

Санкт-Петербургский научно-исследовательский
психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

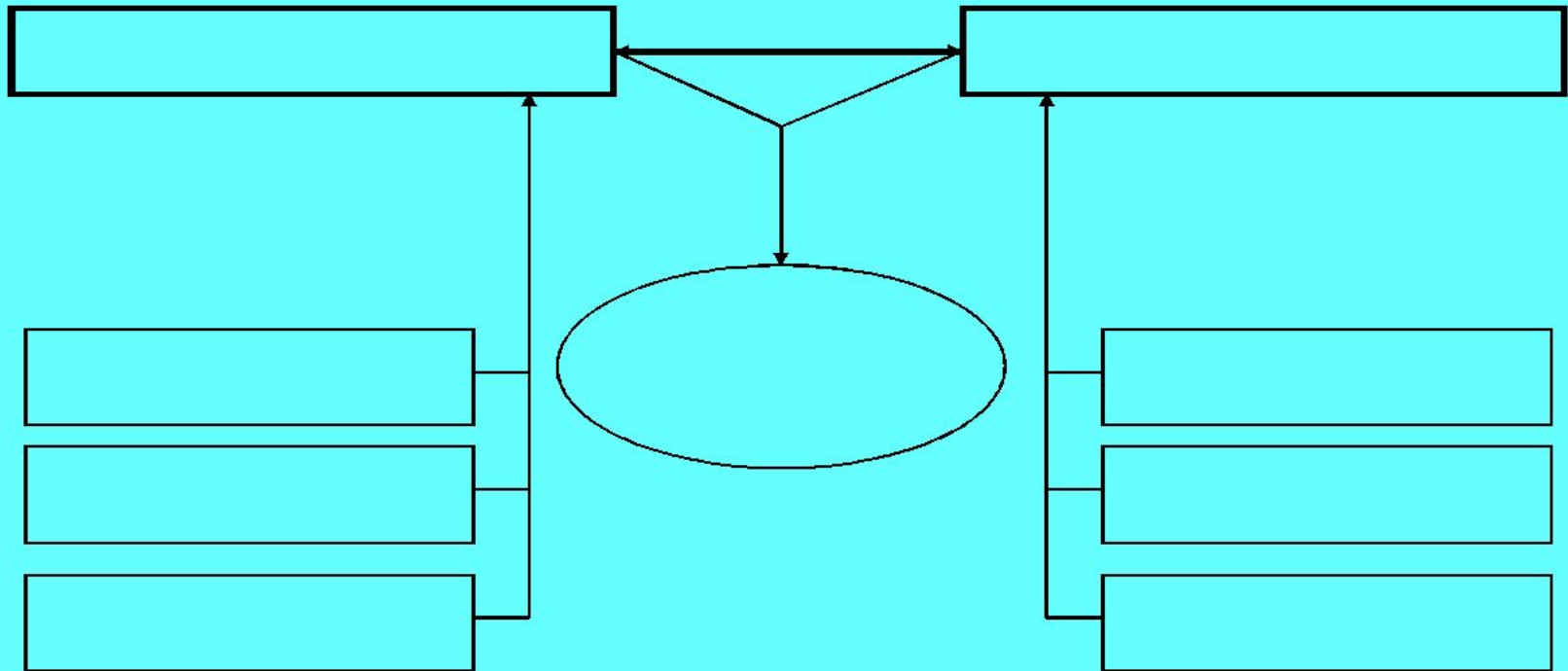
Перспективы внедрения фармакогенетических подходов в клиническую практику

д-р мед. наук Насырова Регина Фаритовна,

Санкт-Петербург
28 октября 2014

Взаимодействие клинической и биологической психиатрии

Клиническая психиатрия
Биологическая психиатрия



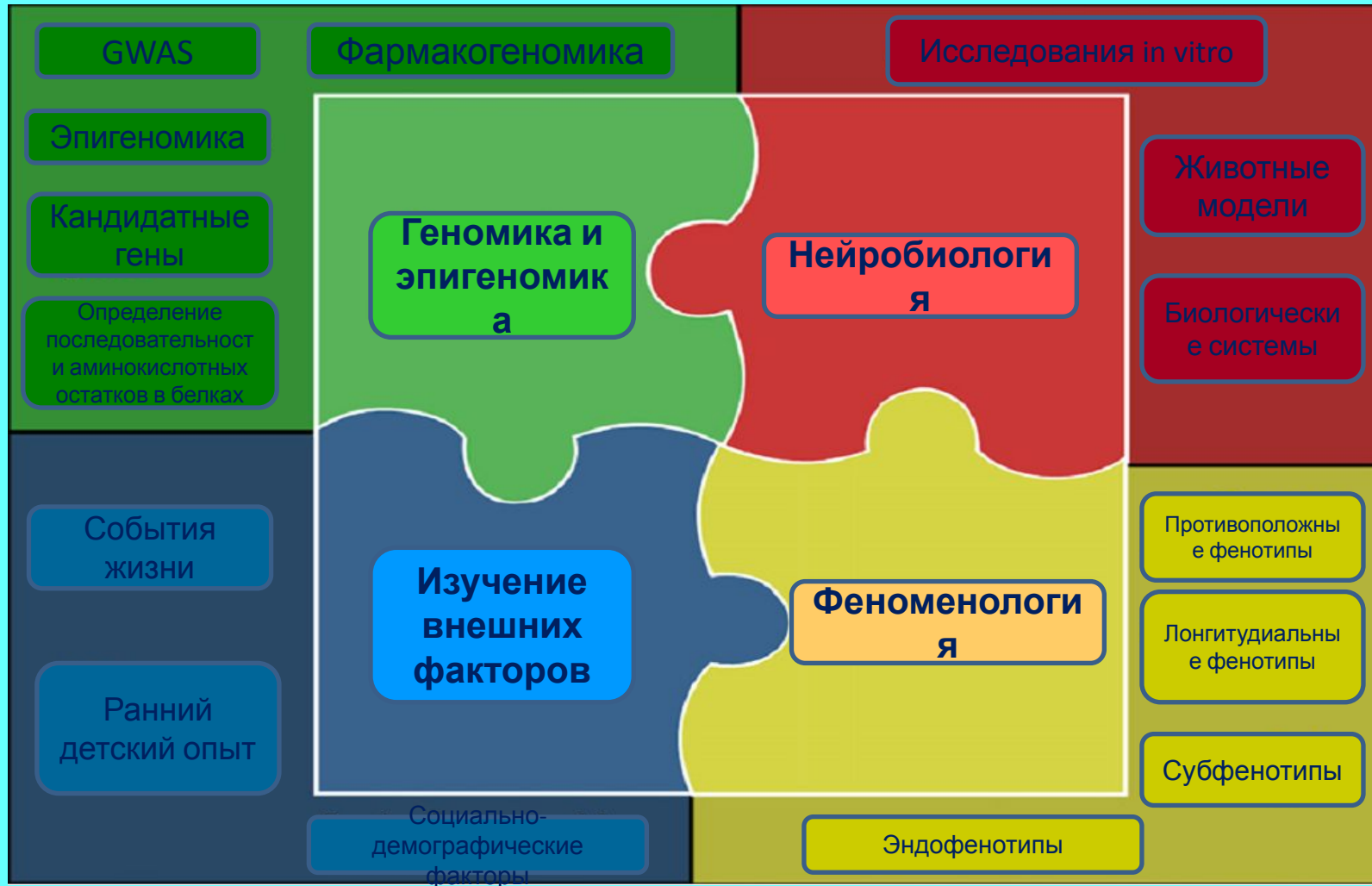
Ю.А. Александровский,
2008

Оказание психиатрической помощи



[John S. March, 2011]

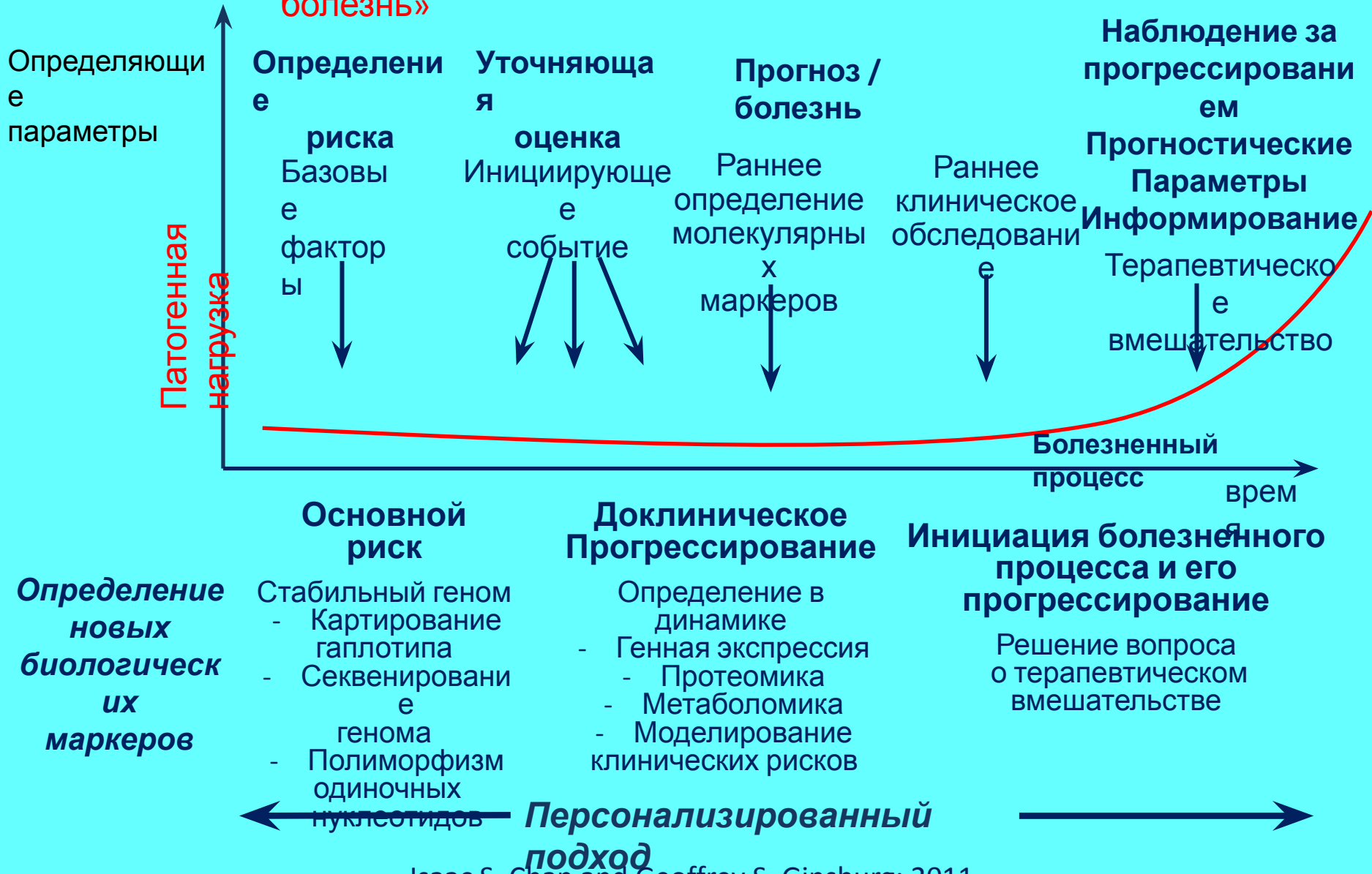
Направления биологических исследований психических расстройств



