИАЛИСТ С СООТВЕТСТВУЮЩИМИ КОМПЕТЕНЦИЯМИ**



**Лечащий врач**



**ВРАЧ-  
«ТРАНСЛЯТОР  
ФАРМАКО-ГЕНЕТИКИ»**

**Пациент**



**Лаборатория  
фармакогенетики**





«Сейчас подавляющее большинство наших средств высоко активных это тоже ножи в руках терапевта. Хирург это профессия конечно не безопасная. Но хирурга всю жизнь учат резать. Надо все таки всю жизнь учиться лечить и нужно чтобы это лечение нашло свое отражение не только в учебных планах учебного заведения но должна следовать за врачом всю его врачебную жизнь»



*Б.Е. Вотчал, 1961 г.*

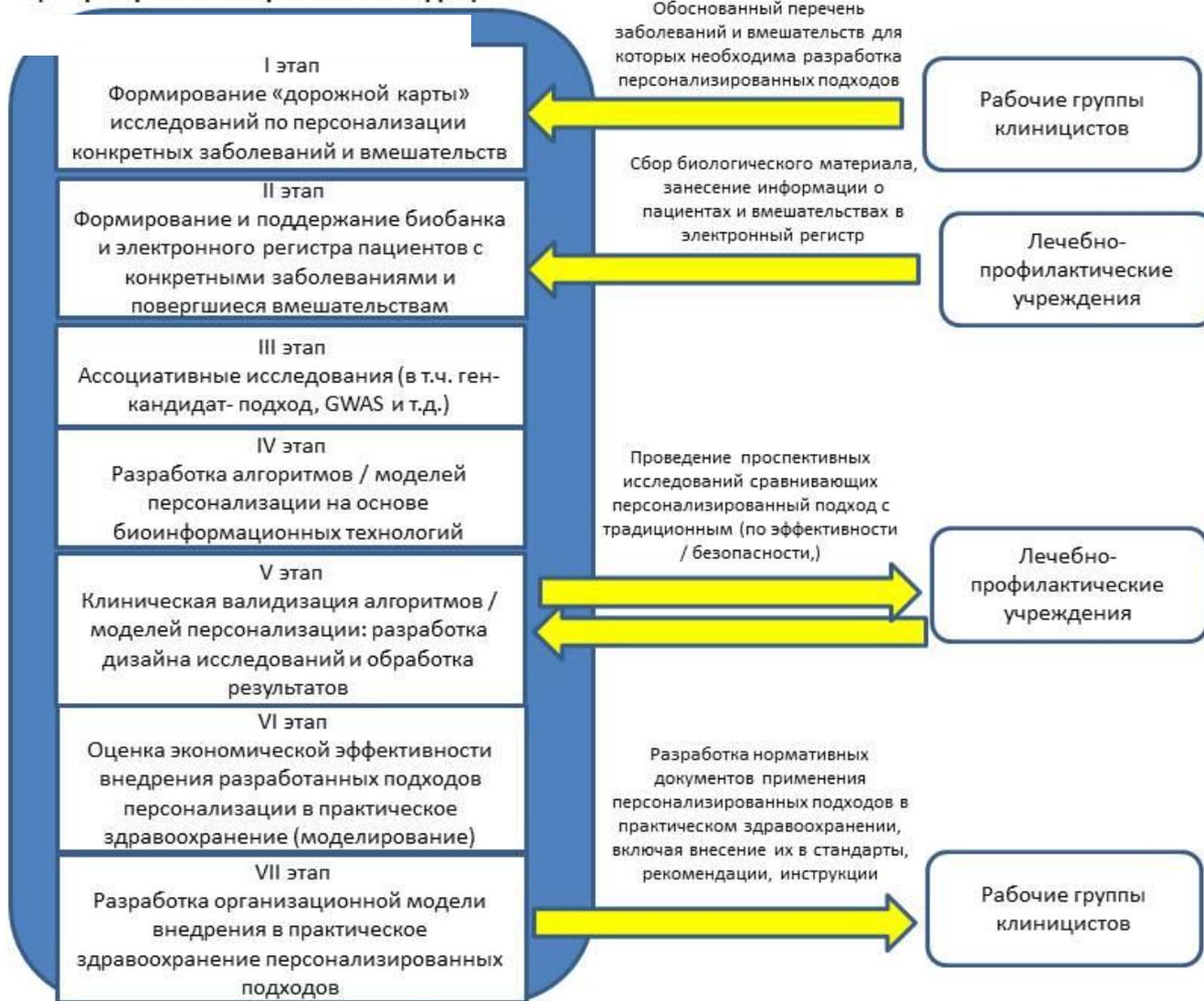
# Требования к фармакогенетическому тесту для внедрения в клиническую практику

- Наличие выраженной ассоциации между выявляемым аллелем того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом (развитие НЛР или недостаточная эффективность).
- Выявляемые полиморфизмы генов должны часто встречаться в популяции
- 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.
- Фармакогенетический тест должен быть доступным для врачей (а врачи должны быть компетентны и / или использовать информационные технологии) и пациентов.
- Фармакогенетическое тестирование должно быть регламентировано в стандартах (включая МЭС), «гайдах» и т.д.

