

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 113 – 117

K. D. Rakhimov, B. A. Eralyeva, G. S. Boranbaeva

“KazMUCE”, JSE, Almaty, Kazakhstan.

E-mail: kdrakhimov@inbox.ru

**THE PROBLEM OF PERSONALIZED DRUG THERAPY BASED
ON PHARMACOGENETIC STUDIES
IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN**

Abstract. In all clinical pharmacologists there is an issue about the effectiveness and safety of medicines. Currently, doctors in prescribing shall establish standards, patient care protocols, which do not take into account individual genetic characteristics of a person.

The article raises the problem of first necessity of scientific research and study of personalized pharmacotherapy in Kazakhstan, the need to introduce methods of pharmacogenetic testing to improve the efficiency and safety of pharmacotherapy.

Keywords: pharmacogenetics, personalized medicine, pharmacogenetic testing.

УДК 615.1.4 (175)

К. Д. Рахимов, Б. А. Ералиева, Г. С. Боранбаева

«КазМУНО» АО, Алматы, Казахстан,

Казахский медицинский университет непрерывного образования, кафедра клинической фармакологии

**ПРОБЛЕМЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ
ФАРМАКОТЕРАПИИ В КАЗАХСТАНЕ**

Аннотация. В настоящее время все острее стоит вопрос об эффективности и безопасности использования лекарственных средств в практическом здравоохранении. В основном врачи при назначении лекарственных средств больному пользуются разработанными стандартами, протоколами лечения больных, в которых не учитываются индивидуальные генетические особенности человека.

В статье впервые поднимается проблема необходимости создания научных разработок по инновационным методам персонализированной медицины в Казахстане, также внедрения методов фармакогенетического тестирования для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии.

Ключевые слова: фармакогенетика, персонализированная медицина, фармакогенетическое тестирование.

В связи с ростом количества лекарственных средств (ЛС) в мире актуализируется проблема эффективной и безопасной фармакотерапии.

На практике врачи всегда сталкиваются с проблемами, связанными с лечением больных, выбором наиболее безопасного и эффективного ЛС, подбором доз, учетом совместимости и взаимодействия с другими ЛС, профилактикой нежелательных побочных реакций, коррекцией при их возникновении.

Раньше считались хорошими достижениями разработка стандартов и клинических рекомендаций для лечения больных, основанных на принципах доказательной медицины и результатах клинических исследований, но нужно сказать, что при таком подходе не учитывались индивидуальные особенности больного, которые влияют на исход фармакотерапии.

Очевидно, что безопасность ЛС зависит от индивидуальных особенностей организма, поэтому их применение требует персонализированного подхода к каждому конкретному человеку. Подобный адресный подход, лежащий в основе персонализированной медицины, позволит не только повысить безопасность медикаментозного лечения, но и сократить расходы на коррекцию нежелательных реакций.

Авторы зарубежных научных исследований [1-6] доказали, что больные дают разный фармакологический ответ при применении одних и тех же препаратов в аналогичных ситуациях на обычную стандартную дозу ЛС, например, у одних концентрация ЛС в крови завышена, что приводит к развитию побочных реакций; у других – занижена, и отмечается неэффективность фармакотерапии; у третьих – возникает парадоксальная реакция, которая может привести к летальному исходу.

В США от неправильного применения ЛС в год умирают до 10 000 человек, что занимает 6-е место среди причин смертности, регистрируются более 2 млн. нежелательных лекарственных реакций (НЛР), экономический ущерб возрос с 76,6 (1997) до 177,4 млрд долларов. Эффективность лечения больных, в среднем составляет только 60%. (ВОЗ, 2009 г.) [6].

Согласно определению Международного комитета по биоэтике ЮНЕСКО, «Персонализированная медицина – это оказание медицинской помощи, приспособленное к специфическим характеристикам каждого пациента, которое осуществляется через фармакогеномику и лечение, основанное на ДНК. Главным инструментом персонализированной медицины являются биобанки». Главной целью, которой является оптимизация и персонализация фармакотерапии, избежание нежелательных побочных эффектов через выявление индивидуальных особенностей организма. Онкология, фармакогеномика и фармакометаболика, являются основными отраслями, в которых персонализированный подход на сегодня наиболее используется. Однако просматриваются серьезные перспективы и в других областях, таких как профилактическая медицина, кардиология, ревматология, спортивная медицина и др.