Методы выявления биомаркеров в психиатрии

Методы нейровизуализации	Компьютерная томография Оценка регионального мозгового кровотока Магнитно-резонансная томография Позитронная эмиссионная томография Однофотонная эмиссионная компьютерная томография Магнитно-резонансная спектроскопия Магнитоэнцефалография
Морфология клетки	Флуорисцентная микроскопия Конфокальная визуализация в срезах мозга
Электрофизиологические маркеры	Электроэнцефалография Пупилометрия Саккадированное движение глаз
Лабораторные маркеры	Концентрация катехоламинов, гормонов, ферментов, лекарств и продуктов их метаболизма (в плазме, моче, спинномозговой жидкости, ткани, слюне и волосах)
Психоиммунологические маркеры	Иммуноглобулины, лимфоцитарные реакции, лимфокины, цитокины, интерлейкины, интерфероны, вирусная серология, антикардиолипидные антитела
Нейроэндокринные маркеры	Дексаметазоновый тест, тест стимуляции тиреотропин-релизинг-гормоном, соматотропным гормоном, тесты с нагрузкой
Стресс-индуцированные пробы	Определение инфузии лактата, углекислого газа, холецистокинина
Генетические маркеры	Банк ДНК, генотипирование, полиморфизм длин рестрикционных фрагментов
Протеомная идентификация	Магнитный резонанс, фракции и субфракции липотропных белков, масс-спектрометрия с лазерной ионизацией и десорбцией с использованием матрицы

Роль информации о геноме в континууме «здоровье-болезнь»



Под **терапевтической резистентностью** подразумевается отсутствие ожидаемого (прогнозируемого) лечебного эффекта при применении адекватной психофармакотерапии. [С.Н. Мосолов 2002]

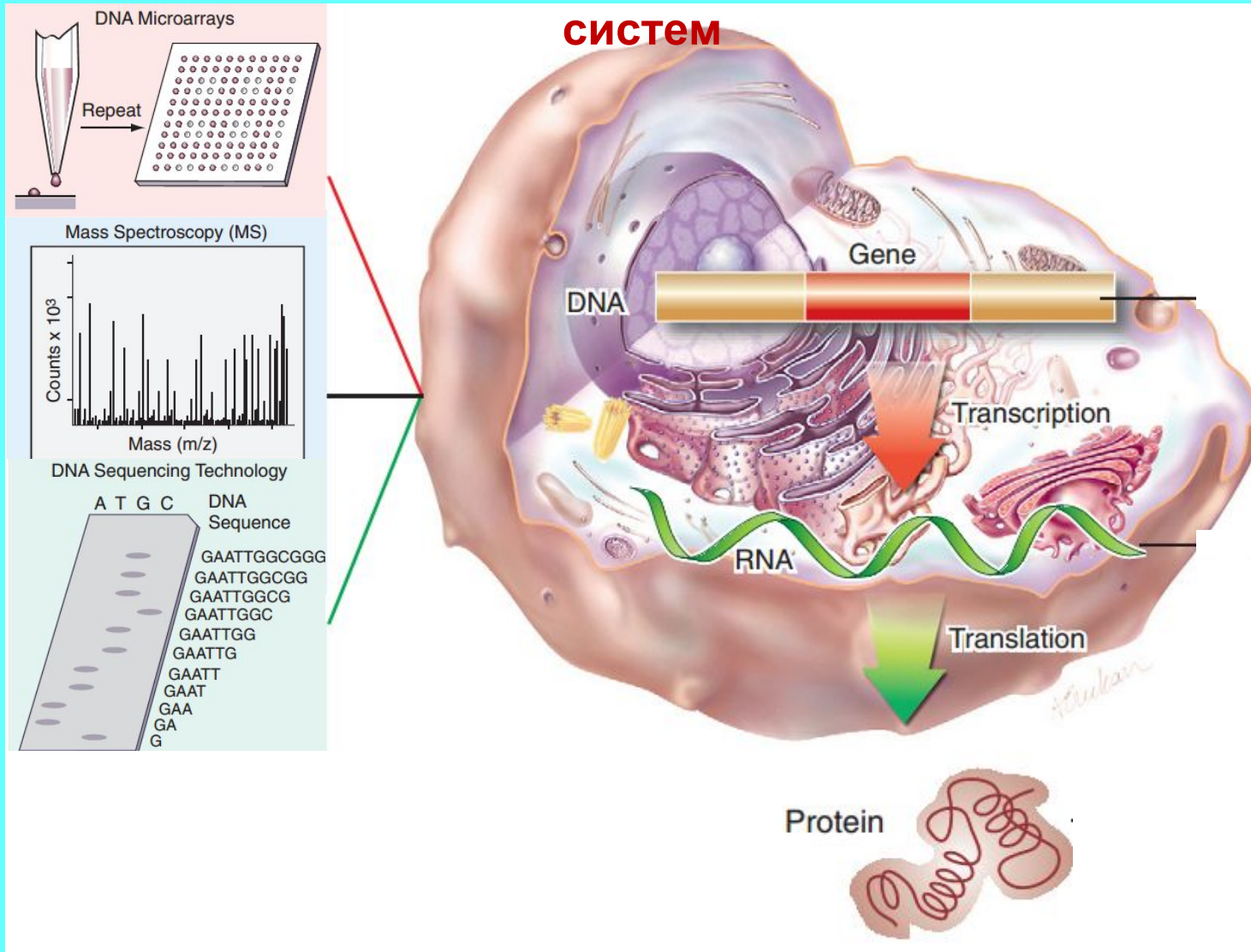
Под **ожидаемым** (прогнозируемым) эффектом понимают максимально возможный в современных условиях уровень эффективности, характерный для определенной диагностической категории или ведущего синдрома [С.Н. Мосолов 2002]

Несмотря на появление новых антипсихотических препаратов, разработку методик преодоления терапевтической резистентности, **количество психически больных, не реагирующих на медикаментозную терапию, остается постоянным и составляет от 5 до 60%(в среднем около 30%)** . [Мосолов С. Н., 2002; Kane J., 1988; Conley R., 1997].

Понятие терапевтической резистентности подразумевает незначительное снижения тяжести продуктивных психопатологических расстройств или полное отсутствия положительной динамики в состоянии пациента после последовательного лечения двумя и более антипсихотиками различных фармакологических групп **в течение 6—8 недель** в средних терапевтических или максимально допустимых дозировках. [American Psychiatric Association 2004]

Основные технологии, обеспечивающие быстрый анализ биологических

СИСТЕМ



Rx + 😞 😊

Rx + 😞 😞

Rx + 😞 ☠️

= ????

Генетические факторы определяют 50% неблагоприятных ответов человека на лекарства, которые регистрируют

КЛИНИЦИСТЫ

Rx

+



Rx

+



Rx

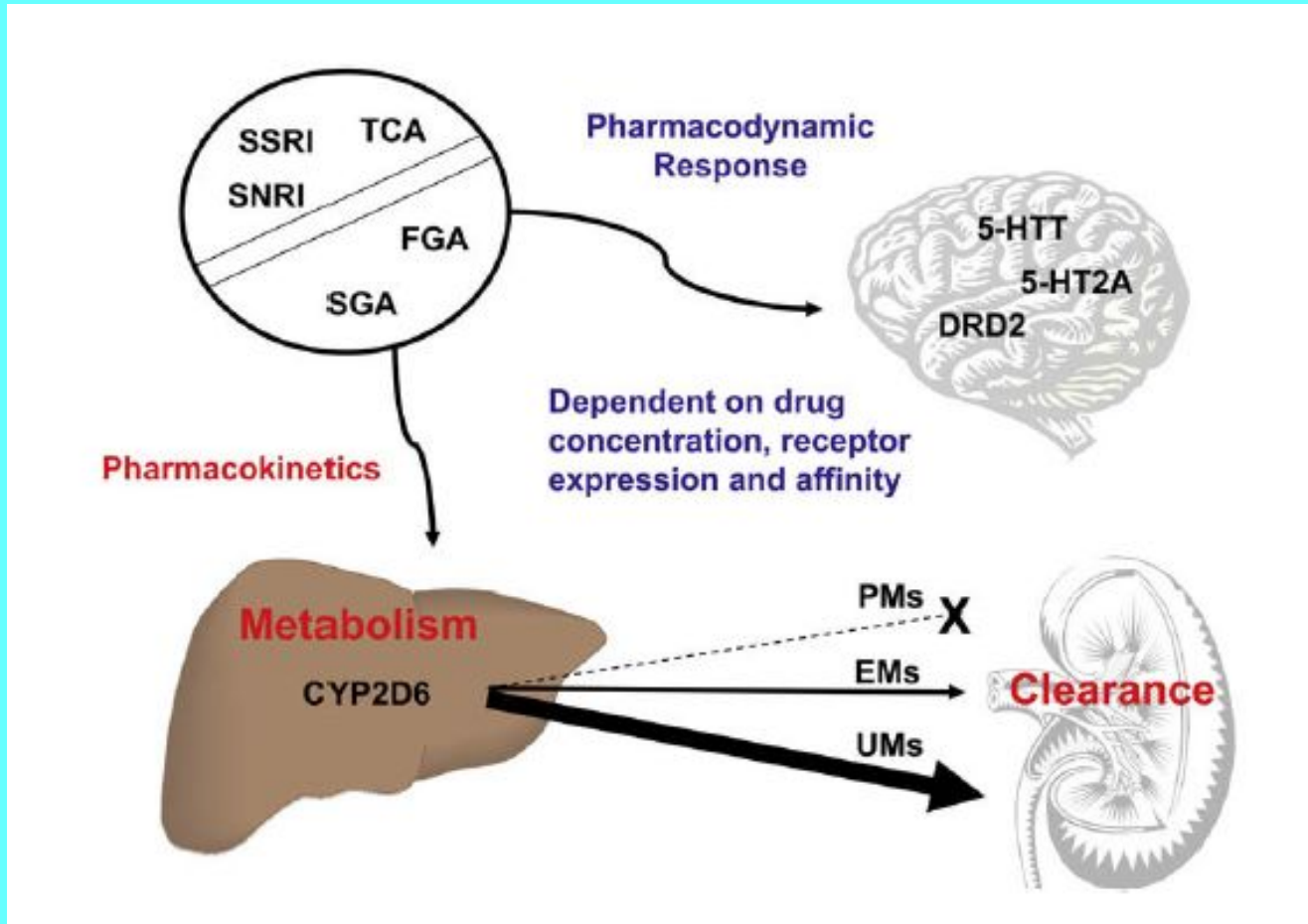
+

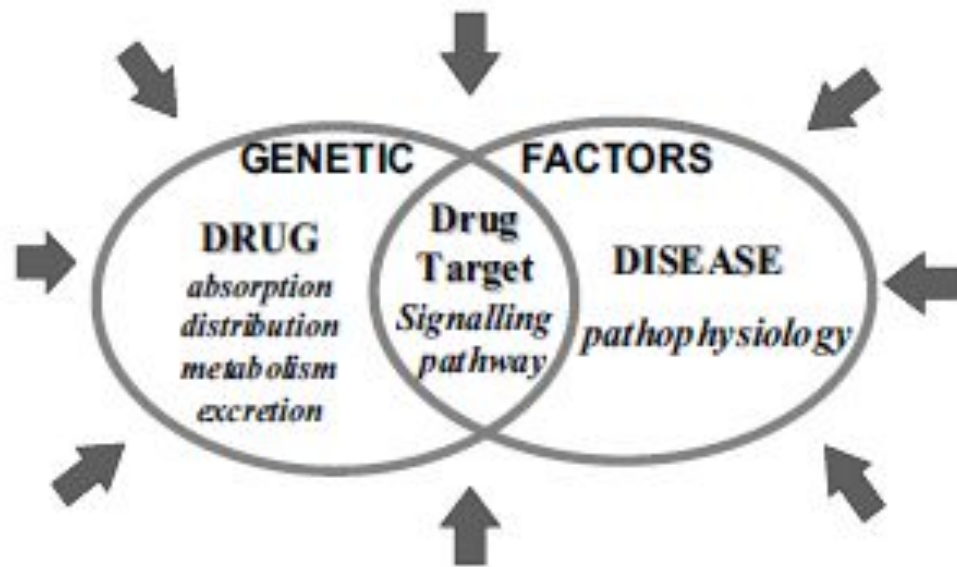


=

Основные технологии, обеспечивающие быстрый анализ биологических систем

- DNA microarrays (ДНК-чипы)
- Mass Spectroscopy (масс-спектроскопия)
- DNA Sequencing Technology (технология ДНК секвенирования)





