

Клиническая фармакогенетика: тернистый путь внедрения в клиническую практику

Д.А. Сычев

Кафедра клинической фармакологии ММА им. И.М. Сеченова,
Институт клинической фармакологии ФГУ «НЦ ЭСМП», г. Москва

Несмотря на достижение медицинской науки и внедрение огромного количества новых лекарственных средств (ЛС), проблемы эффективной и безопасной фармакотерапии сохраняют свою актуальность и в настоящее время.

Когда говорят о безопасности фармакотерапии, приводят впечатляющие цифры: только в США, ежегодно регистрируется более 2 миллионов нежелательных лекарственных реакций (НЛР); более 100 тысяч человек умирают по причине НЛР; экономический ущерб от НЛР возрос с 76,6 (1997 год) до 177,4 миллиардов долларов (2001 год) [12]. В то же время, эффективность фармакотерапии также остается недостаточной. Так, по данным Silber В.М., не «отвечают» на фармакотерапию 20-40% больных депрессиями, 20-70% больных язвенной болезнью, 30-75% больных с гиперлипидемиями, 40-75% больных бронхиальной астмой, 50-75% больных сахарным диабетом, 70-100% больных онкологическими заболеваниями, 10-75% больных артериальной гипертензией, 30-60% больных с мигренью, 20-50% больных артрозами, 25-75% больных шизофренией [23].

Очевидно, что одним из путей повышения эффективности и безопасности фармакотерапии является внедрение в клиническую практику технологий т.н. персонализированной (персонифицированной) медицины [1]. В основе этих технологий лежит индивидуальный подход к выбору ЛС и его режима дозирования с учетом факторов, влияющих на фармакологический ответ, которые имеются у конкретного пациента [1, 10, 16]. Известно, что индивидуальный фармакологический ответ зависит от множества подобных факторов, таких как пол, возраст, сопутствующие заболевания, совместно применяемые ЛС, характер питания, вредные привычки и т.д. Однако 50% неблагоприятных фармакологических ответов (развитие НЛР или недостаточная эффективность) зависят от генетических особенностей пациента [10].

ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ

Итак, клиническая фармакогенетика представляет собой раздел клинической фармакологии, изучающий генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ. Эти генетические особенности, как правило, представляют собой полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике лекарственных средств (ЛС) (рис. 1) [20]. К первой группе относятся гены, кодирующие ферменты биотрансформации и гены транспортеров, участвующих во всасывании, распределении и выведении ЛС из организма. В настоящее время, активно изучается роль генов, контролирующих синтез и работу ферментов метаболизма ЛС, в частности изоферментов цитохрома Р-450 (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19) и ферментов II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансферазы, УДФ-глюкуронилтрансферазы, тиопуринметилтрансферазы, глутатион SH-S-трансферазы и т.д.). В последние годы начато изучение влияния на фармакокинетику ЛС полиморфизма генов так называемых транспортеров ЛС: транспортеров органических анионов (OATP-C,

OAT-1, OAT-3), транспортеров органических катионов (OCT-1) и гликопротеина-P (MDR1) [2]. Ко второй группе отнесены гены, кодирующие «молекулы-мишени» ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы) и гены, продукты которых вовлечены в патогенетические процессы [27]. Именно выявление конкретных аллельных вариантов этих генов и является сутью фармакогенетических тестов. Очевидно, что применение таких тестов позволит заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС, а, следовательно, индивидуализировано подойти к выбору ЛС и его режима дозирования, а, в некоторых случаях и тактику ведения пациентов [3, 5, 6, 10, 16, 19].

Требования к фармакогенетическому тесту для внедрения в клиническую практику

По нашему мнению, фармакогенетический тест может считаться пригодным для клинической практики при следующих условиях:

1. Наличие выраженной ассоциации между выявляемым аллелем того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом (развитие НЛР или недостаточная эффективность).

