

Клинико-фармакологические технологии персонализированной медицины: что сейчас и что будет?

Сычев Д.А.

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России

Резюме. «Омиксные» биомаркеры являются перспективными инструментами для персонализации фармакотерапии в т.ч. и психических заболеваний т.к. позволяют прогнозировать индивидуальный профиль эффективности и безопасности психотропных препаратов. К «омиксным» биомаркерам относятся фармакогеномные, фармакопротеомные, фармакотранскриптомные, фармакометаболомные биомаркеры. Представлена методология разработки «омиксных» биомаркеров персонализации фармакотерапии: от оценки проблем фармакотерапии до системы имплементации биомаркеров в реальную клиническую практику.

Ключевые слова: фармакогеномика, персонализированная медицина, биомаркер.

Clinical and pharmacological technologies of personalized medicine: what now and what will happen?

Sychev D.A.

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia

Summary. «Omic» biomarkers are promising tools for personalizing pharmacotherapy, including and mental illness because allow predicting an individual profile of the effectiveness and safety of psychotropic drugs. «Omics» biomarkers include pharmacogenomic, pharmacoproteomic, pharmacotranscriptome, pharmacometabolic biomarkers. A methodology for the development of «omcs» biomarkers of personalization of pharmacotherapy is presented: from assessing the problems of pharmacotherapy to the system of implanting biomarkers into real clinical practice.

Keywords: pharmacogenomics, personalized medicine, biomarker.

В настоящее время в клинической фармакологии стали активно применяться «омиксные» биомаркеры (фармакогеномные, фармакотранскриптомные, фармакометаболомные), позволяющие детектировать индивидуальные для каждого пациента особенности ADME-процессов (всасывание, распределение, биотрансформация, выведение лекарственных препаратов): фармакогенетическое тестирование, плазменный уровень микро-РНК, терапевтический лекарственный мониторинг и фенотипирование изоферментов цитохрома P-450 (с использованием эндогенных соединений и их метаболитов). В данных клинических исследованиях обычно оцениваются взаимосвязи между полиморфизмами генов, кодирующих ферменты биотрансформации (изоферменты цитохрома P450) и транспортеры лекарственных средств (P-гликопротеин, транспортеры органических анионов), плазменные уровни микро-РНК (коррелирующие с экспрессией генов системы цитохрома P-450- CYP и ABCB1), активностью CYP и P-gp (с помощью маркерных эндогенных субстратов и их метаболитов), равновесными концентрациями лекарственных средств в плазме крови и профилем эффективности и безопасности медикаментозной терапии пациентов с заболеваниями внутренних органов и психическими заболеваниями. При этом применяются современные и адекватные поставленным задачам методы, которые оказались пригодными для использования в реальной клинической практике: ПЦР

в режиме реального времени (фармакогенетические тестирование, плазменные циркулирующие микро-РНК) и высокоэффективная жидкостная хроматография с МС-детекцией (терапевтический лекарственный мониторинг- измерение равновесных концентраций лекарственных средств в плазме крови и фенотипирование CYP3A, CYP2D6 по отношению концентрации специфических эндогенных субстратов к их метаболитам в моче пациентов- кортизола/6-бетагидрокортизола и пинолина/ метаболита) .

Необходимость разработки подходов к персонализации фармакотерапии на основе «омиксных» биомаркеров оценивается по результатам исследования частоты и структуры неблагоприятных побочных реакций (НПР) при применении лекарственных препаратов в условиях реальной клинической практики, при этом особенно информативным оказывается метод ГТТ. Нами впервые в России применен подобный подход, который повышает выявляемость НПР по сравнению с методом спонтанных сообщений в 10 и более раз. Так, этот метод оказался высокоэффективным для выявления НПР в т.ч. при применении нейролептиков у подростков. Подобные исследования позволяют выявлять проблемы с безопасностью применения лекарственных препаратов и разрабатывать методы персонализации пациентов что снижает риски НПР и делает фармакотерапию безопаснее, а также позволяет формировать биобанк ДНК и регистр пациентов с НПР, что важно для

дальнейших исследований в области персонализированной фармакотерапии.

Активно применялся «ген-кандидат» подход при выборе фармакогенетических биомаркеров для лекарственных препаратов для которого известны задействованные фармакокинетических процессах ферменты биотрансформации (изоферменты цитохрома P-450) и транспортные системы (P-gp, SLCO1B1). Однако, с учетом того, что для оригинальных отечественных препаратов, разработанных несколько десятилетий назад и широко применяющихся в настоящее время, ADME-процессы не изучались, была разработана методология поиска генов-кандидатов с целью разработки персонализированного подхода к применению данной категории лекарственных средств. Эта методология была «апробирована» для феназепема: сначала в исследованиях *in-silico* (использованы программные пакеты PASS, PASS Affinities и GUSAR), *in-vitro* (на культуре гепатоцитов линии HepaRG в биореакторе Nomunculus) идентифицированы изоферменты цитохрома P-450, принимающие участие в биотрансформации феназепема, а затем в клинических условиях изучено влияние полиморфизмов соответствующих генов на параметры эффективности и безопасности данного препарата у пациентов с синдромом отмены алкоголя. Подобный подход может применяться и в отношении других отечественных оригинальных лекарственных средств.

И для применяющихся в течение долгого времени лекарственных средств, проведены клинические исследования, направленные на поиск новых молекулярно-генетических маркеров, обуславливающих индивидуальный фармакологический ответ при их применении у пациентов: влияние полиморфизма генов CYP3A4 на эффективность и безопасность галоперидола у пациентов с синдромом отмены алкоголя в сопоставлении с уровнем остаточной равновесной концентрацией галоперидола в плазме крови и активностью CYP3A. Кроме того, для «усиления» доказательной базы выявленных ассоциаций и эффективно-

сти фармакогенетического подхода к персонализации у российских пациентов активно применяется такой подход к мета-анализу, которые проведены коллективом под руководством Сычева Д.А. для клопидогрела, ингибиторов протонного насоса, бета-адреноблокаторов.

На основе подобного рода исследований активно разрабатываются и валидируются алгоритмы персонализированной фармакотерапии на основе фармакогенетических биомаркеров (на примере оральных прямых антикоагулянтов).

Внедрение «омиксных» биомаркеров (на примере фармакогенетических) требует понимания распространенности клинически значимых для персонализированной фармакотерапии полиморфизмов генов в различных этнических группах России. Нами активно изучаются особенности распределения генотипов по полиморфным маркерам изученных генов в различных этнических группах, проживающих в России (этнические группы Северного Кавказа, Поволжья, Сибири, Крыма и Дальнего Востока), как основа генетически обусловленной этнической чувствительности к лекарственным средствам в т.ч. психотропных, с одной стороны и понимания приоритетности внедрения клинико-фармакологических технологий в регионах России.

Важны и подходы к имплементации клинико-фармакологических технологий персонализированной медицины в реальную клиническую практику: разработана линейка компьютеризированных систем поддержки принятия решений с целью клинической интерпретации результатов фармакогенетического тестирования и терапевтического лекарственного мониторинга (PharmSuite, Лекген); разработаны и реализуются образовательные программы по клинико-фармакологическим технологиям персонализированной медицины (в т.ч. с использованием активного обучения- проведение фармакогенетического тестирования обучающихся с последующим обсуждением результатов) для практикующих врачей.

Сведения об авторах

Сычев Дмитрий Алексеевич — ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России