

**Индивидуализированная  
фармакотерапия: перспективы  
внедрения в практическое  
здравоохранение**

*/Итоги 3-х летней работы/*

**Академик РАМН**

**Заслуженный деятель науки РФ**

**В. Г. Кукес,**

**д.м.н., проф. Сычев Д.А., проф. Раменская Г.В.**

*Центр клинической фармакологии НЦ ЭСМП Минздравсоцразвития,*

*Кафедра клинической фармакологии 1 МГМУ им. И.М. Сеченова*

В начале 21 века, многие врачи возлагали большие надежды на новые группы лекарств.

Несмотря на то, что применение ЛС основывается на принципах доказательной медицины (ВОЗ, 2009)., эффективность фармакотерапии составляла 60%.

Растет частота нежелательных лекарственных реакций вплоть до смертельных исходов.

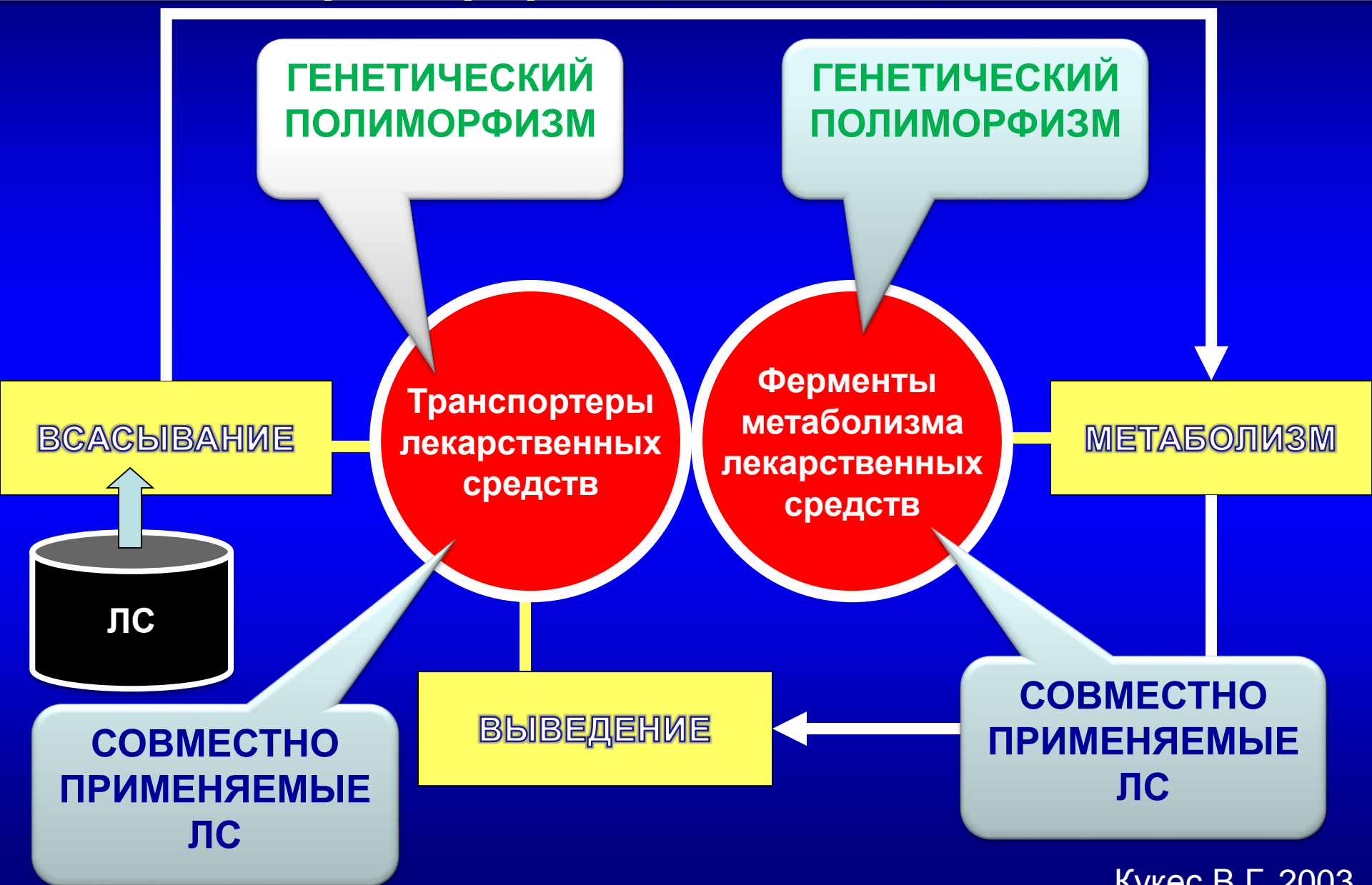
В исследованиях ряда клиницистов было установлено, что при назначении стандартной дозы многих ЛС у части больных их концентрация в крови была высокой – развивались побочные эффекты, у других концентрация была низкой и лечение оказывалось неэффективным.

# **УЧИТЫВАЯ ЭТИ ФАКТЫ, МЫ ПОПЫТАЛИСЬ ОТВЕТИТЬ НА 3 ВОПРОСА:**

- 1) Почему эффективность современной фармакотерапии несмотря на доказательную медицину не превышает 60%?
- 2) Почему растёт число НЛР?
- 3) Почему при стандартной дозировке концентрация некоторых ЛС колеблется у больных в широких пределах?