2. Выявляемый (как правило минорный) аллель должен встречаться в популяции с частотой не менее 1%.
3. Фармакогенетический тест должен обладать высокой чувствительностью, специфичностью, предсказательной ценностью положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов.
4. 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.
5. Должны быть доказаны преимущества применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом: повышение эффективности, безопасности фармакотерапии, а также экономическая рентабельность.

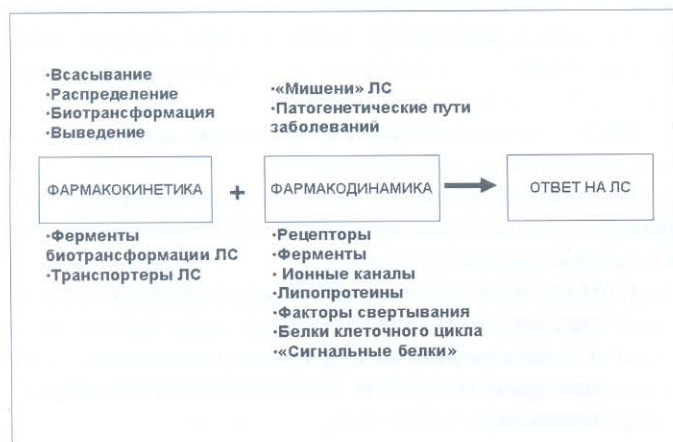
Внедрению фармакогенетического теста в клиническую практику всегда предшествует серия клинико-фармакогенетических исследований.

КАК ПРОВОДЯТСЯ КЛИНИКО-ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ?

Сначала необходимо найти и доказать наличие ассоциации между носительством конкретного аллельного варианта того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом на определенное ЛС (развитие НЛР или недостаточная эффективность) [18]. В табл. 1 приводятся обнаруженные к настоящему времени ассоциации между носительством аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома Р-450 и неблагоприятными фармакологическими ответами.

Рис. 1

Ответ на ЛС зависит от фармакокинетики и фармакодинамики. Полиморфизмы генов ферментов биотрансформации и транспортеров ЛС могут влиять на фармакокинетику, в то время, как полиморфизмы генов белков-мишеней ЛС и белков, участвующих в патогенетических путях заболеваний, могут влиять на фармакодинамику.



При изучении полиморфизма генов ферментов биотрансформации и транспортеров ЛС проводят определение концентрации ЛС в группах лиц, разделенных в зависимости от носительства того или иного аллельного варианта. Как правило, это ЛС, для которых уже известно, что они являются субстратами для фермента биотрансформации или транспортера, полиморфизм гена которого изучается. На первом этапе в клинические испытания (КИ) включают небольшое количество здоровых добровольцев (12-30 человек), а ЛС применяется однократно, при этом анализируются не только фармакокинетические параметры, но и, если это возможно, фармакодинамические эффекты (например, АД — для антигипертензивных ЛС, уровень глюкозы в крови — для пероральных гипогликемических ЛС и т.д.). Однако в случаях, если изучаемое ЛС вызывает фармакодинамические эффекты только при длительном применении (статины) или только при наличии патологии (анальгетики), то ограничиваются анализом только их фармакокинетики. Уже на этом этапе могут быть найдены различия фармакокинетических параметров (клиренс, период полувыведения, AUC и т.д.) у лиц, являющихся носителями того или иного аллельного варианта изучаемого гена, по сравнению с теми, кто его не несет. В последующем, проводятся КИ, также с участием здоровых добровольцев, при этом ЛС применяется длительно. В этих КИ, как правило, изучается равновесная концентрация ЛС, регистрируются фармакодинамические эффекты в т.ч. и НЛР. После этого проводятся КИ с участием пациентов. Они также делятся в зависимости от носительства аллельных вариантов того или иного гена и получают ЛС в течение длительного времени. При этом иногда проводятся фармакокинетические исследования ЛС, как правило, укороченные (до 4-6 часов), однако чаще ограничиваются определением равновесной концентрации ЛС. В данных КИ, наряду с НЛР, изучается и эффективность ЛС в зависимости от генотипа.