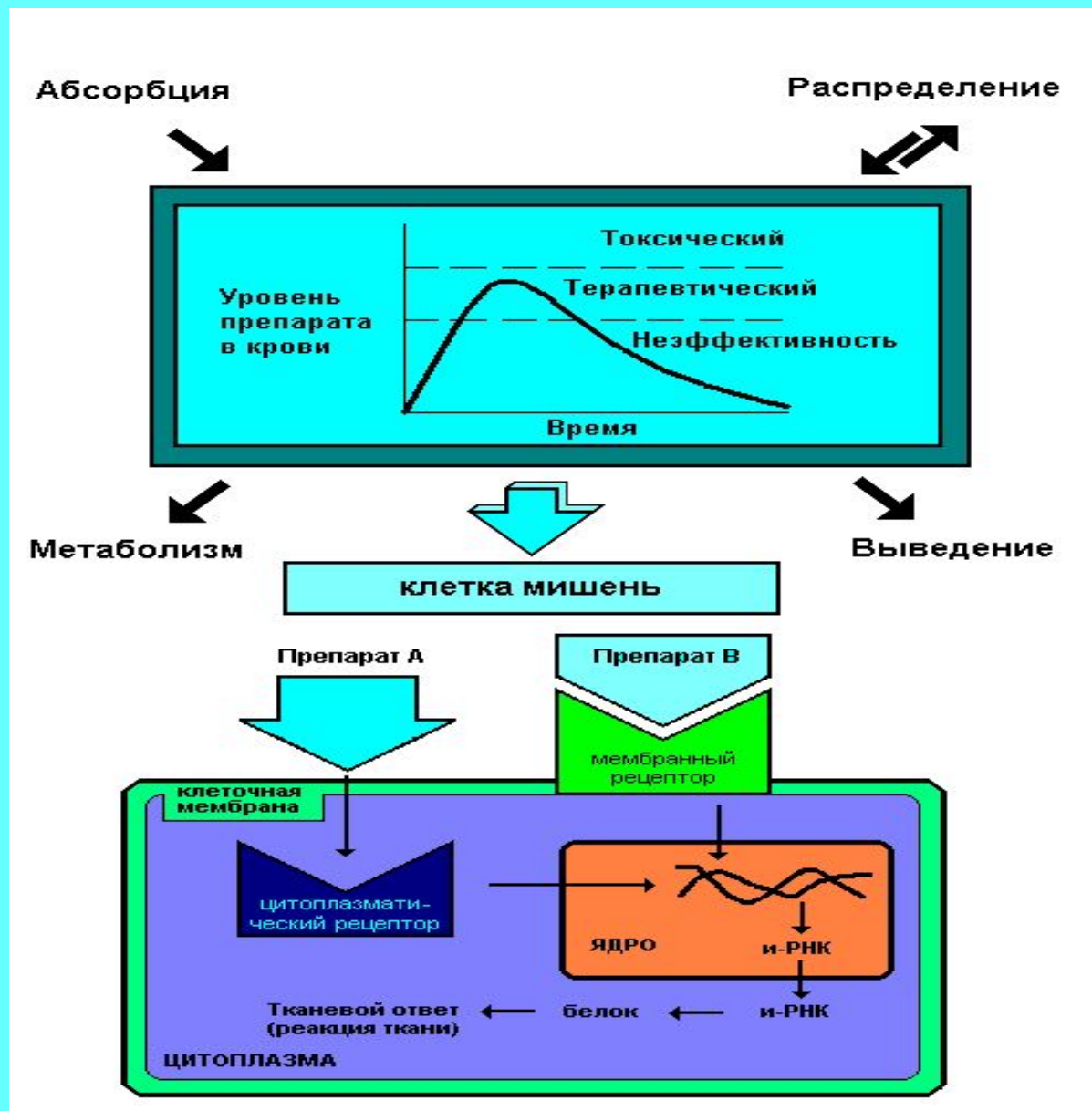
ENVIRONMENTAL FACTORS
gender, age, alcohol, weight, diet, smoking, drugs, chemical exposures,
medical practice

Фармакогенетика

- изучает влияние наследственности на эффекты лекарственных средств

Экогенетика рассматривает роль генетических факторов в формировании реакций на средовые воздействия

Взаимодействие лекарств с организмом



Исторические предпосылки фармакогенетики

Первые упоминания о роли наследственности в эффектах экзогенных соединений:

Работы французского исследователя **Lucien Guenot** и английских ученых **Archibald Garrod** и **William Bateson**, высказавших в 80-х годах 19 века предположение о роли наследственности в процессах химических превращений в организме

Archibald Garrod

- Доказал роль ферментов в детоксикации чужеродных соединений, включая пищевые продукты и лекарства
- Установил индивидуальные различия в активности ферментов
- Доказал, что на индивидуальную токсичность вещества влияет степень его биотрансформации
- Впервые сформулировал идею, что исходно нетоксичные вещества могут образовывать токсичные метаболиты.
- В 1914 г сделал доклад в Британской медицинской ассоциации, посвященный детоксицирующим ферментам

Williams

- выявил основные пути биотрансформации ксенобиотиков микросомальными ферментами печени и разделил эти процессы на две фазы: 1- окисление, восстановление, гидролиз, 2- процессы конъюгации.

Blakeslee

- в 20-30-х годах на экспериментальной станции Carnegie изучал способность индивидуумов определять запах розовой и красной вербены
- установил, что $2/3$ обследованных могли чувствовать запах розового, но не красного растения, а остальные – наоборот.

Фох

- в лаборатории Du Pont, наблюдал феномен «вкусовой слепоты».
- обнаружил, что 3/5 обследованных, пробовавших параэтоксифенил-мочевину, находят ее исключительно горькой, тогда как остальные безвкусной.

Snyder

- установил, что «вкусовая слепота» имеет **аутосомно-рецессивное** менделевское наследование

Первые фармакогенетические феномены

- **1 - Werner Kalow**

Установил различия в активности фермента **бутирилхолинэстеразы** (псевдохоллинэстеразы), приводящие к интоксикации местным анестетиком **прокаином** и миорелаксантом **сукцинилхолином**

Werner Kalow

- установил, что у больных с осложнениями фермент синтезируется в нормальном количестве, однако его аффинность к субстрату значительно снижена.
- это может быть обусловлено только нарушениями в структуре фермента вследствие мутации.
- впервые установлена связь между побочным действием лекарства и генетическим дефектом метаболизирующего его фермента.

2 - Alf Alving

- и его группа проводили апробацию противомаларийного препарата **примахин** на солдатах американской армии.
- Было обнаружено, что примахин вызывает гемолиз у некоторых мужчин африканского происхождения
- Установлена связь с недостаточностью эритроцитарной **глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы**.

A.Motulsky “Drug Reactions, Enzymes and Biochemical Genetics”, 1957

В 1957 г Vogel предложил термин
«фармакогенетика»

W.Kalow «Pharmacogenetics: Heredity and response to Drugs” , 1962
“Pharmacogenetics of Drug Metabolism”, 1991

Первая международная конференция по фармакогенетике в 1967 г
(Нью-Йорк)

Задачи фармакогенетики

- раскрывать фармакодинамические и фармакокинетические механизмы, формирующие неодинаковую чувствительность,
- на их основе определять типизирующие признаки, маркеры, которые являются предикторами или прогностическими параметрами фармакологического эффекта у данного индивидуума.

Задачи фармакогенетики

- выбор препарата для типирования, с использованием которого индивидуума можно было бы отнести к тому или иному фенотипу метаболизма.
- популяционные исследования, выявляющие расовые, этнические, географические различия в реакциях на лекарства.

Задачи фармакогенетики

- паспортизация населения по фенотипам как воспринимающих, так и метаболизирующих систем, аналогично тому, что делается для групп крови.

- В США от неправильного применения лекарств умирают в год **до 100 000 человек**, что занимает 6-е место среди причин смертности.

Examples of poor or nonresponders (efficacy) following drug therapy

Disease	Drug class	Poor/non-responders (%)	References
Asthma	Beta-2 adrenergic agonist, 5-LO, LTD4	40–75	11,12
Cancer (breast, lung, brain)	Various	70–100	13–15
Depression	SSRIs, tricyclics, MAOs	20–40	16–19
Diabetes	Sulfonylureas, biguanides, glitazones	50–75	20–21
Duodenal ulcer	H ₂ antagonists, proton pump inhibitors	20–70	22
Hyperlipidemia	HMGCoA reductase, resins, niacin	30–75	23,24
Hypertension	Thiazide diuretics, beta-blockers, ACE inhibitors, all antagonists	10–70	25,26
Migraine	Triptans, NSAIDs, ergots	30–60	27
Osteo/rheumatoid arthritis	NSAID, COX-2, anti-metabolites	20–50	28,29
Schizophrenia	Tricyclic dibenzodiazepines, benzisoxazoles, butyrophenones	25–75	16,30,31

Ферменты, участвующие в метаболизме лекарств и имеющие генетические вариации

	Межэтнические различия	ЭСТЕРАЗЫ
1	+	Бутирилхолинэстераза
2	+	Параоксоназа/арилэстераза
		ТРАНСФЕРАЗЫ
3	+	Н-ацетилтрансфераза (NAT1)
4	+	Н-ацетилтрансфераза (NAT2)
5	+	Катехол-О-метилтрансфераза
6	0	Гистамин метилтрансфераза
7	0	Тиол метилтрансфераза
8	+	Тиопурин метилтрансфераза
9	+	Сульфотрансфераза
10	+	Глутатион-S-трансфераза (GSTM1)

Ферменты, участвующие в метаболизме лекарств и имеющие генетические вариации

11	+	Глутатион-S-трансфераза (GSTT1)
12	0	Глутатион-S-трансфераза (GSTM3)
13	0	Глутатион-S-трансфераза (GSTP1)
14	+	Глюкуроносультрансфераза (UGT1A1)
15	0	Глюкуроносультрансфераза (UGT2B4)
16	0	Глюкуроносультрансфераза (UGT2B7)
17	0	Глюкуроносультрансфераза (UGT2B15)
18	+	Амобарбитал-глюкозилтрансфераза
		РЕДУКТАЗЫ
19	+	NAD (P) H:хиноин оксиредуктаза
20	+	Глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа
21	0	Эпоксид гидролаза , микросомальная
		ОКСИДАЗЫ
22	+	Алкоголь дегидрогеназа, класс 1, ADH2 (β)
23	+	Алкоголь дегидрогеназа, класс 1, ADH3 (Г)
24	+	Альдегид дегидрогеназа, митохондриальная

25	0	Моноаминоксидаза А
26	0	Моноаминоксидаза В
27	+	Каталаза
28	+	Супероксиддисмутаза
29	+	Триметиламин N-оксидаза
30	+	Дигидропиримидин дегидрогеназа
		ЦИТОХРОМЫ P450
31	+	CYP1A1
32	+	CYP1A2
33	+	CYP2A6
34	0	CYP2B6
35	0	CYP2C8
36	0	CYP2C9
37	+	CYP2C18
38	+	CYP2C19
39	+	CYP2D6
40	0	CYP2T1
41	+	CYP3A4
42	+	CYP3A5

Положения экспериментальной фармакогенетики (1982 г)

- Наличие значительного числа инбредных линий лабораторных животных позволяет имитировать индивидуальные различия в действии лекарств, наблюдаемые у человека. При отсутствии таких линий регистрация различий в гетерозиготных популяциях позволяет начать селекционную работу.

Положения экспериментальной фармакогенетики (1982 г)

- Возможность регистрации гомологии различий в эффектах лекарств у животных и человека определяется применением комплексов фармакологических методов, которые обладают 90% предикторной значимости при доклинической оценке вновь создаваемых лекарств.

Положения экспериментальной фармакогенетики (1982 г)

- Выявление межлинейных различий в действии лекарства дает основания для построения рабочей гипотезы о фармакодинамических и фармакокинетических механизмах, специфичных для генотипа и определяющих установленные типы эффекта, поскольку основные биохимические процессы, их опосредующие, могут быть также изучены на использованных линиях.