**Обратимся к циклу движения ЛС в  
организме человека.**

# «Наиболее уязвимые звенья» ФК: биотрансформация и выведение ЛС



# Известно:



- **47%** ЛС метаболизируются с участием изоферментов **CYP450**.
- **8%** ЛС - пролекарства, а «лекарствами» являются их **активные метаболиты**

# На активность ферментов метаболизма ЛС влияют:

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
ПОЛИМОРФИЗМЫ**

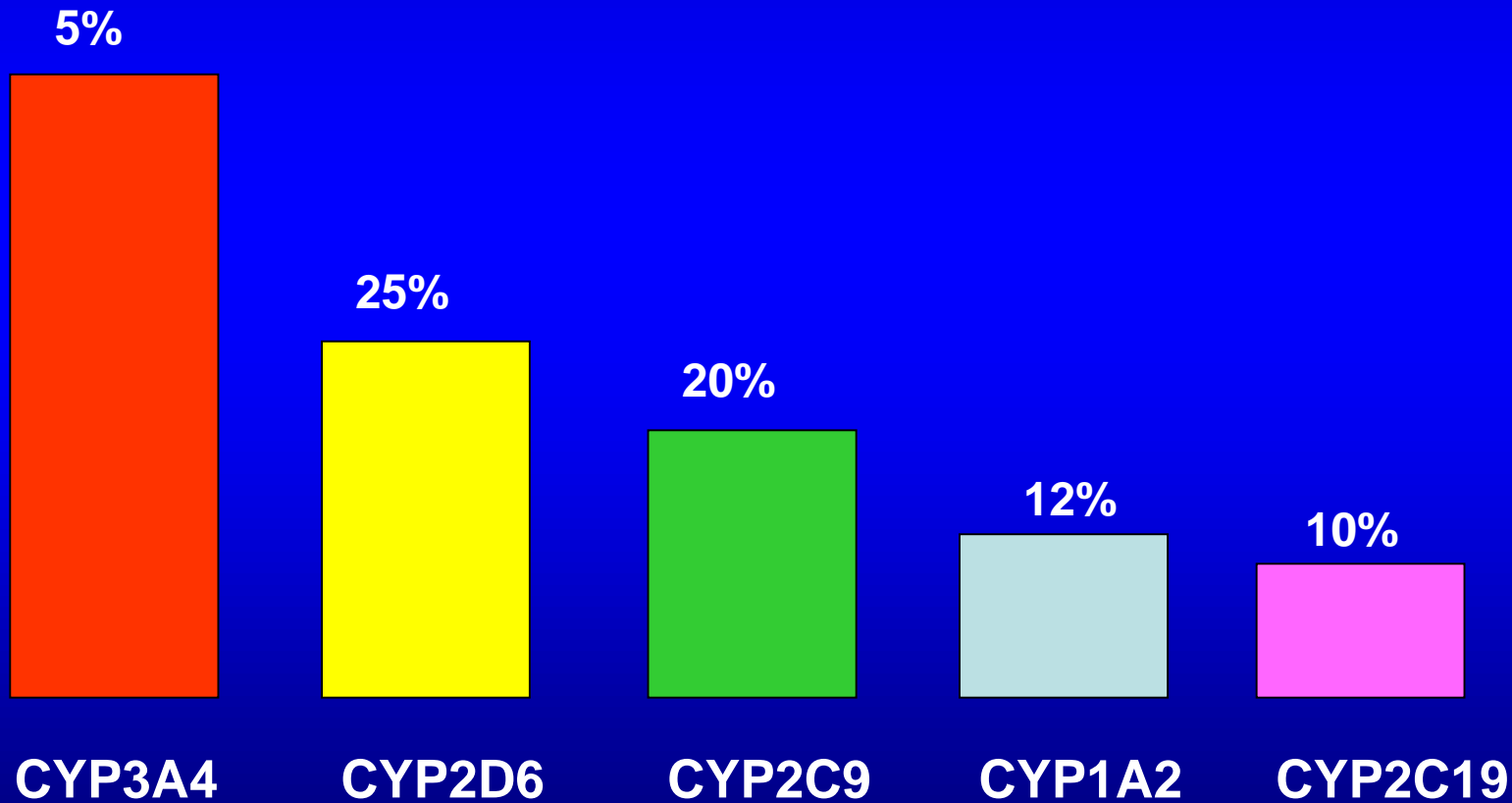
**ТЯЖЕСТЬ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**ЛС, КОТОРЫЕ МОГУТ  
БЫТЬ  
ИНДУКТОРАМИ,  
ИНГИБИТОРАМИ  
ФЕРМЕНТОВ**

**ПИЩА**

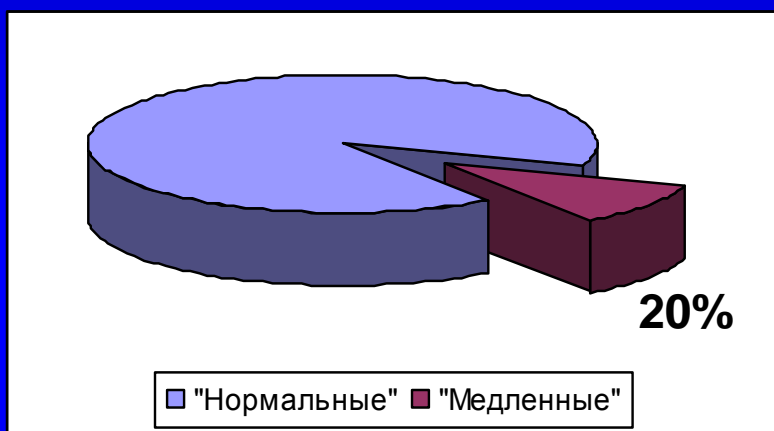
# Роль основных изоферментов цитохрома P-450 в биотрансформации ЛС