В настоящее время наиболее близким к клинической практике направлением развития персонализированной медицины является персонализированный выбор ЛС на основе изучения генетических особенностей пациентов, или фармакогенетический подход к медикаментозной терапии.

Это связано с тем, что именно генетические особенности пациентов в наибольшей степени определяют «фармакологический ответ» на применение ЛС и, прежде всего, развитие НЛР (нежелательных лекарственных реакций). Выявление генетических особенностей у больных позволит врачу индивидуально подбирать наиболее эффективные и безопасные ЛС из определенных групп, а также их дозу (фармакогенетический подход).

В различных по национальной принадлежности популяциях людей результаты фармакогенетических исследований отличаются, например, в работе профессора Ю. Н. Чернова показано, что частоты клинически значимых аллельных вариантов генов системы биотрансформации у русских сопоставимы с частотами представителей других европейских стран, но у чукчей, проживающих на крайнем Севере, эти частоты были выше. Генетические особенности человека, влияющие на фармакологический ответ, определяются при проведении фармакогенетического тестирования [11, 12].

В странах Евросоюза фармакогенетические исследования получили поддержку. Это нашло отражение в документе «25 рекомендаций по этическим, юридическим и социальным последствиям генетического тестирования». В этих рекомендациях подчеркивается необходимость государственной поддержки для активного внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику. Фармакогенетический тест – это выявление конкретных генотипов, ассоциированных с изменением фармакологического ответа [12]. В России вышел приказ Минздрава № 494 (2003 г.) «О совершенствовании деятельности врачей – клинических фармакологов», где рекомендуется организовать специальные лаборатории фармакогенетики, результаты исследований которых должны использовать клиницисты для персонализированного подхода к выбору ЛС и его режима дозирования. Позже вышел приказ № 1022 (2010 г.) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «клиническая фармакология» по направлению пациента на консультацию к клиническому фармакологу при подозрении на наличие и/или выявление фармакогенетических особенностей пациента». В России в течение нескольких десятков лет

проведено множество фармакогенетических исследований, результаты которых отражены в многочисленных монографиях, периодической печати, рекомендациях [13-15]. Главными специалистами в области прикладного применения фармакогенетического тестирования должны быть клинические фармакологи, необходимо вооружить врачей знаниями по фармакогенетике, наладить обучение персонала фармакогенетических лабораторий. В России вопросами фармакогенетики занимаются на кафедре клинической фармакологии Первого Московского медицинского университета им. И. М. Сеченова профессор Д. А. Сычев под руководством академика В.Г. Кукеса.

Существует пока единственная кафедра фармакогенетики в Российском Государственном медицинском университете, что считается недостаточной, т.к. при опросе студентов 6 курса лечебного факультета только 21% дали правильное определение фармакогенетики [11].

В России теория фармакогенетики начинает соединяться с практикой, но и там редко можно встретить специалиста фармакогенетика в обычных поликлиниках, как и у нас клинического фармаколога.

Вопросы клинической фармакогенетики постоянно обсуждаются на всех крупных медицинских симпозиумах, а в 2005 г. на Всемирном экономическом форуме в Давосе был организован семинар по персонализированной медицине [19, 22].

Имеются разные определения фармакогенетики. Термин «фармакогенетика» впервые предложил Фогель в 1959 г. Клиническая фармакогенетика – раздел клинической фармакологии и клинической генетики, изучающий влияние или взаимодействие генетических факторов организма с ЛС [13, 15-18]. Генетические факторы – это полиморфные участки генов белков, участвующих в формировании фармакологического ответа на ЛС. Более 95% всех имеющихся ЛС на рынке воздействует именно на белки. Изменения в участках генов могут влиять на синтез белков: отсутствие синтеза, снижение или повышение качества и количества синтеза белка. Эти изменения в генах называются полиморфизмами или аллельными вариантами, которые могут повлиять на фармакологический ответ, т.е. на эффективность и безопасность ЛС. Выявление их проводится фармакологическими тестами, что является основой индивидуальной персонализированной (персонализированной) фармакотерапии [6, 22].

По последним научным данным количество генов, кодирующих белки, в геноме человека более 20000. На расшифровку генома человека понадобилось примерно 10 лет, в 2000 году была выпущена первая книга «Геном человека и гены предрасположенности». Френсис Коллинз (США) являлся руководителем программы «Геном человека». В 2003 году он отметил, что «почти все медицинские назначения будут учитывать наши генетические особенности» [19].