При изучении полиморфизма генов, кодирующих «молекулы-мишени» (рецепторы, ферменты, ионные каналы), анализируют фармакодинамические эффекты ЛС в зависимости от носительства аллельных вариантов того или иного гена, сначала у здоровых добровольцев при его однократном и длительном применении, а затем у больных при однократном и длительном применении. В этих КИ участвует также небольшое количество испытуемых. При изучении полиморфизма генов, продукты которых вовлечены в патогенетические пути заболеваний, в КИ включают обычно только пациентов, страдающих данными заболеваниями.

Подобные рода КИ и стали основными источниками большинства данных по ассоциациям полиморфизма различных генов с изменениями фармакокинетики и фармакодинамики, и, как следствие развитием НЛР или недостаточной эффективностью ЛС.

Кроме того, одним из способов изучения ассоциаций между НЛР и аллельными вариантами различных

Таблица 1

Ассоциации между носительством аллельных вариантов генов, кодирующих I фазу биотрансформации, и неблагоприятными фармакологическими ответами

Ген	Аллельные варианты	Изменение активности фермента	Лекарственные средства	Изменение фармакологического ответа
CYP2D6	«Медленные» аллельные варианты: CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, CYP2D6*6, CYP2D6*7, CYP2D6*8, CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*41	Снижение активности изофермента цитохрома P-450 2D6 (CYP2D6)	Метопролол	Бронхоспазм, гипотония, брадикардия, АВ-блокада, асистолия
			Флекаинид	Желудочковые тахикардии
			Пропафенон	Нейротоксичность, бронхоспазм
			Фенформин	Молочнокислый ацидоз
			Пропафенон	Нейротоксичность
			Нортриптилин и другие трициклические антидепрессанты	Гипотония, агитация, сонливость
			Галоперидол	Экстрапирамидные расстройства
			Дексфенфлурамин ^A	Тошнота, рвота, головная боль
			Симвастатин	Повышение уровня трансаминаз, миалгии
			Пергексилина малеат ^A	Гепатотоксичность
	Копии функциональных аллелей CYP2D6*1, CYP2D6*2	Повышение активности изофермента цитохрома P-450 2D6 (CYP2D6)	Прокаинамид	Снижение риска развития волчаночноподобного синдрома
			Трамадол	Недостаточное анальгетическое действие
			Кодеин	Недостаточное анальгетическое действие
			Миртазапин	Гипотония
			Трициклические антидепрессанты	Отсутствие антидепрессивного действия
			Антидепрессанты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина	Отсутствие антидепрессивного действия
			Симвастатин	Отсутствие гиполипидемического действия
CYP2C9	«Медленные» аллельные варианты: CYP2C9*2, CYP2C9*3	Снижение активности изофермента цитохрома P-450 2C9 (CYP2C9)	Непрямые антикоагулянты	Кровотечения
			НПВС	Желудочно-кишечные кровотечения
			Пероральные гипогликемические ЛС	Гипогликемия
			Лозартан	Ослабление гипотензивного действия
			Ирбесартан	Усиление гипотензивного действия
			Торсемид	Увеличение экскреции калия, натрия, хлора. Угнетение экскреции мочевой кислоты.
CYP2C19	«Медленные» аллельные варианты: CYP2C19*2, CYP2C19*3	Снижение активности изофермента цитохрома P-450 2C19 (CYP2C19)	Ингибиторы протонного насоса	Усиление антисекреторного действия
CYP2B6	«Медленные» аллельные варианты: CYP2B6*5, CYP2B6*6	Снижение активности изофермента цитохрома P-450 2B6 (CYP2B6)	Циклофосфамид	Нефротоксичность
CYP3A4	«Медленные» аллельные варианты: A290G, CYP3A4*4	Снижение активности изофермента цитохрома P-450 3A4 (CYP3A4)	Аторвастатин, симвастатин	Усиление гиполипидемического действия