**90% ЛС**  
метаболизируются  
данными  
изоферментами

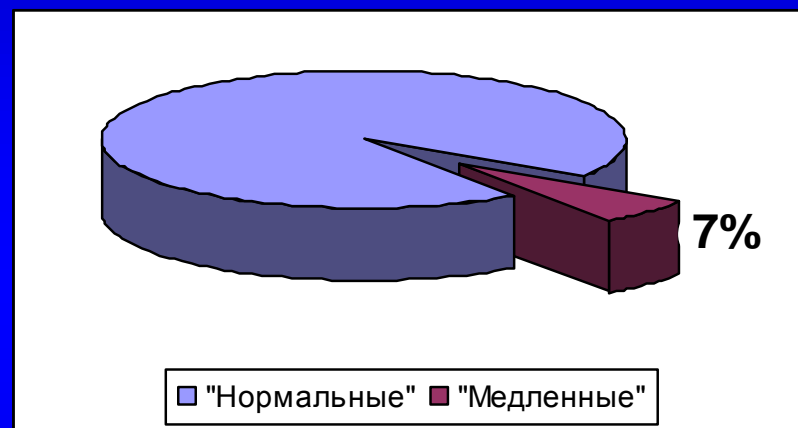


**НАМИ БЫЛА ВЫЯВЛЕНА ЧАСТОТА «МЕДЛЕННЫХ»  
АЛЛЕЛЕЙ ГЕНОВ РАЗЛИЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ  
БИОТРАНСФОРМАЦИИ В МОСКОВСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ  
(исследование проводилось у 800 человек)**

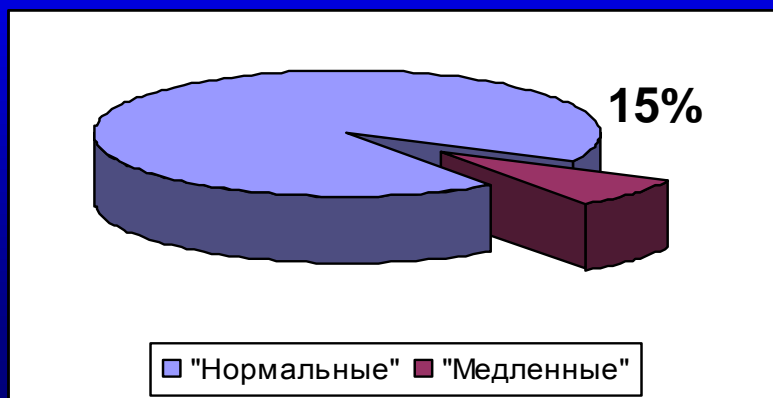
**CYP2D6**



**CYP2A6**



**CYP2C9**



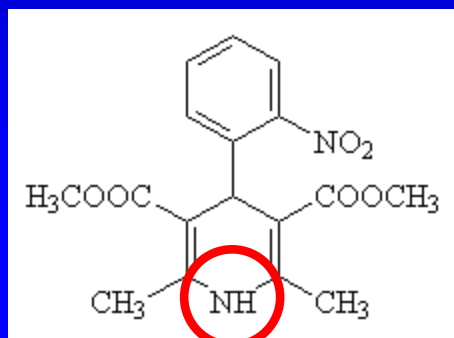
**CYP2C19**



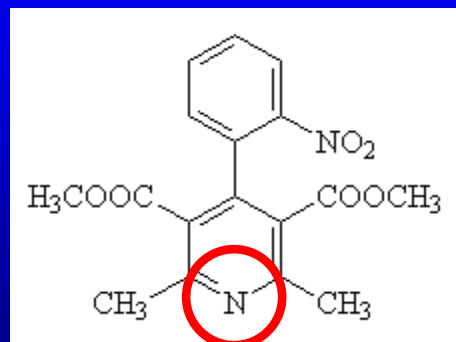


# В результате биотрансформации из ЛС могут образовываться **активные** или неактивные метаболиты

## НИФЕДИПИН

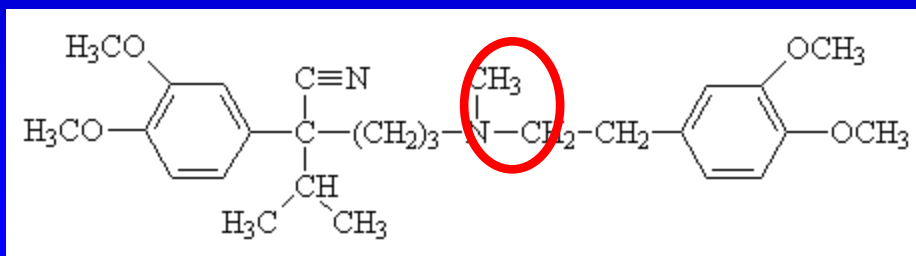


СУРЗА4



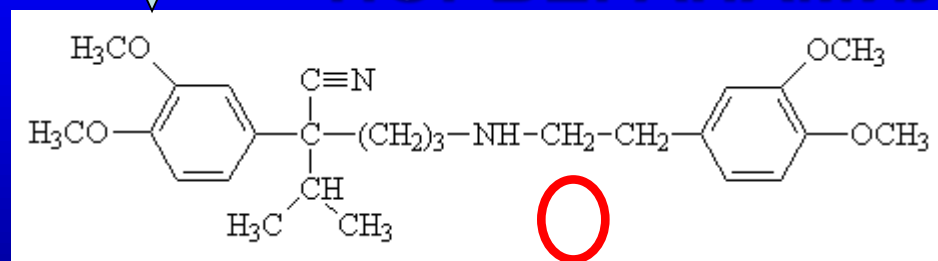
**!неактивен**

## ВЕРАПАМИЛ



СУРЗА4,1A2

## НОРВЕРАПАМИЛ



**20% активности  
верапамила**

**NAT2**

**ИЗОНИАЗИД**

**CYP2E1**

**ИЗОНИКОТИНОВАЯ  
КИСЛОТА-  
нетоксичный  
метаболит**

**АЦЕТИЛГИДРАЗИН-  
гепатотоксичный  
метаболит**

У медленных ацетиляторов наблюдается **кумуляция** изониазида и чаще развиваются полиневриты за счет **нарушения обмена витамина В6** и чаще наблюдается кумуляция токсичного метаболита изониазида и **развитие лекарственного гепатита**