# Модель внедрения технологий персонализированной медицины в практическое здравоохранение



## Центр персонализированной медицины



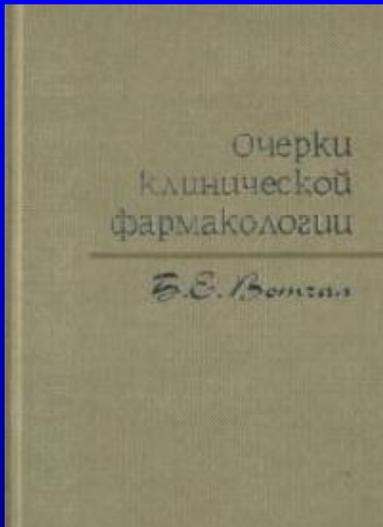
# Перспективы

- Изучение ассоциаций между полиморфизмами генов (ген-кандидат подход и GWAS) и «неадекватными» фармакологическими ответами при применении ЛС и создание биобанков ДНК и регистров пациентов.
- Разработка и клиническая валидизация новых алгоритмов персонализации применения ЛС на основе ФГ тестирования в т.ч. и проведение мета-анализов
- Новые алгоритмы персонализации должны основываться не только на ФГ тестировании но и на других биомаркерах (фармакокинетических, оценка активности CYP и т.д.)
- Развитие этнических аспектов фармакогенетики
- Клинико-экономическая оценка фармакогенетических тестов
- Использование информационных технологий для внедрения фармакогенетических тестов в клиническую практику
- Формирование компетенций у врачей в области клинической фармакогенетики



«Клиническая фармакология  
выявляет индивидуальные  
различия в действии лекарств  
в зависимости от особенностей  
больного и деталей патогенеза  
заболевания.

Стучится в дверь клиническая  
фармакология!»



*Б.Е. Вотчал, 1961 г.*

# Благодарности ученикам- молодым ученым РМАНПО



Чернов А., Застрожин М., Иващенко Д., Рыжикова К., Мирзаев К., Шуев Г.,  
Отделенов В., Денисенко Н., Крюков А.

# Благодарности кафедре клинической фармакологии и терапии РМАНПО

д.м.н., доц. Синицина И.И.

д.м.н., проф. Гиляревский С.Р.

д.м.н. Савельева М.И.

д.м.н. Сусеков А.В.

д.м.н. Архипов В.В.

д.м.н. Клейменова Е.Б.

к.м.н., доц. Голшмид М.В.,

к.м.н., доц. Захарова Г.Ю.

к.м.н., доц. Соколова В.И.

к.м.н., доц. Головина О.В.

к.м.н. Отделенов В.А.

# Благодарности НИЦ РМАНПО

д.м.н., проф. Куликов А.Г.

член-корр. РАН, д.м.н., проф. Михайлов М.И.

к.б.н. Гришина Е.А.

к.м.н. Мирзаев К.Б.

Рыжикова К.А.

Иващенко Д.В.

Денисенко Н.П.

Чернов А.С.

Рябова А.В.

Калле Е.Г.

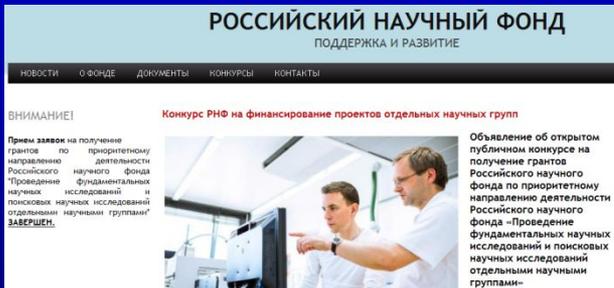
Марков Д.Д.

Сналина Н.Е.

Созаева Ж.А.

Урумян Г.И.

Авдеева О.Н.



# Благодарности кафедрам РМАНПО

Кафедра клинической фармакологии и терапии,

Кафедра наркологии,

Кафедра офтальмологии,

Кафедра онкологии,

Кафедра эндокринологии,

Кафедра терапии и подростковой медицины,

Кафедра неврологии,

Кафедра гастроэнтерологии,

Кафедра клинической фармакологии КГМА,

Кафедра неврологии ИМАПО

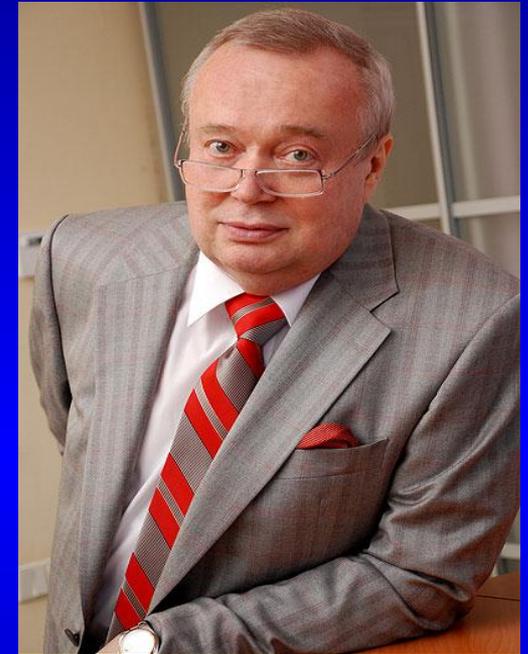
# Благодарности учителям



Академик РАН  
Л.К. Мошетова



Академик РАН  
В.Г. Кукес



Академик РАН  
В.И. Петров

Сычев Дмитрий Алексеевич

Dmitry.alex.sychev@gmail.com

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ И ТЕРПЕНИЕ!**