Положения экспериментальной фармакогенетики (1982 г)

- Дает возможность получить F1 гибриды. Оценка характера эффекта у F1 поколения и фенотипа опосредующих

его механизмов ведет к уточнению гипотезы о наследственной специфике и параметрах фармакодинамических и фармакокинетических процессов, которые определяют тип эффекта и могут быть отобраны для предикции.

Положения экспериментальной фармакогенетики (1982 г)

- Если отобранные параметры нельзя определить у человека, то следует искать соответствующие коррелирующие показатели в доступных биологических субстратах, либо инструментально измеряемые.

Положения экспериментальной фармакогенетики (1982 г)

- Установленные маркеры должны быть испытаны у человека в качестве предикторов индивидуальных реакций на лекарство, в результате чего рабочая гипотеза может быть подтверждена, либо отвергнута.

Фармакогенетика и фармакогеномика

- 1. Методы фенотипирования, применявшиеся фармакогенетикой, будут дополняться генотипированием. Фенотипирование останется необходимым для понимания медицинского значения обнаруженных в ДНК различий.
- 2. Анализ генома в целом, а не продуктов отдельных генов, позволит ближе подойти к выяснению наследственных основ мультифакториально контролируемых заболеваний. Эти данные могут характеризовать новые мишени фармакологического воздействия, будь то гены или белки, вовлеченные в патологические процессы.

Фармакогенетика и фармакогеномика

- 3. Фармакогенетика основной целью имеет обеспечение безопасности применения лекарств.
- Фармакогеномика, сохраняя эту задачу, определяет возможность создания новых лекарств и совершенствование фармакотерапии.

Цели фармакогенетики:

прогресс в понимании природы ряда заболеваний и лекарственных эффектов;

- выявление вклада полиморфизмов в восприимчивость к терапии;
- обязательное создание персонализированных методов фармакотерапии с высокой эффективностью и отсутствием токсичности,

Геномика

- Функциональная геномика - подход к глобальному изучению мРНК и белковых продуктов, экспрессирующихся геном, с выявлением их корреляций со специфическими признаками болезни или нарушенных функций (Witzmann)

Развитие геномики

- Задача **протеомики** - оценка вклада различий в продуктах генов в формирование патологии.
- Информация протеомики колоссальна по объему, в связи с чем развивается новая наука – **биоинформатика**.

Выборочные медицинские и социальные аспекты проекта "Геном человека" (по F.Collins)

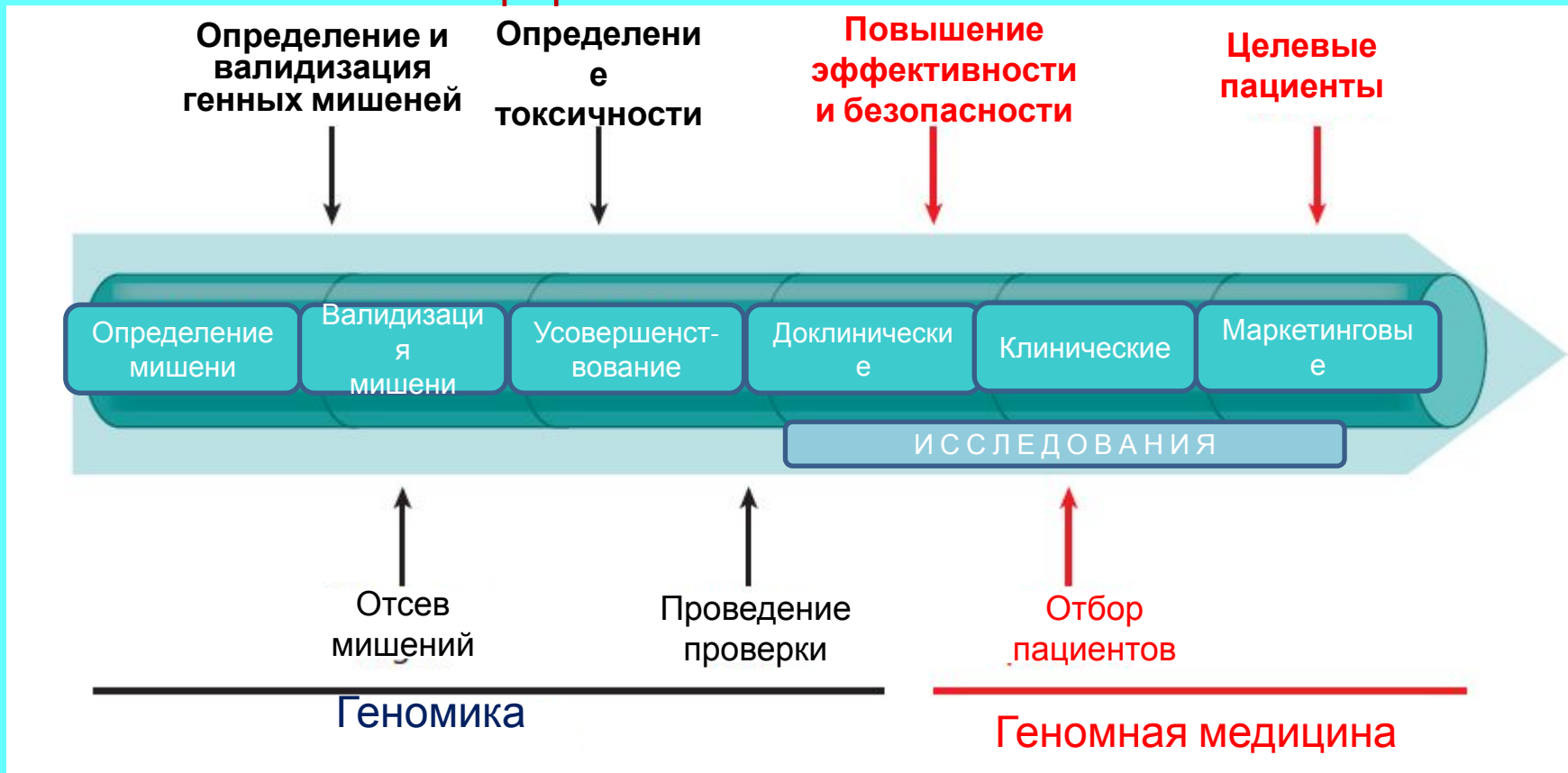
Декада	Предполагаемые достижения
2010	Генная диагностика и патогенетические средства лечения станут доступными примерно для 25 болезней
	Среди лекарств будут превалировать малые молекулы, некоторые из них биопроисхождения, включая антисмысловые последовательности нуклеотидов для генной терапии.
	Фармакогеномные принципы диагностики и терапии будут использоваться для нескольких лекарств
	Медико-генетические подходы будут использоваться на этапе первичной медицинской помощи
	В США будут приняты законы, предупреждающие дискриминацию и вмешательство в частную жизнь по генетическим признакам

2020	На рынке появятся созданные на принципах фармакогеномики средства лечения диабета, гипертонии и других хронических заболеваний
	Диагностическое и фармакотерапевтическое использование принципов фармакогеномики будет стандартным для многих лекарств
	Изменится диагностика и появятся новые методы лечения психических заболеваний, изменится их социальная оценка
	Появятся безопасные методы генной терапии половых клеток, основанные на гомологичных рекомбинациях
2030	Составлен полный каталог генов, контролирующих старение человека. Выйдут на клинические испытания средства продления жизни.
	Полная компьютерная модель человеческой клетки заменит многие лабораторные исследования
	Полный анализ генома индивидуума станет рутинным исследованием стоимостью менее 1000\$
	Значительные антитехнологические движения активизируются в США и по всему миру

2040	Основанное на ясном понимании генома здравоохранение станет нормой. Предрасположенность к болезням может быть определена на самых ранних стадиях (автор ставит знак вопроса, определяя этот этап. Здесь, очевидно, возможны морально-этические проблемы)
	Станет доступной и в основном эффективной предупредительная терапия
	Молекулярные исследования позволят раннюю диагностику болезней
	Генная терапия и воздействующие на ген лекарства будут использоваться для большинства заболеваний
	Средняя продолжительность жизни достигнет 90 лет, резко изменяя предшествующие социально-экономические устои
	Неравенство в мире будет оставаться, обуславливая международную напряженность
	Возникнут серьезные дискуссии о возможности человека вмешиваться в собственную эволюцию

Процесс от изучения биологических маркеров до маркетинга препаратов и

фармакогенетических тестов



Лечебное направление персонализированной
медицины представлено клинической
фармакогенетикой, которая занимается изучением
влиянием генетических особенностей человека на
фармакологические эффекты лекарственных
средств.

В настоящее время, когда говорят о
персонализированной медицине, чаще всего
понимают именно фармакогенетический подход к
применению лекарственных средств.

Фармакогенетика (термин впервые предложен в 1959 г. Friedrich Vogel) изучает индивидуальные особенности метаболизма и распределения ЛС в организме, определяемые на генетическом уровне, которые задают биологический базис индивидуальной чувствительности к фармакологической терапии. Основная задача фармакогенетики - изучение индивидуальной вариабельности ответа на введение ЛС и предсказание особенностей индивидуального ответа.

В зависимости от скорости метаболизма ЛС в популяции населения выделяют следующие группы:

«распространенные» (активные) метаболизаторы (extensive metabolism);

«медленные» метаболизаторы (poor metabolism);

«сверхактивные" или "быстрые" метаболизаторы (ultraextensive metabolism).

Быстрый метаболизм по CYP2D6 связан с удвоением гена

- У «быстрых метаболизаторов» по CYP2D6 при применении субстратов этого изофермента в средних дозах отмечается снижение эффективности проводимой фармакотерапии