# ПРОЛЕКАРСТВА И ИХ АКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ: РОЛЬ ИЗОФЕРМЕНТОВ ЦИТОХРОМА P-450

×



**и так далее...**

## Клинический пример 1



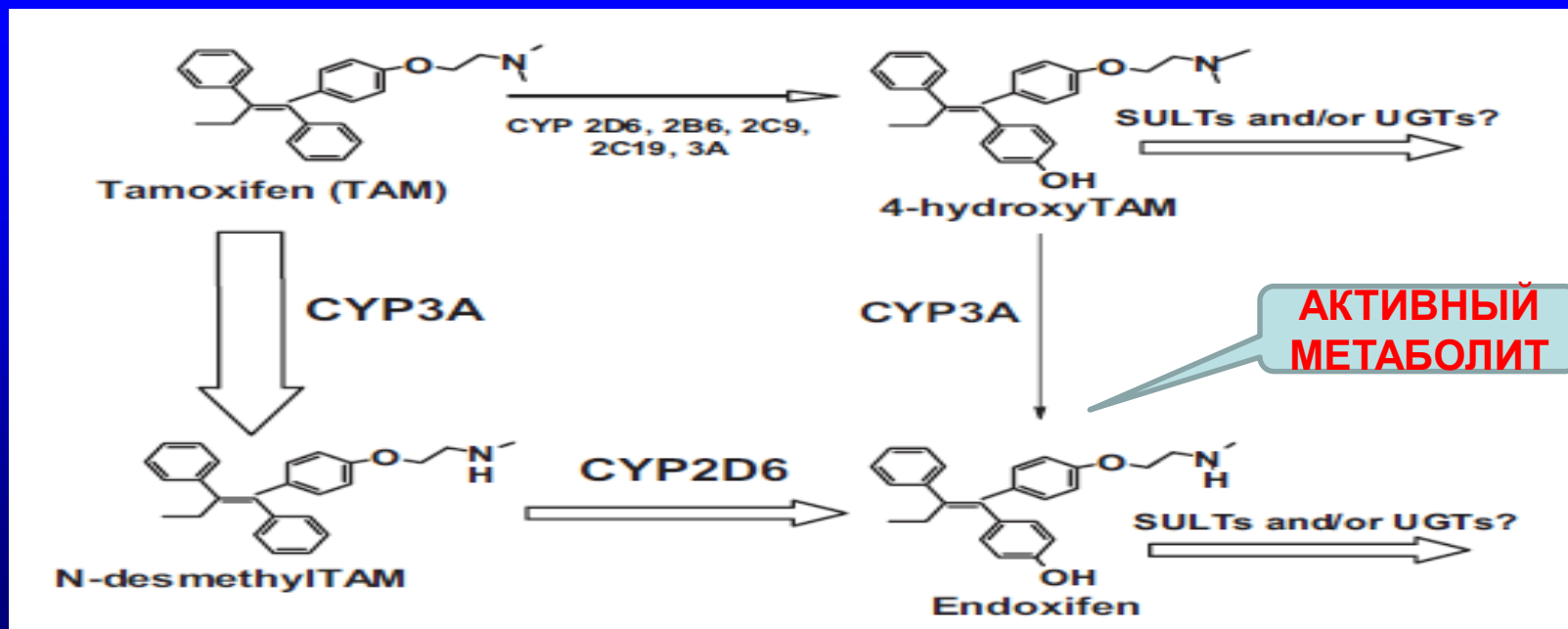
➤ Женщина 67 лет -  
**РАК МОЛОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ**

➤ Назначена  
химиотерапия с  
**ТАМОКСИФЕНОМ**

➤ Длительность  
ремиссии

**до 3 месяцев!**

- Противоопухолевый препарат **ТАМОКСИФЕН-ПРОЛЕКАРСТВО**
- АКТИВНЫЙ МЕТАБОЛИТ **ЭНДОКСИФЕН** образуется под влиянием **CYP2D6**
- У медленных метаболизаторов по CYP2D6 (носителей аллеля CYP2D6\*4) **СНИЖАЕТСЯ СКОРОСТЬ ОБРАЗОВАНИЯ ЭНДОКСИФЕНА**, что приводит к меньшей периоду **РЕМИССИИ И ВЫЖИВАЕМОСТИ**



## ДОКАЗАНО:

концентрация ЛС в организме  
зависит от активности  
ферментов метаболизма и  
транспортеров.

Зная их активность можно выбрать  
ЛС, и режим его дозирования,  
обеспечив **высокий**  
**клинический эффект**

В тех случаях, когда в популяции полиморфизм гена фермента, метаболизирующего ЛС, встречается более чем в 10% случаев, необходимо перед назначением ЛС проводить генотипирование пациента

Положение о том, что фармакотерапия  
должна быть индивидуализированной  
существовало давно...

Но, врач не был обеспечен методологией  
выбора ЛС и их доза т.к. не существовало  
метода оценки индивидуальной  
активности изоферментов цитохрома P-

450



# Знание активности

изоферментов

## цитохрома Р-450

в организме пациента имеет

**большое клиническое значение**

т.к. они **принимают участие** также в

деградации эндогенных

соединений (гормонов, витаминов,

простаноидов и т.д.).