Примечание: ^A — препарат в России не зарегистрирован

генов является изучение их частот в группах пациентов, у которых были зарегистрированы НЛР. Например, подобное исследование проводилось в Германии. *Wootke и соавт.* (2002 г.) опросив 1200 немецких врачей, изучили генотип *CYP2D6* у 26 пациентов с серьезными нежелательными реакциями метопролола (коллапс, асистолия, выраженная брадикардия, А-V блокады III степени) показали, что 38% из них были гомозиготами по функционально дефектным аллельным вариантам гена *CYP2D6*. Эта частота была в 5 раз выше по сравнению с пациентами, у которых не наблюдались серьезные НЛР при применении метопролола [28]. Однако количество подобного рода исследований ограничено.

Очевидно, что наиболее достоверно доказать ассоциацию между носительством аллельного варианта того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом можно только в мультицентровом КИ. Этот подход можно назвать фармакогенетикой с позиций доказательной медицины. Лишь небольшое количество подобных ассоциаций подтверждено в мультицентровых исследованиях. Кроме того, не секрет, что большинство проводимых в настоящее время мультицентровых КИ дополняются определением у пациентов аллельных вариантов различных генов. Если спонсором мультицентрового исследования являются государственные структуры, то, как правило, результаты анализа ассоциаций становятся известны широкой медицинской общественности. Однако большинство КИ финансируются крупными фармацевтическими компаниями, при этом нет гарантий, что данные по найденным ассоциациям всегда публикуются.

После выявления и доказательства ассоциации между носительством аллельного варианта того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом, разрабатывают тактику фармакотерапии в зависимости от результатов фармакогенетического теста. После этого необходимо провести специальные КИ в которых сравнивались бы эффективность и безопасность ЛС при традиционном подходе и с учетом результатов фармакогенетического теста. Не маловажным аспектом является изучение и фармакоэкономического преимущества применения ЛС с учетом результатов фармакогенетического теста.

Следует отметить, что основные принципы проведения фармакогенетических исследований изложены в специальных рекомендациях FDA, принятых в марте 2005 г. [15].

ПРОБЛЕМЫ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ ТЕСТОВ НА ПУТИ К КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Следует отметить, что к настоящему времени для большого числа аллельных вариантов различных генов данные по подобным ассоциациям, полученные в КИ, противоречивы или они получены только в единичных

КИ. Так, в настоящее время проведено 8 КИ в которых изучалось влияние аллельного варианта *C3435T* гена *MDR1*, кодирующего гликопротеин-Р, на фармакокинетику дигоксина. В 5 исследованиях показано, что уровень дигоксина в плазме крови выше у лиц с *TT* генотипом, в 2 КИ — у лиц с *CC* генотипом, и в 1 исследовании не найдено ассоциации между носительством аллельного варианта *C3435T* и уровнем дигоксина в плазме крови [8]. Исключение составляют несколько генов ферментов биотрансформации, для которых фармакогенетические тесты уже разработаны и внедрены в клиническую практику (табл. 2). Кроме того, не все ассоциации между носительством аллельного варианта того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом проверены в мультицентровых КИ. Этому есть объективные причины, такие как незаинтересованность фирм-спонсоров в подобных исследованиях или умышленное утаивание результатов. Такие исследования скорее являются исключением, чем правилом. Например, в 2001 г. компания «Genaissance» начала исследование *STRENGTH*, целью которого является изучение влияния генетических особенностей пациентов на эффективность и безопасность статинов, что позволит выбирать наиболее эффективный и безопасный препарат для каждого больного с учетом его генотипа [17].