Распространенность аллельных вариантов гена *CYP2C9*

***CYP2C9**2
C430T**

11,3%

10,0%

2,9%

0,0%



***CYP2C9**3
A1075C**

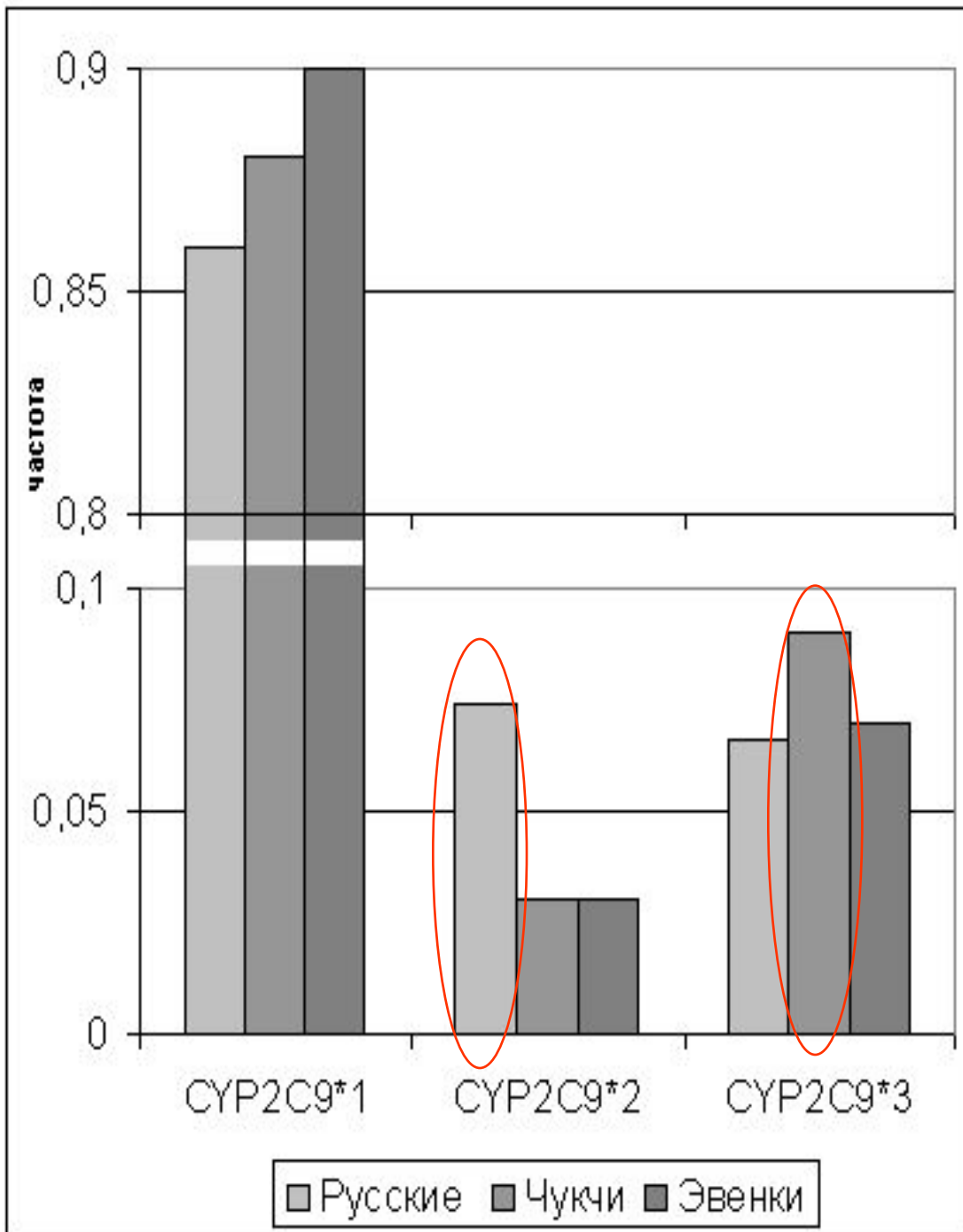
8,3%

7,9%

0,8%

2,1%

Частоты аллельных вариантов гена *CYP2C9* в Чукотском АО



г. Анадырь, сентябрь 2005

Кукес В.Г., Сычев Д.А., Коман И.Э
Игнатъев И.В., 2005

Распространенность «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6



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.
- Применение подобного фармакогенетического теста может привести к тому, что у пациента не будет использовано высокоэффективное ЛС, которое может оказаться у него и высоко эффективным и безопасным, несмотря на результаты теста.
- Эта ситуация наиболее значима в случаях фармакотерапии злокачественных новообразований, ВИЧ-инфекции и других прогностически неблагоприятных заболеваниях

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



Парадигмой современной фармакогенетики стало положение о том, что основной формой наследственного различия между людьми является так называемый однонуклеотидный полиморфизм (SNP — single nucleotide polymorphism)

Генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ



- Всасывание
- Распределение
- Биотрансформация
- Выведение

ФАРМАКОКИНЕТИКА

+

- «Мишени» ЛС
- Патогенетические пути заболеваний

ФАРМАКОДИНАМИКА

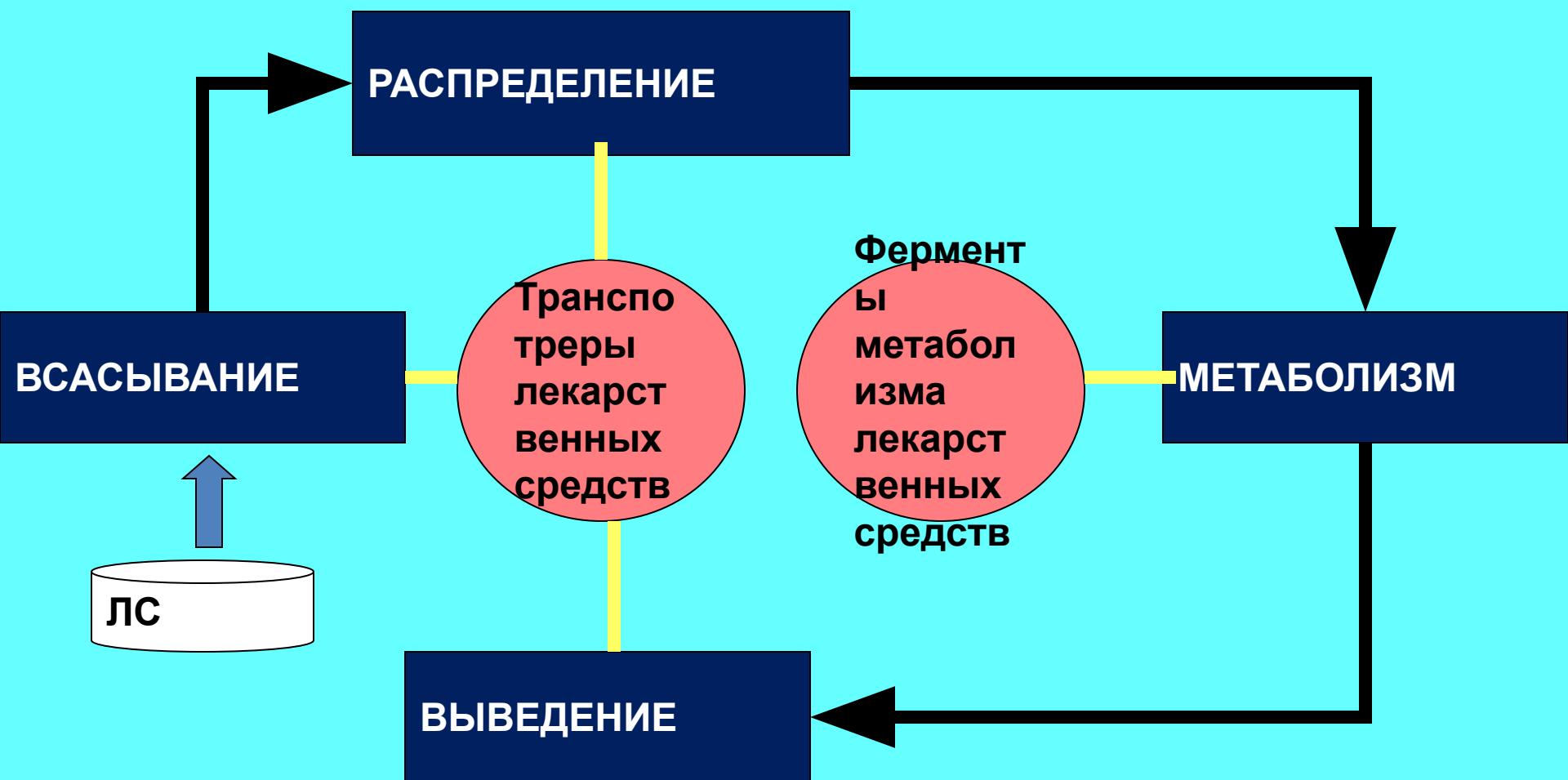


ОТВЕТ НА ЛС

- Ферменты биотрансформации ЛС
- Транспортеры ЛС

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

Точки приложения фармакокинетического взаимодействия



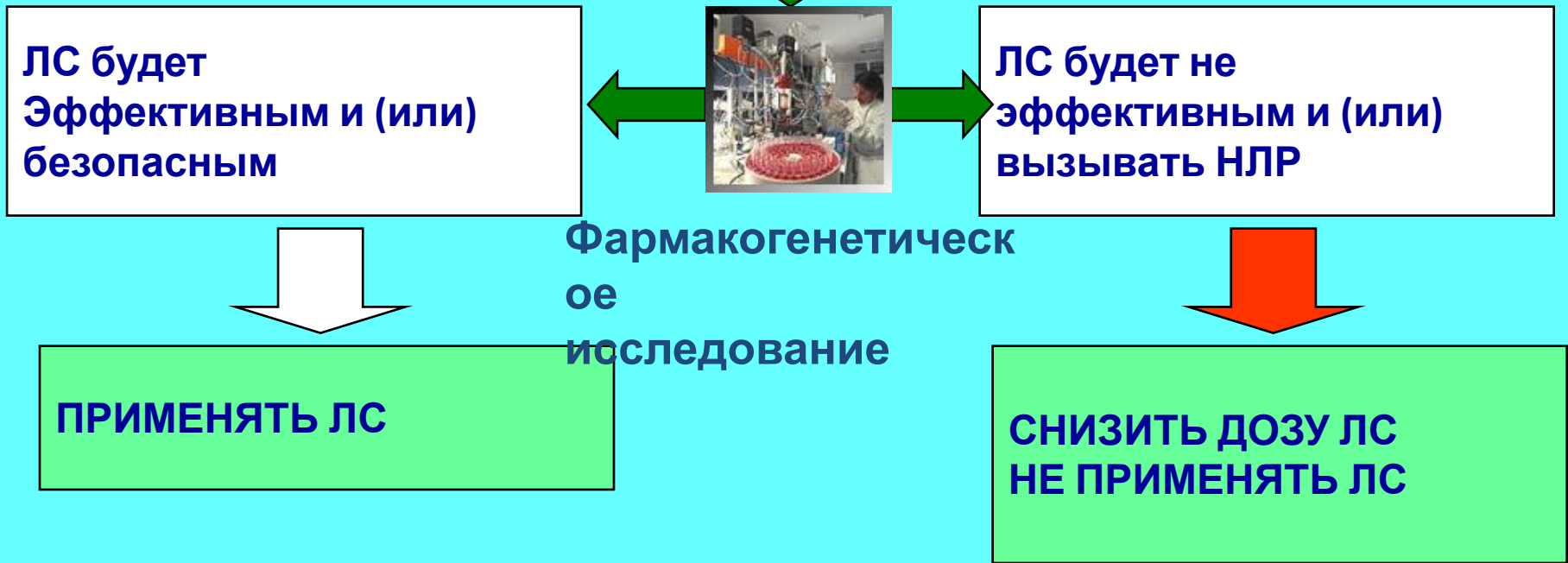
Клиническое значение фармакогенетики

- Выявление генетических особенностей позволяет индивидуализированно подойти к выбору ЛС и его режима дозирования, что позволяет повысить эффективность и безопасность фармакотерапии и является экономически оправданным

Выявление генетических особенностей позволяет отбирать пациентов для КИ ЛС (в т.ч. и биоэквивалентности), что позволяет повысить безопасность участников КИ и позволяет получить «лучшие» результаты



В. Маковский «На приеме у врача»

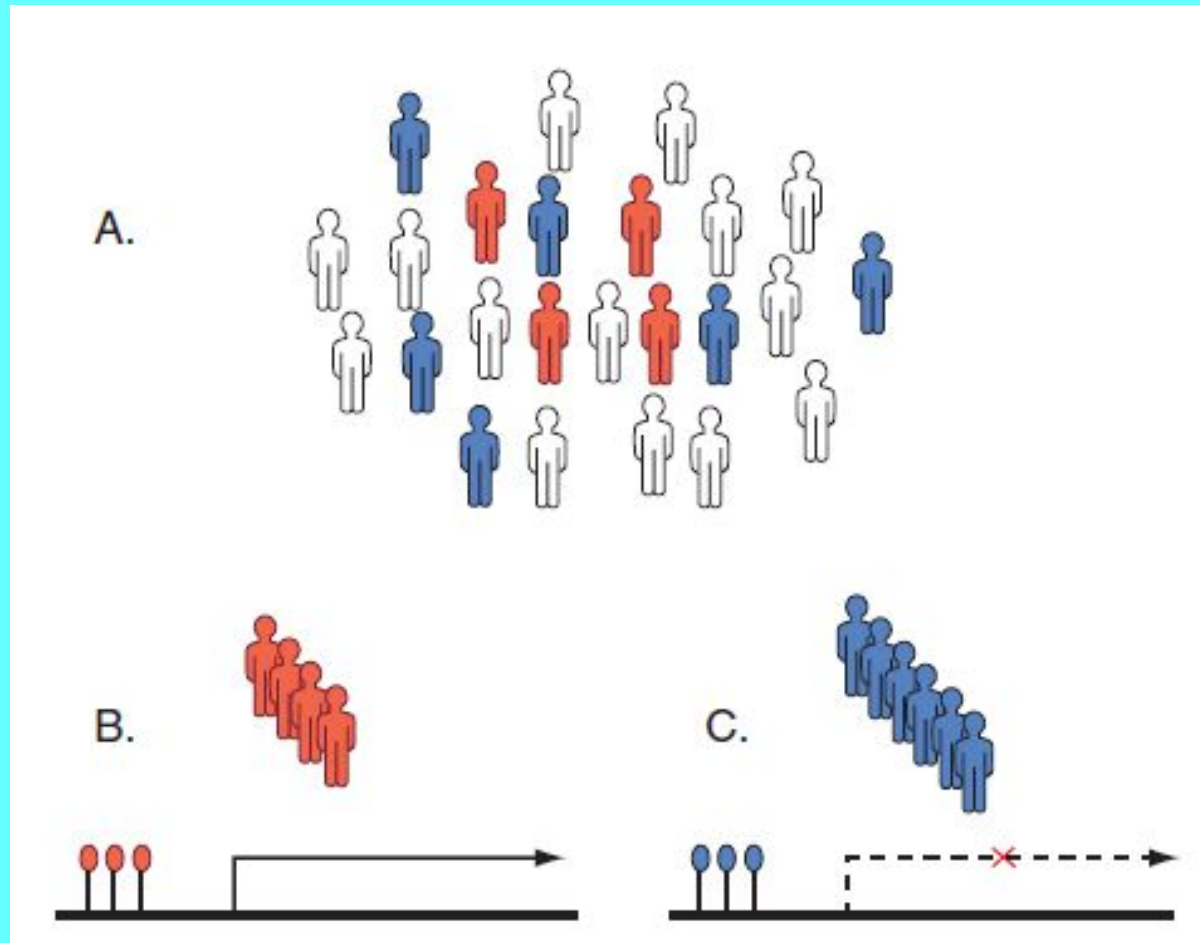


Типы наследования мутантных, аллелей, определяющих измененный фармакологический ответ