# **CYP3A4** - основной фермент биотрансформации альдостерона

**АЛЬДОСТЕРОН**

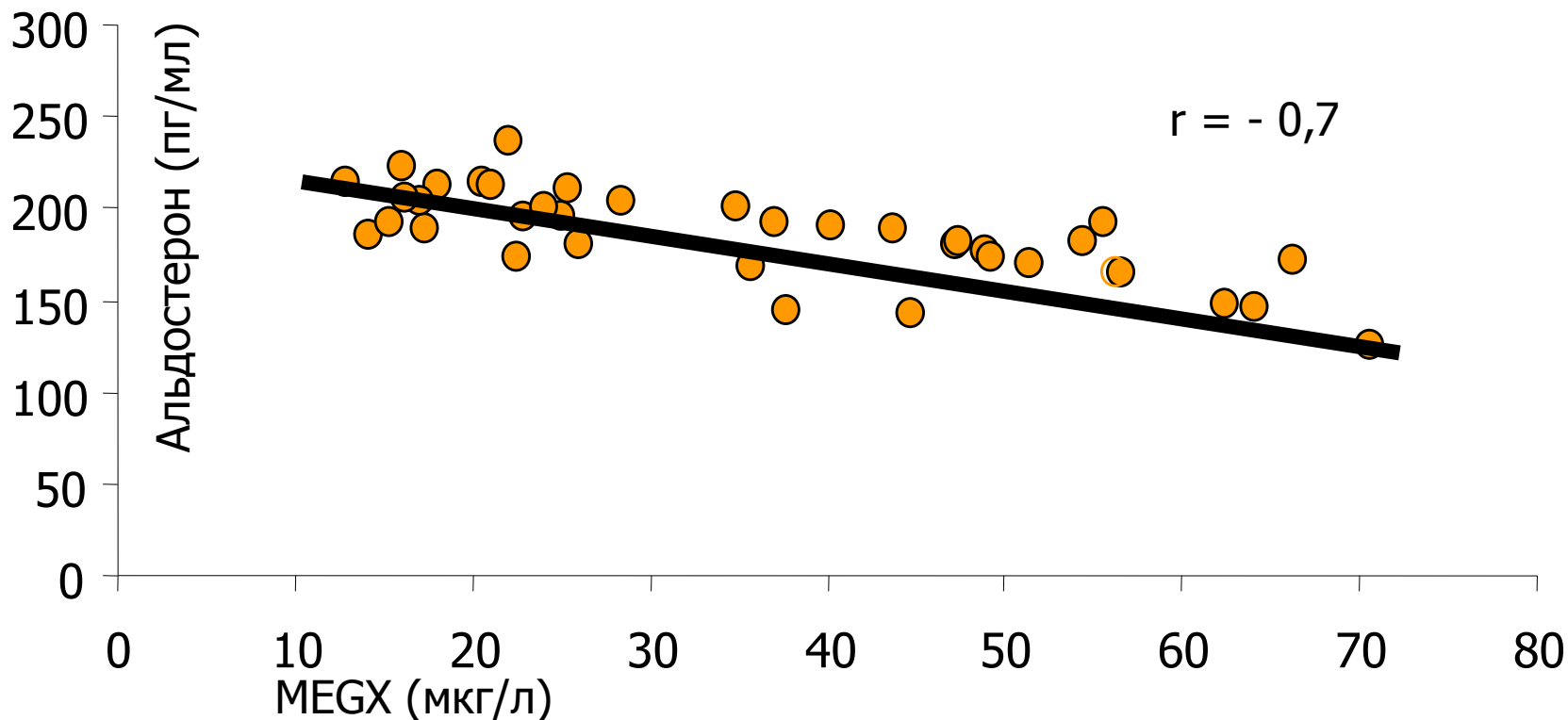


**НЕАКТИВНЫЕ  
МЕТАБОЛИТЫ**



По нашим данным, чем **ниже** активность **CYP3A4**  
(*низкие концентрации MEGX*)  
тем **выше** концентрация альдостерона.