Очевидно, что фармакогенетический тест целесообразно внедрять в клиническую практику только если частота выявляемого аллельного варианта в популяции составляет более 1%. Однако, если носительство аллельного варианта ассоциируется с опасной для жизни НЛР, то такой тест необходимо использовать, даже если частота данного аллельного варианта менее 1%. Например, частота «медленных» аллельных вариантов гена *TPMT* составляет 0,3%. При этом, в связи с тем, что носительство «медленных» аллельных вариантов гена *TPMT* ассоциируется с серьезными поражениями костного мозга при применении 6-меркаптопурина, выявление подобных генетических особенностей пациентов используются для индивидуализированного выбора режима дозирования данного ЛС, что значительно повышает безопасность проводимой терапии [27]. Однако, частота аллельных вариантов может значительно отличаться в различных этнических группах. Так, фармакогенетический тест может быть клинически значимым в регионах, в которых частота выявляемого аллельного варианта в этнических группах, проживающих на данной территории, высокая. В то же время внедрение того же фармакогенетического теста будет менее актуальным, если частота выявляемого аллельного варианта в этнических группах, проживающих на данной территории, наоборот низкая. Например, частота «медленных» аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, носительство которых ассоциируется с высоким риском кровотечения при приеме варфарина, в европейских этнических группах состав-

Таблица 2

Предсказательные ценности положительного и отрицательного результатов некоторых фармакогенетических тестов

Лекарственное средство	Показания к применению	Фармакогенетический тест	Тактика
Трастузумаб * (Херцептин)	Рак молочной железы	Выявление экспрессии HER2 в опухоли	При выявлении экспрессии HER2 в опухоли показано применение трастузумаба
6-меркаптопурин*	Лимфобластный и миелобластный лейкозы	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>TPMT</i>	При выявлении гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов показано назначение 6-меркаптопурина в минимальной дозе (50 мг/м ² /сутки); при выявлении гомозиготного носительства - воздержаться от применения 6-меркаптопурина.
Тиоридазин*	Шизофрения, маниакально-депрессивный психоз	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>CYP2D6</i>	Выявление «медленных» аллельных вариантов является противопоказанием для применения тиоридазина
Трициклические антидепрессанты	Депрессии	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>CYP2D6</i>	При выявлении «медленных» аллельных вариантов необходимо начинать применение антидепрессантов с минимальных доз
Атомоксетин * ^Λ (страттера)	Синдром гиперактивности и нарушения внимания у детей	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>CYP2D6</i>	При выявлении «медленных» аллельных вариантов допускается применение атомоксетина только под контролем терапевтического лекарственного мониторинга (концентрация атомоксетина в плазме крови); не допускаются комбинации с пароксетином, флуоксетином, хинидином
Пергексалина малеат ** ^Λ	Стенокардия напряжения	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>CYP2D6</i>	При выявлении «медленных» аллельных вариантов следует отказаться от применения пергексалина
Варфарин	Профилактика и лечение тромбозов и тромбоэмболических осложнений	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>CYP2C9</i>	При выявлении гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов начинать терапию варфарином следует с дозы 2,5 мг/сутки, при выявлении гомозиготного носительства - 1,25 мг/сутки
Сукцинилхолин (дитилин)	Миорелаксация при проведении оперативных вмешательств	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>BCHE</i>	При выявлении «медленных» аллельных вариантов следует отказаться от применения сукцинилхолина
Сульфасалазин	Ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>NAT2</i>	При выявлении «медленных» аллельных вариантов поддерживающая доза сульфасалазина не должна превышать 1,5 г/сутки.

Примечание: * — фармакогенетический тест одобрен FDA; ** — фармакогенетический тест применяется только в Австралии и Новой Зеландии
^Λ — препарат в России не зарегистрирован.

Таблица 3

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

Примечание: *PPV- предсказательная ценность положительного результата; NPV- предсказательная ценность отрицательного результата.