Фармакогенетика – сравнительно молодая наука и на практике еще широко не применяется. В настоящее время изучено несколько десятков генов и связанных с ними лекарств, а ЛС намного больше, причем разные, ЛС часто метаболизируются через одни и те же гены, а в мире не существуют и двух человек с одинаковыми участками генов. На сегодняшний день основными сферами применения фармакогенетики являются препараты для сердечно-сосудистых заболеваний, раковых и небольшое количество противовирусных препаратов при бронхообструктивных заболеваниях, при сепсисе и нестероидных противовоспалительных препаратов.

Последнее десятилетие в мире клиническими фармакологами обсуждается вопрос о том, нужен ли генетический паспорт, где отражались бы индивидуальные генетические особенности человека, т.е. индивидуальная база ДНК-данных по предрасположенности к тем или иным наследственным или другим заболеваниям. В мире годом рождения генетического паспорта считается 1997 год, когда впервые прозвучал этот термин. В России впервые создал прообраз генетических паспортов В. С. Баранов [18].

Исследования ученых всего мира в скором будущем приведут к решению трех основных задач персонализированной фармакотерапии: выбор конкретного препарата для конкретного больного, установление эффективности и безопасной дозы и отсутствие нежелательных лекарственных реакций на основе фармакогенетического анализа [22].

В настоящее время появились перспективы использования фармакогенетики для персонализированного выбора конкретного ЛС в конкретной дозе конкретному больному, с применением метода молекулярной генетики – метода полимеразной цепной реакции. Известно, что примерно

50 % появившихся нежелательных лекарственных реакций зависит именно от генетических особенностей больных, которые передаются из поколения в поколение [19, 22].

Нами начата разработка с доказательной базой по персонализированной фармакотерапии на основе фармакогенетических исследований [22].

Таким образом, для лечения больных при составлении региональных формуляров обязательно должны учитываться результаты фармакогенетических исследований с учетом различных по национальной принадлежности популяций, для уверенности врачей в безопасности и эффективности лекарств. Будущее принадлежит применению ЛС на основе фармакогенетического тестирования для индивидуализации его режима дозирования, т.е. персонализированной фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Arnett D.K., Davis B.R., Ford C.E., Boerwinkle E., Leidecker-Foster C., Miller M.B., Black H., Eckfeldt. Pharmacogenetic association of the angiotensin- converting enzyme insertion / deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment: the Genetics of Hypertension – Associated Treatment (GenHAT) study. *Circulation* . – 2005 Jun 28. – 111(25): 3374-83.

[2] Evans W.E., McLeod H.L. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* . – 2003 Feb 6. – 348(6): 538-49.

[3] Huang SM. Effect of pharmacogenetics and drug-drug interactions on exposure response: what needs to be done. <http://www.fda.gov/cder/genjmics/presentations.htm>.

[4] Kirchheiner J., Fuhr U., Brockmoller J. Pharmacogenetics – based therapeutic recommendations – ready for clinical practice? *Nat Rev Drug Discov*. – 2005 Aug. – 4(8):639 – 47.

[5] Lindpaintner K. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Methods Mol Med*. – 2004. – 108:235-60.

[6] Tang C., Shou M., Rushmore T.H., Mei Q., Sandhu P., Woolf E.J. In vitro metabolism of celecoxib , a cyclooxygenase – 2 inhibitor , by allelic variant forms of human liver microsomal cytochrome P4502C9:correlation with CYP2C9 genotype and vivo pharmacokinetics *Pharmacogenetics*. – 2001. – 11:223-235

[7] Van der Bol J.M., Mathijssen R.H., Creemers G.J., Planting A.S, Loos W.J., Wemer E.A., Friberg L.E., Sparreboom A., de Jong F.A CYP3A4 phenotype-based dosing algorithm for individualized treatment of irinotecan. *Clin Cancer Res*. – 2010.-jan;16 (2). – P. 736-742.

[8] Лильин Е.Т. Введение в современную фармакогенетику . – М.: Медицина, 1984. – 160 с.

[9] Ляхович В.В., Вавилин В.А., Гришанова А.Ю. и др. Фармакогенетика и современная медицина // Вестник РАМН. – 2004. – № 10. – С. 40-45.