**Корреляция между MEGX-тестом и уровнем альдостерона  
в плазме крови в 1 день исследования**



# **СУРЗА4** - основной фермент биотрансформации спиронолактона

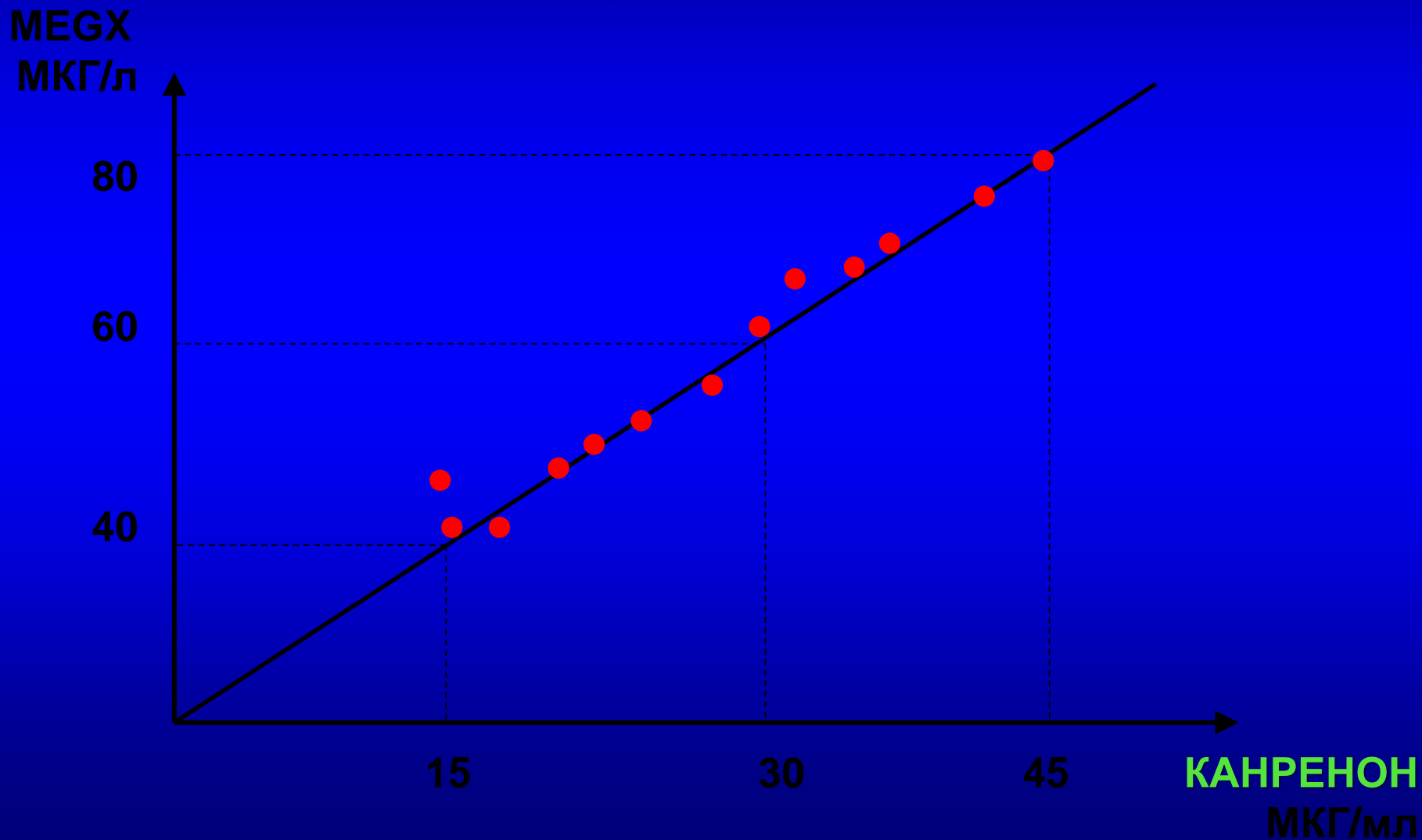
**СПИРОНОЛАКТОН**



**КАНРЕНОН**  
*(активный метаболит)*



**ПО НАШИМ ДАННЫМ,  
ЧЕМ ВЫШЕ АКТИВНОСТЬ СУРЗА4  
(высокие концентрации MEGX)  
ТЕМ ВЫШЕ КОНЦЕНТРАЦИЯ КАПРЕНОНА**



Есть больные, которым  
нельзя помочь, но нет  
таких больных,  
которым нельзя не  
навредить.

*E.C. Lambert*



- В 1996 молодому человеку 18 лет был прописан флуоксетин в связи с депрессией
- На фоне приема флуоксетина поведение стало агрессивным (разбил грузовик друга о стену), а на 17 день приема без видимой причине расстрелял отца.
- Врачи предположили, что в этот момент у него была высокая концентрация флуоксетина в плазме крови.
- Под давлением следствия признал себя виновным и осужден на 60 лет тюрьмы



Информация с сайта Американской ассоциации психиатров  
<http://healthwyze.org/index.php/kurt-danysh.html>



- В 2003 стало известно, что флуоксетин может вызывать агрессивного поведения, что было признано FDA и внесено в инструкцию
- В 2008 осужденному проводится фармакогенетическое тестирование, результат-выявление генотипа CYP2D6\*4/\*4 («медленный метаболитатор»), что могло быть предрасполагающим фактором к развитию данного побочного эффекта флуоксетина
- Дело в процессе пересмотра



Информация с сайта Американской ассоциации психиатров  
<http://healthwyze.org/index.php/kurt-danysh.html>





Фирмой РОШ разработан ДНК-чип, который позволяет определить сразу до 50 полиморфизмов генов CYP2D6 и CYP2C19. Он был создан для выбора антидепрессантов и нейролептиков.



**СИНДРОМ  
СТИВЕНСА-  
ДЖОНСОНА**  
(эпидермальный  
некролиз) при  
применении  
**карбамазепина**  
ассоциирован с  
**полиморфизмом  
HLA-B\*1502**

Кровоизлияния в кожу у больной с мерцательной аритмией, на фоне применения **ВАРФАРИНА** в течение 5 дней. Больная имеет **ГЕНОТИП МЕДЛЕННОГО МЕТАБОЛИЗМА по CYP2C9**.



Диагностический набор «**ФармакоГЕН-АКГ**»-  
позволяет в условиях ПЦР-лаборатории  
**быстро и надежно выполнять ФГ**  
**тестирование** для **ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ**  
**ДОЗИРОВАНИЯ ВАРФАРИНА**



ООО «Ген»  
Алкорбио-разработчик  
и производитель



Персонализированный подход к лечению онкологических заболеваний у женщин в Израиле и США основан на применении **Onco type DX™**

- **Onco type DX™** представляет собой набор лабораторных тестов для:
  - Подтверждения/неподтверждения клинического онкологического диагноза рака молочной железы (РМЖ)
  - Выявления резистентности, чувствительности индивидуальной опухоли к набору противоопухолевых препаратов
  - Индивидуального подбора наиболее эффективного и потенциально безопасного противоопухолевого препарата
  - Оценки риска микро-метастазирования (лифогенного и гематогенного) РМЖ

**Что должен сделать Врач,  
чтобы фармакотерапия была  
эффективной и безопасной?**

---

**Он должен овладеть  
методологией  
персонализированной  
медицины**

# ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА:

Инновационный метод  
медикаментозного лечения, на  
основе знания  
индивидуальных генетических  
и функциональных  
особенностей пациента.