ляет 11 и 7%, а в азиатских — 0,1 и 3% соответственно [29]. Из этого следует, что перед внедрением в клиническую практику фармакогенетического теста в определенном регионе необходимо изучить частоту выявляемого аллельного варианта в этнических группах, проживающих в нем. Подобные исследования активно проводятся в различных странах и, на наш взгляд, особенно актуальны для многонациональных государств, таких как Россия. Так, в Воронеже проведено исследование частоты аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома P-450 и гликопротеина-P в этнической группе русских [13]. Нами изучалась частота «медленных» аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* в этнических группах Чукотского АО, а именно у чукчей, эвенов и русских. Оказалось, что частота «медленных» аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* у чукчей составляет 3 и 9%, эвенов — 3 и 7% и у русских — 7,4 и 6,6%, соответственно.

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. Кроме того, применение подобного фармакогенетического теста может привести к тому, что у пациента не будет использовано высокоэффективное ЛС, которое может оказаться у него и высокоэффективным и безопасным, несмотря на результаты теста. Эта ситуация наиболее значима в случаях фармакотерапии злокачественных новообразований, ВИЧ-инфекции и других прогностически неблагоприятных заболеваний [22]. Значения PPV и NPV некоторых фармакогенетических тестов представлены в табл. 3.

Тактика применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетических тестов разработаны только для тех тестов, которые уже применяются в клинической практике (табл. 2). Экономические последствия внедрения фармакогенетических тестов в клиническую практику, в большинстве случаев рассчитаны лишь теоретически. Так, по подсчетам, сделанным в США, выявление «медленных» аллельных вариантов гена *CYP2C19* для прогнозирования антисекреторного эффекта ингибиторов протонного насоса и выбора их режима дозирования, может сохранить примерно 5000 долларов на каждые 100 протестированных пациентов из азиатских этнических групп [26]. Только для двух фармакогенетических тестов продемонстрировано, что их применение приводит к снижению затрат на лечение. Это тесты, в которых выявляются «медленные» аллельные варианты гена *CYP2C9* для прогнозирования кровотечений при применении варфарина и «медленные» аллельные варианты, а также функциональных аллелей гена *CYP2D6* для прогнозирования НЛР и эффективности трициклических антидепрессантов [30]. Так, при срав-

нении стоимости лечения варфарином с использованием выявления «медленных» аллельных вариантов гена *CYP2C9* и без него, оказалось, что данный фармакогенетический тест позволяет снизить расходы на 4700 долларов на каждые 100 пациентов, пролеченных в течение 1 года [9].

Таким образом, существование ряда пока нерешенных проблем связанных с фармакогенетикой является причиной того, что фармакогенетические тесты в клинической практике применяются крайне редко [18]. По данным *Gardiner SJ, Begg EJ.* (2005) в Австралии и Новой Зеландии за 1 год проводится не больше 1000 тестов. При этом наиболее часто используется определение аллельных вариантов генов *TPMT* (400 тестов в год) и *BCHE* (250 тестов в год), а определение «медленных» аллельных вариантов генов *CYP2D6* и *NAT2* за исследуемый год не применялись ни разу [14]. В России фармакогенетические тесты в клинической практике также редко используются. Их иногда выполняют в некоторых НИИ РАМН и крупных коммерческих медицинских центрах. Хотя, в России существует законодательная база для использования фармакогенетических тестов в практическом здравоохранении. Так в приказе Минздрава №494 от 22.10.03 «О совершенствовании деятельности врачей-клинических фармакологов» говорится о том, что в крупных ЛПУ должны быть организованы специальные лаборатории фармакогенетики в которых будут проводиться подобные исследования, результаты которых должны использовать клиницисты для персонализированного подхода к выбору ЛС и его режима дозирования [4]. Однако, в приказе нет указаний на то, какие именно фармакогенетические тесты должны быть использованы и как они должны интерпретироваться. Кроме того, не указана техническая база подобной лаборатории (примерный перечень оборудования и расходных материалов). Поэтому пока, указанный приказ носит лишь декларативный характер.