- Аутосомно-рецессивный тип
- Аутосомно-доминантный тип
- Сцепленный с полом



Фармакогенетика. Различия в ответе на лекарственную терапию



А – общая популяция; В – респондеры; С – нон-респондеры

Согласно требованиям ВОЗ (2005) при внедрении фармакогенетического теста в клиническую практику необходимо придерживаться следующих требований:

- должна быть **выраженная ассоциация** между выявляемым аллелем гена и неблагоприятным фармакологическим ответом (развитие НЛР или недостаточная эффективность);
- выявляемый (как правило минорный) аллель должен встречаться в популяции **с частотой не менее 1%**;
- фармакогенетический тест должен обладать **высокой чувствительностью**, специфичностью, предсказательной ценностью положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов;
- должен быть хорошо **разработан алгоритм применения ЛС** в зависимости от результатов фармакогенетического теста: выбор ЛС, его режима дозирования, «агрессивная» тактика ведения пациента.
- должны быть **доказаны преимущества применения ЛС** с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом: повышение эффективности, безопасности фармакотерапии, а также экономическая рентабельность (Сычев Д.А. и соавт., 2013).

Фармакогенетические исследования в психиатрии особенно необходимы в следующих клинических ситуациях:

- при длительном применении ЛС,
- при применении ЛС с узкой терапевтической широтой,
- при применении ЛС с большим спектром и выраженностью
нежелательных лекарственных реакций,
- у пациентов из групп риска развития нежелательных
лекарственных реакций,
- при условии, если ЛС может вызвать
прогностически неблагоприятное осложнение

[Munrol J. et al., 2012]

Необходимые предпосылки внедрения фармакогенетических подходов:

- повышения компетентности врачей в области практического использования фармакогенетического тестирования;
- учет встречаемости полиморфизмов у населения конкретного региона;
- различия в частотах полиморфизмов генов у разных этносов должны учитываться при составлении региональных формуляров лекарственных средств (Этические проблемы!!!);
- достаточное количество лабораторий, которые могут обеспечить тестирование соответствующих фармакогенетических вариантов (стандартизация);
- необходимость инициатив для обеспечения развития и внедрения фармакогенетических подходов в клиническую практику;
- клинические исследования, обеспечивающие данные необходимые для уточнения и внедрения фармакологическое тестирование в рутинную клиническую практику.

[В.Г. Кукес, 2008]



В России необходимость фармакогенетического тестирования регламентирована приказом Минздрава РФ от 2003 г., несмотря на это применяется оно крайне редко.

Причины:

1. для того, чтобы использовать фармакогенетическое тестирование в клинической практике, необходимо создать стандарты их проведения, в которых должно быть указано следующее: материально-техническая база, правила функционирования фармакогенетической лаборатории;
2. Выбор фармакогенетических тестов и определение случаев для их применения при персонализированном использовании лекарственных средств;
3. как интерпретировать результаты фармакогенетических тестов при выборе лекарственного средства и его дозы.

Фармакогенетические исследования не входят в перечень медицинских услуг, оплачиваемых фондом ОМС: в государственных ЛПУ проведение фармакогенетических исследований регламентируется **Положением об оказании платных медицинских услуг**.

Перечень и стоимость таких услуг при наличии фармакогенетической лаборатории определяется в соответствии с потребностями клинических отделений и возможностями лаборатории. Розничная цена услуги определяется планово-экономическим отделом исходя из стоимости реактивов и расходных материалов, затрат рабочего времени, амортизации оборудования и других показателей.

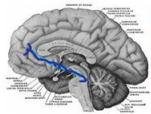
Фармакогенетические исследования достаточно трудоемкие и дорогостоящие для проведения.

Но общая стоимость лечения психических расстройств для общества достаточно велика.

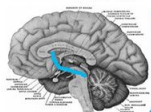
Поэтому даже **небольшие** достижения с использованием фармакогенетических подходов при лечении данных заболеваний может обеспечить значительный вклад в снижение риска нежелательных лекарственных реакций, стоимости и повышение эффективности терапии.

Фармакогенетика и гиперпролактинемия (совместно с НИИ психического здоровья СО РАМН)

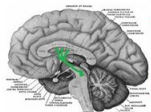
Основные клинические эффекты блокады D₁₋₅ рецепторов



Мезокортикальный тракт:
Вторичная негативная симптоматика



Мезолимбический тракт:
Редукция продуктивных психотических симптомов

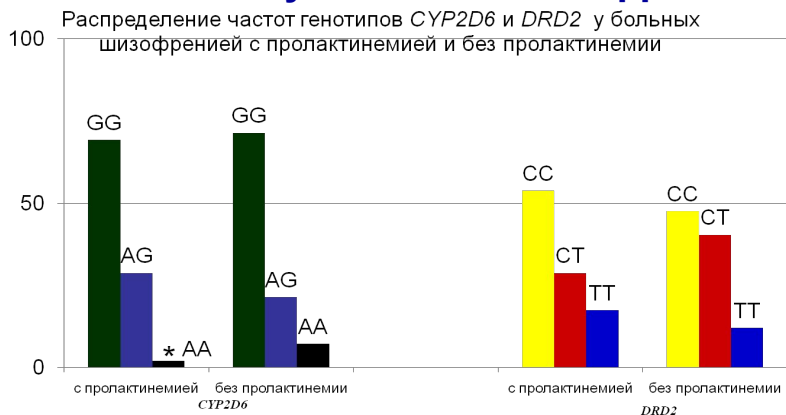


Нигростриарный тракт:
Экстрапирамидная симптоматика



Тубероинфундибулярный тракт:
Гиперпролактинемия

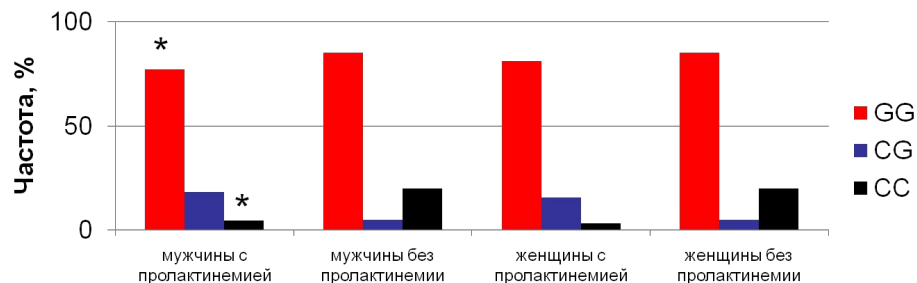
Анализ связи полиморфных вариантов генов CYP2D6 и DRD2 с развитием пролактинемии у больных шизофренией



Генотип AA (OR=0,75; CI=0,634-0,887; p=0,0008)

Анализ связи полиморфного варианта гена HTR2C с развитием пролактинемии у больных шизофренией

Распределение частот генотипов HTR2C у женщин и мужчин больных шизофренией с пролактинемией и без пролактинемии



Генотип CC (OR=0.840; CI=0.295-2.933; p=0.8765)
Генотип GG (OR=1.063; CI=0.312-3.072; p=0.8765)

Фармакогенетические методы: основные цели



Фармакокинетика:

Полиморфизм генов CYP450, транспортеры ЛС
Одобрено FDA (De Leon et al 2006)



Фармакодинамика:

Полиморфизм генов рецепторов дофамина и серотонина, переносчиков нейромедиаторов

- Получены предварительные данные демонстрирующие ассоциацию исследованного полиморфного варианта гена цитохрома CYP2D6 (rs3892097) с развитием пролактинемии у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии. Показана протективная роль генотипа TT (OR = 0,75; 95% CI: 0,634-0,887; p= 0,0008) в отношении развития пролактинемии.
- Также установлена ассоциация исследованного полиморфного варианта гена DRD2 с развитием шизофрении ($\chi^2=7,85$, p>0,005). Генотип GG является предрасполагающим к развитию шизофрении.
- Кроме того, выявлена ассоциация гена серотонинового рецептора (HTR2C (rs6318)) с развитием пролактинемии у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии. Показана протективная роль аллеля C (OR = 0,93; CI: 0,306-2,828; p= 0,89). Аллель G является рисковым (OR = 1,075; CI: 0,354-3,271; p= 0,89).

- Выявлены специфические варианты генопрофиля, связанные с элементами «клинического фенотипа», которые могут использоваться в качестве генетических маркеров прогноза наиболее вероятных вариантов развития и течения болезней зависимости от ПАВ
- Обнаружены генетические маркеры высокого риска развития алкоголизма – по генам дофамин-транспортного белка (DAT) и фермента катехол-орто-метилтрансферазы (COMT), героиновой наркомании – по гену фермента дофамин-бета-гидроксилазы (DBH). Выявлен модифицирующий маркер риска по гену дофаминового рецептора типа 4 (DR4)
- [Кибитов А.О., 2013, Молекулярно-генетический профиль дофаминовой нейромедиаторной системы при алкоголизме и героиновой наркомании]

ДНК-диагностика биологического риска развития наркологических заболеваний

ФГУ "Национальный научный центр наркологии" Минздравсоцразвития России проводит ДНК-диагностику риска развития наркологических заболеваний.

Алкоголизм и наркомания относятся к обширному классу хронических заболеваний – болезням зависимости от психоактивных веществ. Современные методы молекулярной генетики позволяют выявить специфичные варианты в структуре генов, ответственных за развитие болезней зависимости, которые определяют степень биологического (генетического) риска заболеть алкоголизмом или наркоманией.

Оценка риска проводится в качественных единицах на основании ДНК-диагностики профиля нескольких генов, контролирующих работу дофаминовой нейромедиаторной системы, которая является основным нейрохимическим субстратом возникновения и развития болезней зависимости.

Высокий наследственный риск не является приговором, но дает основания для выработки поведения и коррекции образа жизни, а также ранних профилактических мероприятий, в том числе и предупреждающего лечения, для успешного противодействия генетической предрасположенности.

Для проведения ДНК-диагностики необходимо сдать кровь из вены в любое время, без ограничений по приему пищи. В случае обследования детей или подростков, крайне желательно также проведения анализа у матери и отца. Срок готовности результата: 14 календарных дней.

Исследование проводится на платной основе по договорам с юридическими лицами-профильными наркологическими учреждениями.

Для получения образца договора, уточнения стоимости и вариантов исследования просьба обращаться по тел.\факсу: (499) 241-0465 и эл.почте: druggen@mail.ru.