«Каждый больной по  
различию сложения  
своего требует  
особого лечения.  
Болезнь одна и та же.  
*Лечить надо не  
болезнь, а больного».*

Профессор  
М.Я. Мудров (XVIII век)



Положение о том, что фармакотерапия  
должна быть индивидуализированной  
существовало давно...

Но, врач не был обеспечен методологией  
выбора ЛС и их доза т.к. не существовало  
метода оценки индивидуальной  
активности изоферментов цитохрома P-

450

# НА НАШ ВЗГЛЯД ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ МОЖЕТ БЫТЬ ДОСТИГНУТО ДВУМЯ ПУТЯМИ:

Улучшение эффективности и  
безопасности ЛС



**Первый путь.** Усовершенствовать метод индивидуального выбора «старых» ЛС, и режим его дозирования, **основываясь на состоянии его метаболизма и транспортных систем** (ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА).

**Второй путь.** СОЗДАНИЕ НОВЫХ ЛС.

!НО: это не исключает, что это могут быть ПРОЛЕКАРСТВА, или ЛС, метаболизирующиеся в организме.

Разработка ЛС на западе: доклиническая и клиническая оценка эффективности и безопасности стоит десятки млн. \$, и занимает 5-10 лет.

Технология персонализации  
выбора ЛС и их доз- это  
создание методик определения  
активности изоферментов  
цитохрома Р-450 и  
транспортеров

# Принципы изучения активности цитохрома Р-450

**Повышение активности СYP**

Снижение концентрации ЛС и повышение концентрации метаболита

**Недостаточная эффективность ЛС**

**Снижение активности СYP**

Повышение концентрации ЛС и снижение концентрации метаболита

**Неблагоприятные побочные реакции**

# МЫ РАЗРАБОТАЛИ МЕТОДИКИ ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ:

- СҮРЗА4
- СҮР2С9
- СҮР2D6

Но наши методики требуют  
дорогостоящей аппаратуры и высоко  
квалифицированных сотрудников...

# ПОЭТОМУ МЫ РАБОТАЕМ В ДВУХ НАПРАВЛЕНИЯХ:

**1**

Создание ИФА тестов

**2**

Электрохимическая  
детекция метаболитов  
(совместно с проф. Шумянцевой В.В.)

# ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКАЯ ДЕТЕКЦИЯ

По данным многих авторов данный метод является достоверным и современным.

Мы подали заявку на Грант с просьбой финансирования разработки методов и электронной программы, которые позволят корректировать режим дозирования.

*Нам отказали, аргументируя, тем, что нужно создавать новые методики диагностики болезней и новые лекарства.*



Мы предлагаем создать  
Федеральный и региональные  
центры персонализированной  
медицины с целью:

- стандартизация тестов
- метрология приборов
- оказание консультативной помощи в сложных случаях
- преемственность между работой региональных (простые методики) и федерального центра (более точные и сложные методики)

# Схема функционирования Центра персонализированной медицины



# КАК РАБОТАЕТ ЦЕНТР ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ:

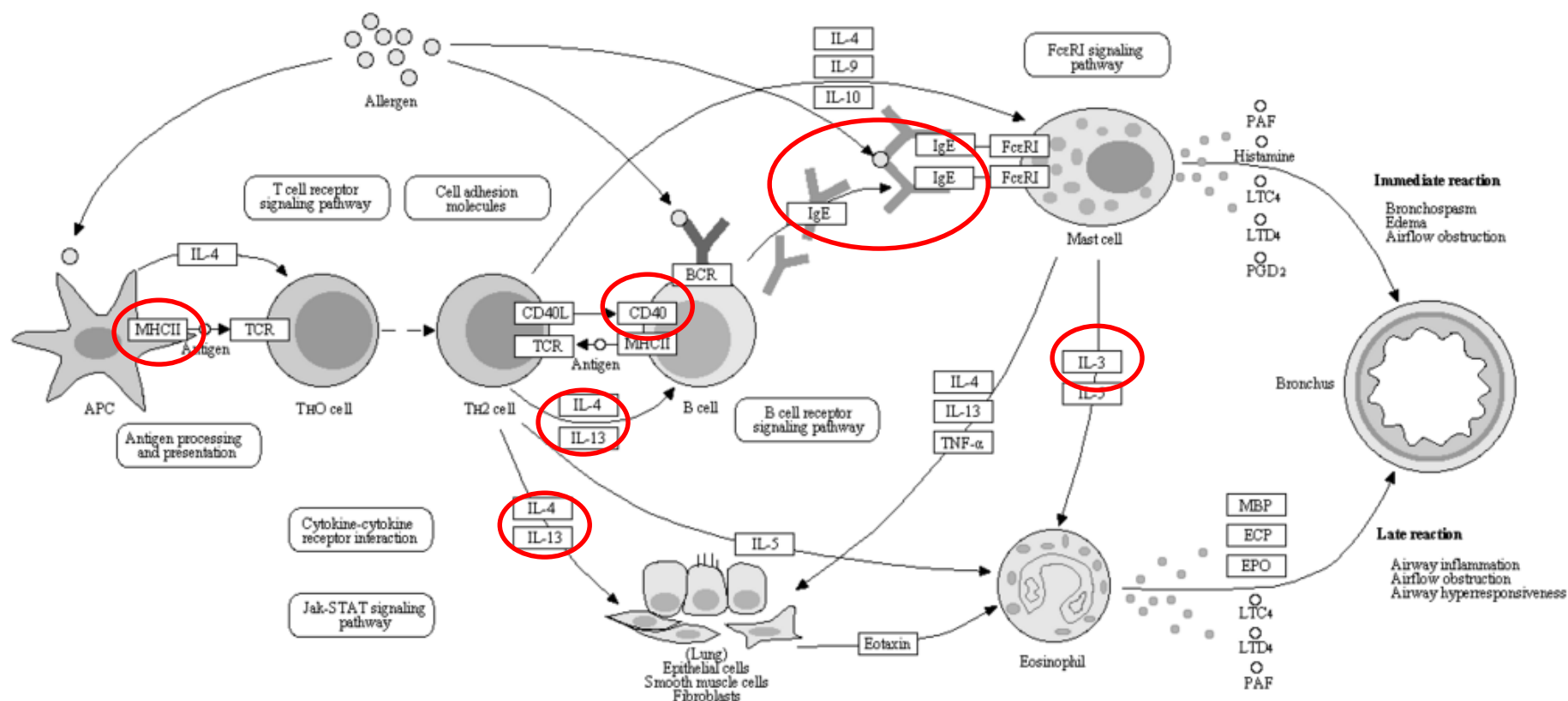
1. Лечащий врач предоставляет информацию о пациенте, формулируя вопросы и отправляет эксперту в центр (региональный или федеральный) на электронный адрес.
2. При необходимости в Центр отправляется образец биологической жидкости (кровь, моча, волосы, слюна и др. биологические материалы) по почте, для выполнения молекулярно-генетических исследований
3. По результатам исследований эксперт вместе с лечащим врачом осуществляет индивидуальный выбор лекарств и их режим дозирования