Серьезным препятствием к внедрению фармакогенетических тестов в клиническую практику является низкий уровень знаний в области клинической фармакогенетики у врачей и организаторов здравоохранения. Профессор *Felix W. Fruech*, являющийся директором Офиса геномики в клинической фармакологии и биоинформатики FDA, утверждает, что фармакогенетике уделяется недостаточное внимание как в рамках додипломного, так и последипломного образования [11]. По результатам специальной программы по изучению додипломного преподавания фармакогенетики, организованной FDA, было отмечено следующее:

- чаще всего основы фармакогенетики преподают на 2 курсе в рамках курса фармакологии;
- лишь в некоторых медицинских вузах на старших курсах имеется электив по клинической фармакогенетики;

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- приоритетным является изучение аллельных вариантов генов изоферментов цитохрома P-450 (*CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*) и аллельных вариантов, использующихся для индивидуализации фармакотерапии в онкологии (*TPMT*, *DPDG*);
- недостаточно учебников и учебных пособий по клинической фармакогенетики;
- имеется много медицинских вузов, в которых фармакогенетика вообще не преподается [11].

В качестве идеала, *Felix W. Fruech* приводит систему додипломного преподавания в Израиле, где основы фармакогенетики преподают в рамках курса фармакологии в течении 4 часов, а на старших курсах имеется электив по клинической фармакогенетики [11]. В медицинских вузах России фармакогенетике также уделяется недостаточно внимания. Так, только в одном вузе России создана кафедра фармакогенетики (РГМУ), однако на ней обучаются только студенты медико-биологического факультета. В единичных вузах имеются элективы по фармакогенетике [7]. Что касается учебной литературы, то в России издано пособие «Лекции по фармакогенетике» (под редакцией академика РАМН, профессора С.Б. Середенина), а также учебник «Клиническая фармакология» (под редакцией академика РАМН, профессора Кукеса В.Г.), в котором имеется большая глава «Клиническая фармакогенетика» [5, 6].

За последние несколько десятков лет фармакогенетика достигла серьезных успехов. Количество фармакогенетических исследований растет как снежный ком. В сети Internet даже существует постоянно обновляемый ресурс на котором собраны результаты всех проведенных фармакогенетических исследований: www.pharmgkb.org [24]. И в настоящее время уже нет никаких сомнений в том, что внедрение фармакогенетических тестов в клиническую практику, является реальным путем к персонализированной медицины и, как следствие повышение эффективности и безопасности фармакотерапии [18]. Уже разработан ряд фармакогенетических тестов, кроме того активно ведется разработка генетических микрочипов (*microarray-technology*), позволяющих выявлять одновременно целые серии мутантных аллелей, ответственных за изменение фармакологического ответа. Однако, темпы внедрения фармакогенетики в реальную клиническую практику нельзя признать стремительными. Предстоит еще решить ряд проблем, для того чтобы клиническая фармакогенетика стала прикладной наукой, а фармакогенетические тесты стали бы рутинными исследованиями в повседневной клинической практике.