ПРЕДУПРЕЖДЕН – ЗНАЧИТ, ВООРУЖЕН!

Генотипирование по CYP2C19 - фармакогенетический подход к персонализации терапии пациентов после стентирования коронарных сосудов: случай из практики

2012 г. проф., д.м.н. Д.А. Сычев*, Л.А. Струкова, И.А. Парфенов****

*консул от России в Европейской ассоциации клинических фармакологов (ЕАСРТ)

**ООО НПФ "Литех"

Если бы удалось выявить генетически обусловленную резистентность к клопидогрелу до

применения препарата, что можно было бы сделать для снижения риска тромбоза стента?

В соответствии с инструкцией по медицинскому применению оригинального препарата клопидогрела Плавикс, фармакогенетическое тестирование по CYP2C19 может использоваться для выбора терапевтической стратегии. Так, в соответствии с рекомендациями по практическому внедрению фармакогенетического тестирования Европейского научного фонда и Консорциума по фармакогеномике клопидогрела, при выявлении генотипов CYP2C19*1/*2 и CYP2C19*2/*2 рекомендуется выбрать не клопидогрел, а другие антиагреганты, в частности тикагрелор (Брилинта), на антиагрегантное действие которых не влияет полиморфизм гена CYP2C19.

Предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям (полный список, 5 вышеперечисленных профилей, скидка 13%)

Цена: 18200.00 руб.

Кол-во: 52

Срок: 10 раб. дн.

Тест на риск болезней сердца относится к генетическим исследованиям. Их рекомендуют проходить, если у близких родственников есть заболевания сердечно-сосудистой системы. Ранняя диагностика дает возможность предупредить осложнения.

Комплексный тест на риск болезней сердца

Литех предлагает сдать профильные [анализы](#) на генетические мутации, увеличивающие риск следующих болезней сердца и сосудов:

артериальной гипертензии — гипертония признана одним из самых частых недугов сердечно-сосудистой системы среди взрослого населения; зачастую повышение артериального давления — единственный симптом; [анализ крови](#) дает возможность точно диагностировать болезнь; тест предусматривает определение полиморфизмов генов, влияющих на сосудистый тонус,

ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт — ИБС развивается из-за недостаточного кровоснабжения; атеросклероз коронарных сосудов увеличивает риск поражения ткани сердца; уплотнение артерий развивается из-за увеличенной активности свертывающей системы; инфаркт миокарда — острая форма ИБС, ишемический инсульт — следствие атеросклероза или артериального тромбоза.

Исследование свертывания крови также входит в комплексный тест на определение риска болезней сердца.

Специалисты изучают гены, которые влияют на активность или количество факторов коагуляции, уровень фибриногена в сыворотке, полиморфизмы, от которых зависят кроветворение и вязкость крови.

Еще один тест — определение липидного обмена. Качественное и количественное изменение липопротеинов приводит к развитию атеросклероза, увеличивает риск болезней сердца, а также способствует развитию ожирения и сахарного диабета. Обследование включает изучение мутаций, которые влияют на концентрацию триглицеридов ЛПНП, полиморфизмов, важных для обмена липопротеинов.

Пятый тест показан для подбора дозировки антикоагулянтов типа кумарина при терапии тромбозов. Определение дозы одного из таких препаратов — варфарина — зависит от возраста, пола, веса, вредных привычек, болезней печени, генотипа и других факторов.

- [Корзина](#)
- **0** шт. на сумму **0** руб.

Как можно было выявить генетически обусловленную резистентность к клопидогрелу у пациента еще до применения препаратов?

Пациент И. оказался носителем генотипа *CYP2C19**1/*2. По-видимому, нарушение образования активного метаболита клопидогрела при его стандартном дозировании и явилось причиной неэффективности антиагрегантной терапии, т.е. клинической резистентности к клопидогрелу. При этом в настоящее время имеется возможность быстрого проведения фармакогенетического тестирования по определению аллелей гена *CYP2C19* с помощью метода аллель-специфичной ПЦР и новейшего ПЦР-оборудования.

ООО НПФ «Литех» совместно с компанией Roche предлагает уникальную комбинацию наборов «SNP-экспресс» и ПЦР-амплификатора *LightCycler Nano* для быстрого старта фармакогенетических анализов в Вашей лаборатории (Рис.5).



Рисунок 5. Набор «SNP-экспресс» для определения резистентности к клопидогрелу и ПЦР-амплификатор *LightCycler Nano*.

Определение генетических полиморфизмов с помощью наборов «SNP-экспресс» состоит из несколько этапов: выделение ДНК из лейкоцитов цельной крови; проведение аллель-специфичной ПЦР; анализ и интерпретация результатов. Все три этапа занимают около двух с половиной часов и позволяют одновременно проводить исследование различных мутаций по единому сценарию.

Процесс выделения ДНК занимает в среднем около полутора часов и состоит всего из нескольких манипуляций:

- центрифугирование цельной крови и отброс плазмы (3 тыс. об/сек, 5 мин);
- замораживание форменных элементов крови в течение 1 часа при -20°C ;
- добавление реагента «ДНК-экспресс-кровь» в равном объеме к размороженному образцу форменных элементов и термокоагуляция при 98°C в течение 25 мин;
- отделение супернатанта, содержащего ДНК, с помощью центрифугирования (8-14 тыс. об/сек, 15 сек).

Реагент «ДНК-экспресс-кровь» позволяет не только выделять ДНК в необходимой для анализа концентрации, но и инактивировать содержащиеся в образце ингибиторы ПЦР.

Проведение аллель-специфичной ПЦР.

Аналізу подвергается геномная ДНК человека. С образцом выделенной ДНК параллельно проводятся две реакции амплификации с аллель-специфичными праймерами. Программа амплификации в режиме реального времени на приборе *LightCycler Nano* занимает всего 34 минуты!

Анализ и интерпретация результатов. Результаты анализа, исходя из расположения кривых на графике, позволяют дать три типа заключений: нормальная гомозигота, гетерозигота, мутантная гомозигота (Рис.6).



Рисунок 6. Результаты генетического тестирования пациентов на наличие аллеля CYP2C19*2 («SNP-экспресс», *LightCycler Nano*).

Если бы удалось выявить генетически обусловленную резистентность к клопидогрелу до применения препарата, что можно было бы сделать для снижения риска тромбоза стента?

В соответствии с инструкцией по медицинскому применению оригинального препарата клопидогрела Плавикс, фармакогенетическое тестирование по *CYP2C19* может использоваться для выбора терапевтической стратегии [6]. Так, в соответствии с рекомендациями по практическому внедрению фармакогенетического тестирования Европейского научного фонда [17] и Консорциума по фармакогеномике клопидогрела [18], при выявлении генотипов *CYP2C19*1/*2* и *CYP2C19*2/*2* рекомендуется выбрать не клопидогрел, а другие антиагреганты, в частности тикагрелор (Брилинта), на антиагрегантное действие которых не влияет полиморфизм гена *CYP2C19*.

Кому особенно показано генотипирование в подобных случаях?

В соответствии с рекомендациями Консорциума по фармакогеномике клопидогрела (2011) [18], Американской ассоциации сердца (2011) [4], Европейского общества кардиологов (ESC) [19], фармакогенетическое тестирование по определению аллелей гена *CYP2C19* особенно показано в следующих случаях:

- чрескожные вмешательства на незащищенном стволе левой коронарной артерии;
- наличие бифуркационного стеноза ствола левой коронарной артерии;
- стеноз единственной проходимой коронарной артерии;
- наличие в анамнезе тромбоза стента/стентов;
- наличие у пациента сопутствующих состояний, повышающих риск тромбоза стентов: сахарного диабета и хронической почечной недостаточности.

У анализируемого пациента сахарный диабет, поэтому у него имелись показания для проведения фармакогенетического тестирования по определению аллелей гена *CYP2C19*, которое позволило бы персонализированно подойти к выбору антиагрегантной терапии.

В рамках профиля наборов «ИНДИВИДУАЛЬНОЕ ЛЕКАРСТВО» НПФ «ЛИТЕХ» предлагает наборы для определения генетических полиморфизмов, связанных с возможностью развития неблагоприятных побочных реакций среди отдельных пациентов при приёме лекарственных средств. Выявление генотипов полиморфных генетических маркёров может быть использовано для персонализированного подхода к терапии.

Индивидуальная чувствительность к лекарственным препаратам:

Область применения	Ген	Аллель (Мутация)	Распределение генотипов
Выбор статинов, риск развития миопатий, включая рабдомиолиз	<i>SLCO1B1</i>	<i>SLCO1B1*5</i> (T521C)	521CC — 12% мутация 521 TC — 36% 521TT — 52% Москва, А. В. Семёнов, 2009
Подбор дозы варфарина, риск геморрагических осложнений	<i>CYP2C9</i>	<i>CYP2C9*2</i> и <i>*3</i>	Суммарно *2 и *3 — 32,2–34,3% Петербург, О. В. Сироткина и др., 2006 Москва, Е. П. Панченко и др., 2008
	<i>VKORC1</i>	(C1173T) (G3730A)	1173T T — 18,6% мутация 1173CT — 45,1% 1173CC — 36,3%

Анализируют геномную ДНК человека, выделенную из лейкоцитов цельной крови или из слюны.

Метод аллель-специфичной ПЦР, обладая высокой чувствительностью, требует минимального времени анализа – 2,5 часов во флуоресцентном формате с учётом выделения ДНК. У него нет ограничений по качеству полученной ДНК. К тому же стоимость наборов доступна для клинических лабораторий.

В зависимости от формата набора детекции результатов проводится с помощью электрофореза в агарозном геле или в режиме реального времени на приборах: CFX96, iQ5, DT-96, RG Q.

SNP-экспресс

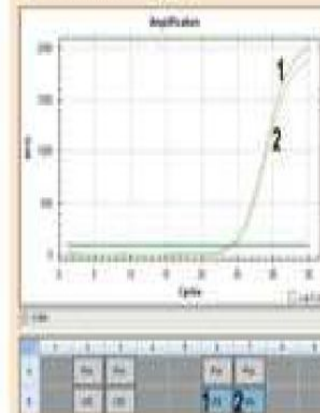
Электрофоретическая схема детекции



- K- Отрицательный контроль
- 1- Нормальная гомозигота
- 2- Гетерозигота
- 3- Мутантная гомозигота

SNP-экспресс-РВ

Детекция результатов в режиме реального времени



Результат оценивается по расположению кривых на графике.
В данном случае образец — гетерозигота

Развитие побочных эффектов и определение изменения дозы лекарственных препаратов

Цена: 3600.00 руб.

Кол-во: 9

Срок: 10 раб. дн.

Анализ на побочные эффекты от приема медикаментов дает возможность определить генетические особенности, влияющие на фармакологический ответ у конкретного больного. Выделяют полиморфные участки генов, важных для фармакокинетики и фармакодинамики средств.

[Анализ крови](#) также предусматривает определение изменения дозы лекарственных препаратов в зависимости от многих факторов: возраста, пола, веса, курения, наличия печеночных заболеваний.

Генетические [анализы](#) дают возможность изучить мутации и установить эффективную терапевтическую дозировку, а также предупредить многие побочные эффекты. Такой подход позволяет индивидуально подойти к выбору тактики лечения.

Анализ на побочные эффекты

В профиль анализов на побочные эффекты и определение изменения дозы лекарственных препаратов включены генетические полиморфизмы, влияющие на действие медикаментов разных типов: антиагрегантов, анестетиков, антидепрессантов, спазмолитиков, ингибиторов протонной помпы, противогрибковых, средств, действующих с участием N-ацетилтрансферазы, медикаментов, действующих через обмен прогуанила, препаратов, содержащих серу.

В Литех Вы можете пройти профильное обследование на определение побочных эффектов от таких распространенных препаратов, как аспирин, до узкоспециализированных.

Гены, входящие в данный профиль:

ACE, VChE, CYP2C19, ITGB3 (GP IIIa), NAT2, TPMT, ACE (Ангиотензин-конвертирующий фермент)

www.lytech.ru

Антидепрессанты

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять.