# Направления работы

## ЦЕНТРА:

- 1.КАРДИОЛОГИЯ
- 2.ОНКОЛОГИЯ
- 3.ПСИХИАТРИЯ
- 4.ФТИЗИАТРИЯ
- 5.АЛЛЕРГОЛОГИЯ

# БИОМАРКЕРЫ И ГЕНЫ: КАНДИДАТЫ, ПРОГНОЗИРУЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТЬ РАЗВИТИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ АЛЛЕРГИИ: HLA, IgE, ИЛ - 3, 4, 13, CD40



# Что нужно для создания Центра персонализированной медицины?

Квалифицированные кадры

1

Лаборатории:

Фармакогенетики & Фармакокинетики

2

Формирование компетенций у  
врачей и организаторов  
здравоохранения

3

# Для разработки методологии персонализированной медицины нами подготовлены...

- Отдельные главы в Учебнике и пособиях
- Разработана программа электива по персонализированной медицине
- Подготовлена Интернет-конференция 2 июня по общим вопросам персонализированной медицины
- Издано пособие по фармакокинетическому взаимодействию лекарств и готовится соответствующий программный продукт
- Выделен специальный раздел по персонализированной медицине в журнале «Лекарственные средства»
- Работают фармакокинетическая и фармакогенетическая лаборатории

Но существует Приказ МЗ от 2003 г.  
«О совершенствовании  
деятельности врачей -  
клинических фармакологов»,  
согласно которому в **крупных ЛПУ**  
**должны быть созданы лаборатории**  
**фармакокинетики и фармакогенетики.**

**Приказ не выполняется!!!**

Для того, чтобы персонализированная  
медицина «заработала»,  
**нужно добиться его выполнения!**



По данным литературы,  
применение  
фармакогенетического  
теста, у пациентов,  
принимающих  
**ВАРФАРИН**, позволяет  
сэкономить до **10000**  
**евро** на **100**  
**пациентов**



ТАКИМ ОБРАЗОМ...

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ**

**МЕДИЦИНА** - ЭТО

ИННОВАЦИОННЫЙ И НАУКОЕМКИЙ

ИНСТРУМЕНТ МОДЕРНИЗАЦИИ

СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ:

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И

БЕЗОПАСНОСТИ

ФАРМАКОТЕРАПИИ.

# Выдержки из письма Президента Европейской Ассоциации Клинической фармакологии и терапии (ЕАКФТ)

*профессора Ингольфа Каскорби*

- ✓ Персонализированная медицина является быстро развивающейся дисциплиной, нацеленной на обеспечение объективной научной основы изучения индивидуальных различий в реакции на медикаменты.
- ✓ Усилия профессора *В.Г. Кукеса* **гармонизируются** с рекомендациями американского административного органа по продовольствию и медикаментам (FDA).
- ✓ Усиление роли клинической фармакологии и создание генетически обоснованных алгоритмов персонализированной медицины, повысит эффективность и безопасность фармакотерапии.

Выдержки из письма, заслуженного профессора  
Каролингского университета Стокгольма, бывшего  
председателя Нобелевской Ассамблеи Каролингского  
университета

**профессора Фольке Шолквеста**

- ✓ Направление персонализированной медицины является **приоритетным направлением** в Европе на сегодняшний день.
- ✓ Международный союз фундаментальной и клинической фармакологии (IUPHAR) приоритетно развивает фармакогенетику и стремится поддерживать научные центры, которые работают на международном уровне. Лаборатория профессора Кукеса В.Г. является одним из таких центров, и я искренне желаю и поддерживаю её непрерывный рост и развитие.

**ЛУЧШЕ ЧЕЛОВЕК БЕЗ  
ДЕНЕГ, ЧЕМ ДЕНЬГИ  
БЕЗ ЧЕЛОВЕКА**



*“Наука - это попытка привести хаотическое многообразие нашего чувственного опыта в соответствие с некоторой единой системой мышления”*

А. Эйнштейн

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