[10] Полякова Д. Фармакогенетика: действительность и перспективы // Аптека. – 2006. – № 5 (526).

[11] Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика // В кн. Клиническая фармакология под ред. Кукеса В.Г. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – С. 154-167.

[12] Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Стасяк Е.В. и др. Полиморфизм гена CYP2C9: клинико-фармакологические аспекты // Медицинская генетика. – 2005. – № 3. – С. 98-102.

[13] Скакун Н.П. Основы фармакогенетики. – Киев: Здоровье, 1976. – 259 с.

[14] Бочков Н.П. Генетические подходы к оценке безопасности и эффективности лекарственных средств. Клинические исследования лекарственных средств в России. – 2002. – № 2. – С. 4-6.

[15] Кудрин А.Н., Скакун Н.П., Шендеевский В.И. и др. Основные достижения и задачи фармакогенетики // Фармация. – 1976. – № 25 (1). – С. 82-86.

[16] Лакин К.М., Крылов Ю.Ф. Биотрансформация лекарственных веществ. – М.: Медицина, 1981. – 344 с.

[17] Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. – М.: Реафарм, 2004. – С. 113-120.

[18] Кукес В.Г., Раменская Г.В., Кучумов Р.С. и др. Значение генотипирования полиморфных «медленных» аллелей цитохрома P-450 2D6 для индивидуализированной оценки фармакокинетики amitриптилина в московской популяции. //Клинические исследования лекарственных средств, в России. – 2002. – № 3-4. – С. 40-46.

[19] Samari N.J., Tomaszewski M., Schunkert H. The personal genome – the future of personalized medicine? *Lancet* 2010. – May. – 375 (9725). – P. 1497-1498.

[20] Петров В.И., Шишиморов И.Н., Магнитская О.В., Толкачев Б.Е. 2,3 Персонализированная медицина: эволюция методологии и проблемы практического внедрения. 2014. – № 3. – С. 142-145.

[21] Филипенко Н.Ж., Поветкин С.В., Маль П.С., Григорьева Т.М., Лунова Ю.В., Комилов А.А., Валукевич Н.Д. Биомедицина. – 2010. – № 3. – С. 158-160. Курский медицинский университет. Прикладные фармакокинетические исследования для введения персонифицированного лечения в клинической практике.

[22] Рахимов К.Д., Таукебаев К.Б., Таукебаева Г.Б., Аманбекова Г.А. «Персонализированная медицина и фармакогенетика // Журнал «Доклады национальной академии». 2015. – № 4. – С. 141-145.

REFERENCES

[1] Arnett DK, Davis BR, Ford CE, Boerwinkle E, Leidecker –Foster C, Miller MB, Black H, Eckfeldt. Pharmacogenetic association of the angiotensin- converting enzyme insertion /deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment: the Genetics of Hypertension – Associated Treatment (GenHAT) study . *Circulation* . – 2005 Jun 28 . – 111(25):3374-83(In Engl).