Литература

1. Бочков Н.П. Генетические подходы к оценке безопасности и эффективности лекарственных средств. Клинические исследования лекарственных средств в России 2002; 2: 4-6.
2. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.: Реафарм, 2004, с. 113-120.
3. Ляхович В.В., Вашилин В.А., Гришанова А.Ю., Макарова С.И., Коваленко С.П. Фармакогенетика и современная медицина. Вестник РАМН 2004; 10: 40-45.
4. Приказ Минздрава РФ от 22 октября 2003 г. N 494 "О совершенствовании деятельности врачей - клинических фармакологов". http://www.pharmvestnik.ru/issues/0320/documents/0320_17.html
5. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М.: МИА, 2004; 303.
6. Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика. В кн. Клиническая фармакология под ред. Кукеса В.Г. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004; 154-167.
7. Сычев Д.А., Кукес В.Г. Место фармакогенетики в преподавании клинической фармакологии. В кн. Развитие образовательного в ММА им. И.М. Сеченова в связи с реализацией болонского процесса. Под ред. Литвицкого П.Ф., Денисова И.Н. Москва. 2005; 42-43.
8. Сычев Д.А., Игнатьев И.В., Раменская Г.В., Колхир С.В., Кукес В.Г. Значение полиморфизма гена MDR1, кодирующего гликопротеин-P, для индивидуализации фармакотерапии. Клиническая фармакология и терапия 2005; 1: 92-96.
9. Chou W.H., Yan F.X., de Leon J., Barnhill J., Rogers T., Cronin M. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness J Clin Psychopharmacol 2000; 20: 246-251.
10. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects. N Engl J Med. 2003; Feb; 6: 348: 6: 538-549.
11. Fruech F.W. Education in pharmacogenomics: closing the gap between possibility and reality. <http://www.fda.gov/cder/genomics/presentations.htm>.
12. Huang S.M. Effect of pharmacogenetics and drug-drug interactions on exposure-response: what needs to be done. <http://www.fda.gov/cder/genomics/presentations.htm>.
13. Gaikovich E.A., Cascorbi I., Mrozikiewicz P.M., Brockmoller J., Frotschl R., Kopke K., Gerloff T., Chernov J.N., Roots I. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. Eur J Clin Pharmacol. 2003; Aug; 59: 4: 303-312.
14. Gardiner S.J., Begg E.J. Pharmacogenetic testing for drug metabolizing enzymes: is it happening in practice? Pharmacogenet Genomics. 2005; May; 15: 5: 365-369.
15. Guidance for industry. Pharmacogenomics data submissions. FDA. March 2005.
16. Kalow W. Pharmacogenomics: historical perspective and current status. Methods Mol Biol. 2005; 311: 3-16.
17. Kewal J. Personalized Medicine. Current Opinion in Molecular Therapeutics. Basel: Current Drugs 2002; 4: 6: 548-558 <http://www.genomica.net/FARMACI/Genaissance.htm>.
18. Kirchheiner J., Fuhr U., Brockmoller J. Pharmacogenetics-based therapeutic recommendations--ready for clinical practice? Nat Rev Drug Discov 2005; Aug; 4: 8: 639-647.
19. Lindpaintner K. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. Methods Mol Med 2004; 108: 235-260.
20. McLeod H.L., Evans W.E. Pharmacogenomics: unlocking the human genome for better drug therapy. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2001; 41: 101-121.
21. Meyer U.A. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. Lancet 2000; 356: 1667-1671.
22. Pharmacogenomics/ edited by Rothstein M.A. Wiley-liss. New Jersey. 2003; 368.
23. Silber B.M. «Pharmacogenomics», Ed. Kalow W., Meyer U., Tyndale R.F. New York, NY, USA: Marcel Dekker, 2001.
24. Thorn C.F., Klein T.E., Altman R.B. PharmGKB: The Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base. Methods Mol Biol 2005; 311: 179-192.
25. Weber W.W. Pharmacogenetics. Oxford: Oxford University Press, 1997.
26. Wedlund P.J. The CYP2C19 enzyme polymorphism. Pharmacology 2000; 61: 174-183.
27. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. N Engl J Med 2003; 348: 529-537.
28. Wuntke H., Rau T., Heide R., Bergmann K., Bohm M., Weil J., Werner D., Eschenhagen T. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. Clin Pharmacol Ther 2002; Oct; 72: 4: 429-437.
29. Xie H.G., Prasad H.C., Kim R.B., Stein C.M. CYP2C9 allelic variants: ethnic distribution and functional significance Adv Drug Deliv Rev 2002; 54: 1257-1270.
30. You J.H., Chan F.W., Wong R.S., Cheng G. The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenetics-oriented management of warfarin therapy - a decision analysis. Thromb Haemost. 2004; Sep; 92: 3: 590-597.