- [2] Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med*. – 2003 Feb 6. – 348(6):538-49 (In Engl).
- [3] Huang SM. Effect of pharmacogenetics and drug-drug interactions on exposure response: what needs to be done. <http://www.fda.gov/cder/genjmic/presentations.htm> (In Engl).
- [4] Kirchheiner J, Fuhr U, Brockmoller J. Pharmacogenetics – based therapeutic recommendations – ready for clinical practice? *Nat Rev Drug Discov*. – 2005 Aug. – 4(8):639 – 47. (In Engl.)
- [5] Lindpaintner K. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Methods Mol Med*. – 2004. – 108:235-60 (In Engl).
- [6] Tang C, Shou M, Rushmore TH, Mei Q, Sandhu P, Woolf EJ. In vitro metabolism of celecoxib, a cyclooxygenase – 2 inhibitor, by allelic variant forms of human liver microsomal cytochrome P4502C9: correlation with CYP2C9 genotype and vivo pharmacokinetics *Pharmacogenetics*. – 2001. – 11:223-235 (In Engl).
- [7] Van der Bol J.M., Mathijssen R.H., Creemers G.J., Planting A.S, Loos W.J., Wemer E.A., Friberg L.E., Sparreboom A., de Jong F.A CYP3A4 phenotype-based dosing algorithm for individualized treatment of irinotecan. *Clin Cancer Res*. – 2010. – jan;16 (2). – P. 736-742 (In Engl).
- [8] Liliyan E.T. Introduction to modern pharmacogenetics. – М.: Medicina, 1984. – P.160 (In Russ).
- [9] Lyakhovich V.V., Vavilin V.A., Гришанова А.Ю. Grishanova A.Y and etc. Pharmacogenetics and modern medicine // *Journal of Medical Sciences*. – 2004. – №10. – P.40-45. (In Russ).
- [10] Polyakova D. Pharmacogenetics: reality and prospects // *Pharmacy*. – 2006. – №5 (526). (In Russ).
- [11] Sychev DA Clinical pharmacogenetics. *Proc. clinical Pharmacology*, ed. Kukes VG - M.: GEOTAR -MED, 2004. – P.154-167. (In Russ).
- [12] Sychev A., Ignataev I.V., Stasyak E.V. and etc. Gene Polymorphism CYP2C9: Clinical pharmacological aspects. // *Medical genetics*. – 2005. – №3 - P.98-102. (In Russ).
- [13] Skakun N.P. Pharmacogenetic basics. – Kiev-Health, 1976. – 259 page. (In Russ).
- [14] Bochkov N.P. Genetic approaches to safety assessment and efficacy of medicines. *Clinical studies of drugs in Russia*. – 2002. – №2. – page 4-6. (In Russ).
- [15] Kudrin A.N., Skakun N.P., Shendevecki V.I. and etc. Main achievements and challenges of pharmacogenetics // *Pharmacy*. – 1976. – № 25 (1). – page. 82-86. (In Russ).
- [16] Lakin K.M., Krylov Y.F. The biotransformation of drugs. – М.: Medicine, 1981. – 344 page (In Russ).
- [17] Kukes V.G. Metabolism of drugs: Clinical pharmacological aspects – М.: Reafarm, 2004. – page. 113-120. (In Russ).
- [18] Kukes V.G., Ramenskaya G.V., Kuchumanov R.S. and etc. The value of genotyping of polymorphic alleles of cytochrome slow P-450 2D6 to individual evaluate the pharmacokinetics amitriptylin in Moscow population // *Clinical study drugs in Russia* – 2002. – №3-4 – page. 40-46. (In Russ).
- [19] Samari N.J., Tomaszewski M., Schunkert H. The personal genome – the future of personalized medicine? *Lancet* 2010. – May. – 375 (9725). – P. 1497-1498 (In Engl).
- [20] Petrov V. I. 1, Shishimorov I. N. 1, Magnitskaya O. V. 1, Tolkachyov B. E. 2,3 Personalized medicine: evolution of methodology and the problems of practical implementation (In Engl).
- [21] Filippenko N.G., Poveikin S.V., Mal G.S., Grigorieva T.M., Luneva Y.V., Stepchenko A.A., Kornilov A.A., Valyukeevich V.N. *Biomedicine*- №3. 2010. Page 158-160 Kursk State University. Kursk. From Applied pharmacokinetic study for the introduction of personalized drug therapy in clinical practice, №3, 2014г. page. 142-145 (In Engl).
- [22] Rakhimov K.D., Taukebaeva G.B., Taukebaev K.B., Amalbekova G.A. «Personalized medicine pharmacogenetics». *Journal «Reports national academy»* №4, 2015. P. 141-145 (In Russ).

К. Д. Рахимов, Б. А. Ералеева, Г. С. Боранбаева

«ҚМУББУ» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА ФАРМАКОГЕНЕТИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУЛЕРДІҢ НЕГІЗІНДЕ ЖЕКЕ БАСТЫҢ ЕМІН АЙҚЫНДАУ

Аннотация. Дәрілік заттарды тиімді және қауіпсіз қолдану клиникалық фармакологтардың көкейінде жүрген сұрақ болып табылады. Қазіргі таңда дәрігерлер науқастарға дәрілік заттарды тағайындағанда адам баласының генетикалық жеке ерекшеліктері ескерілмеген, қолда бар протоколдар мен стандарттарға жүгінеді.

Мақалада алғаш рет Қазақстандағы жеке басқа арналған емді ғылыми түрде өңдеу және негіздеудің, сондай-ақ емнің тиімділігі мен қауіпсіздігін арттыру мақсатында фармакогенетикалық тестілеудің әдістерін енгізудің аса қажет екендігі айтылады.

Түйін сөздер: клиникалық фармакология, фармакогенетика жеке бастың емі, фармакогенетикалық тест.