- *CYP2D6**3 (rs35742686), *CYP2D6**4¹⁷ (rs3892097), *CYP2D6**5 (делеция гена), *CYP2D6**6 (rs5030655), *CYP2D6**7 (rs5030867), *CYP2D6**9 (rs5030656), *CYP2D6**10¹⁸ (rs1065852), *CYP2D6**41 (rs28371725) — «медленные» аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена *CYP2D6* (кодирует фермент биотрансформации трициклических антидепрессантов и венлафаксина), ассоциированные с низкой скоростью биотрансформации трициклических антидепрессантов (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, мапротилин) и венлафаксина: промежуточные (при гетерозиготном носительстве) или медленные (при гомозиготном носительстве) метаболитаторы.
- Дупликация функциональных аллелей *CYP2D6**1, *CYP2D6**2 (rs16947(A), rs35840 (C)), ассоциированные с высокой скоростью биотрансформации трициклических антидепрессантов (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, мапротилин) и венлафаксина: быстрые метаболитаторы.
- *CYP2C19**2 (rs4244285) и *CYP2C19**3 (rs4986893) — «медленные» аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена *CYP2C19* (кодирует фермент биотрансформации циталопрама, эсциталопрама, сертралина), ассоциированные с замедлением биотрансформации циталопрама, эсциталопрама, сертралина: промежуточные (при гетерозиготном носительстве) или медленные (при гомозиготном носительстве) метаболитаторы.

При выявлении гомозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41*: не рекомендуется применение трициклических антидепрессантов, венлафаксина, кломипрамина (или его применение допустимо в начальной дозе 12,5 мг 2 раза в сутки, только при контроле концентрации деметилкломипрамина в плазме крови) рекомендуется выбрать циталопрам в дозе 20–60 мг/сут или эсциталопрам 10–20 мг/сут, или миртазапин 15–45 мг/сут, или сертралин 25–200 мг/сут.

Алгоритм интерпретации Результатов фармакогенетического тестирования

При выявлении дубликации функциональных аллелей *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2*: не рекомендуется применять трициклические антидепрессанты, венлафаксин, пароксетин, кломипрамин (или его применение допустимо только при контроле концентрации деметилкломипрамина в плазме крови), следует выбрать циталопрам в дозе 20–60 мг/сут или эсциталопрам 10–20 мг/сут, или миртазапин 15–45 мг/сут, или сертралин 25–200 мг/сут.

При выявлении гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41*: рекомендуется выбрать циталопрам в дозе 20–60 мг/сут или эсциталопрам 10–20 мг/сут, или миртазапин 15–45 мг/сут, или сертралин 25–200 мг/сут, или допускается применять трициклические антидепрессанты в низких дозах (амитриптилин в начальной дозе 12,5 мг/сут, кломипрамин в начальной дозе 12,5 мг 2 раза в сутки, имипрамин в начальной дозе 12,5 мг 3 раза в сутки), при этом повышать дозы данных препаратов следует с использованием результатов терапевтического лекарственного мониторинга (контроль концентрации данных ЛС в плазме крови).



Сычев Дмитрий Алексеевич

Фармакогенетическое тестирование:

клиническая интерпретация результатов

Рекомендации для практикующих врачей

Москва 2011

Показания для применения фармакогенетического теста

- Выбор антипсихотических ЛС и их режимов дозирования у пациентов с психозами (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз и т.д.).

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять

- *CYP2D6*3 (rs35742686), CYP2D6*4²⁰ (rs3892097), CYP2D6*5 (делеция гена), CYP2D6*6 (rs5030655), CYP2D6*7 (rs5030867), CYP2D6*9 (rs5030656), CYP2D6*10²¹ (rs1065852), CYP2D6*41 (rs28371725) — «медленные» аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена CYP2D6 (кодирует фермент биотрансформации «типичных» антипсихотических ЛС), ассоциированные с низкой скоростью биотрансформации «типичных» антипсихотических ЛС: промежуточные (при гетерозиготном носительстве) или медленные (при гомозиготном носительстве) метаболитаторы.*
- *Дупликация функциональных аллелей CYP2D6*1, CYP2D6*2 (rs16947(A), rs35840 (C)), ассоциированные с высокой скоростью биотрансформации «типичных» антипсихотических ЛС: быстрые метаболитаторы.*

При выявлении гомозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41*: не рекомендуется применение «типичных» антипсихотических ЛС, рисперидона, следует выбрать атипичные антипсихотические ЛС (клозапин, оланзапин, кветиапин) или галоперидол в начальной дозе 0,25 мг/сут, или арипипразол в начальной дозе 10 мг/сут, или зуклопентиксол в начальной дозе 25 мг/сут внутримышечно (при переходе на прием внутрь 20 мг/сут).

При выявлении гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41*: не рекомендуется применение «типичных» антипсихотических ЛС, рисперидона, следует выбрать атипичные антипсихотические ЛС (клозапин, оланзапин, кветиапин) или зуклопентиксол в начальной дозе 37,5 мг/сут внутримышечно (при переходе на прием внутрь 30 мг/сут).

Сычев Дмитрий Алексеевич

Фармакогенетическое тестирование:

клиническая интерпретация
результатов

Рекомендации для практикующих врачей

Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению

- Рисперидон²², в разделе «Фармакокинетика»: «У быстрых метаболизаторов клиренс активной фракции и рисперидона составляет 5,0 и 13,7 л/ч, соответственно, у слабых метаболизаторов — 3,2 и 3,3 л/ч, соответственно».
- Оланзапин²³, в разделе «Фармакокинетика»: «Активность изофермента CYP2D6 не влияет на уровень метаболизма оланзапина».



Противосудорожные препараты (на примере карбамазепина)

Показания для применения фармакогенетического теста

- Прогнозирование развития синдрома Стивенса–Джонсона или эпидермального некролиза (синдрома Лайелла) при применении карбамазепина у пациентов с эпилепсией и эписиндромами, которые сами себя идентифицируют как представители монголоидной расы.

Алельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять

- *HLA-B*1502* — аллельный вариант (полиморфный маркер) одного из генов главного комплекса гистосовместимости (HLA).

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа. Носительство аллельного варианта *HLA-B*1502* ассоциируется с развитием синдрома Стивенса–Джонсона или эпидермального некролиза при применении карбамазепина у представителей монголоидной расы: у 100% пациентов, являющихся представителями монголоидной расы, несущих аллельный вариант *HLA-B*1502* (гомозиготное или гетерозиготное носительство), при применении карбамазепина развивается синдром Стивенса–Джонсона или эпидермальный некролиз

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования. Результаты фармакогенетического тестирования позволяют выявить больных с очень высоким риском развития синдрома Стивенса–Джонсона или эпидермального некролиза при применении карбамазепина, что служит основанием для отказа от применения данного ЛС

Этические аспекты информирования пациентов о проведении

фармакогенетического тестирования

При этом, врач должен разъяснить пациенту следующие моменты относительно фармакогенетического тестирования

- Цели фармакогенетического тестирования
- Точность фармакогенетического тестирования для выбора оптимальной схемы фармакотерапии
- Информация, которую дает фармакогенетическое тестирование
- Альтернативные схемы фармакотерапии при отказе от фармакогенетического тестирования
- Потенциальная польза и риски проведения фармакогенетического тестирования
- Сроки хранения генетического материала.
- Гарантия сохранения конфиденциальности результатов фармакогенетического тестирования.

Конфиденциальность результатов фармакогенетического тестирования обеспечивается за счет положения, предусмотренного Основами законодательства об охране здоровья института врачебной тайны

В случаях, если возникает необходимость использования результатов фармакогенетического тестирования или генетического материала в научных целях, необходимо получить дополнительное информированное согласие.

Правила сбора биологического материала для фармакогенетического тестирования

Кровь. 2000 мкл венозной крови собирается в одноразовую пластиковую пробирку с 200 мкл раствора антикоагулянта (0,05М раствор ЭДТА или 4% раствор цитрата натрия. Гепарин не использовать!) и тщательно перемешивается (10 переворотов пробирки). При использовании для забора крови вакуумных пробирок с ЭДТА или цитратом натрия дополнительное внесение антикоагулянта не требуется, при этом объем крови, необходимый для исследования, заранее маркируется на пробирке в соответствии с количеством антикоагулянта, помещенного в пробирку. На пробирку наклеивается этикетка, на которой указывается фамилия и инициалы пациента, дата взятия образца. Пробирка с кровью доставляется в лабораторию или хранится при +4°С до момента передачи в лабораторию. Максимальный срок хранения – две недели. Не замораживать! Транспортировка пробирки с кровью не требует каких-либо охлаждающих средств.

Буккальный эпителий. Сполоснуть рот кипячёной водой. Для взятия соскоба можно использовать ватную палочку из новой неповрежденной упаковки. Аккуратно вскрыть упаковку, палочку держать за один конец, а другим концом круговыми движениями протереть внутреннюю поверхность щеки в течение 30 секунд с небольшим нажимом, при этом одновременно прокручивая, чтобы собрать как можно больше эпителиальных клеток. Палочку поместить в новый неиспользованный бумажный конверт и отрезать таким образом, чтобы конец с биологическим материалом остался в конверте. Конверт закрыть и подписать. Хранение и транспортировку осуществлять при комнатной температуре. Не нагревать!

Слюна. Чтобы избежать наличия примесей, образец слюны необходимо брать не ранее, чем через 1-2 часа после еды. Отобрать 1,0-0,5 мл слюны в сухую стерильную пробирку типа Эппендорф вместимостью 1,5 мл. Хранить и транспортировать при +4°C. Не замораживать! Использовать для выделения ДНК не позднее, чем через 24 часа.

Блан

к

- Паспортная часть: фамилия, имя, отчество, пол, возраст, номер истории болезни / амбулаторной карты, направившее отделение, фамилия направившего врача, тип биологического материала, дата взятия биологического материала.
- Данные о пациенте, необходимые для клинической интерпретации (рекомендации по выбору ЛС и их режимов дозирования) результатов фармакогенетического тестирования - характер этих данных зависит от фармакогенетического теста (см. клинико-фармакогенетические статьи).
- Подпись врача, направившего биологический материал для выполнения фармакогенетического тестирования.

Бланки направлений хранятся в лаборатории и используются врачом (например, врачом-клиническим фармакологом или медицинским генетиком) для клинической интерпретации результатов фармакогенетического тестирования, которая оформляется в виде заключения.

Заключение по результатам фармакогенетического тестирования должно содержать следующие разделы:

- Паспортная часть: фамилия, имя, отчество, пол, возраст, номер истории болезни / амбулаторной карты, направившее отделение, фамилия направившего врача, тип биологического материала, дата взятия биологического материала и дата дачи заключения.
- Определяемые в ходе фармакогенетического тестирования аллельные варианты (полиморфные маркеры), выявленный у пациента генотип пациента.
- Данные о пациенте, которые были использованы для клинической интерпретации (рекомендации по выбору ЛС и их режимов дозирования) результатов фармакогенетического тестирования - характер этих данных зависят от фармакогенетического теста (см. Клинико-фармакогенетические статьи).
- Рекомендации по персонализации применения ЛС: выбор ЛС, выбор режима дозирования, индивидуальные особенности контроля за эффективностью и безопасностью фармакотерапии.

- Подпись лица, выполнявшего фармакогенетическое тестирование.
- Подпись врача, осуществлявшего интерпретацию результатов фармакогенетического тестирования.

Заполненный и подписанный бланк заключения фармакогенетического тестирования направляется в отделение и подклеивается в историю болезни / амбулаторную карту пациента ЛПУ.

**Фармакогенетическое тестирование
рекомендуется проводить
в сроки не более 3 рабочих дней,
включая время на клиническую
интерпретацию**

Роль врача-клинического фармаколога в определении показаний для Проведения фармакогенетического тестирования в клинической практике

Применение фармакогенетического тестирования в клинической практике целесообразно курировать в ЛПУ врачам-клиническим фармакологам, что регламентировано двумя документами:

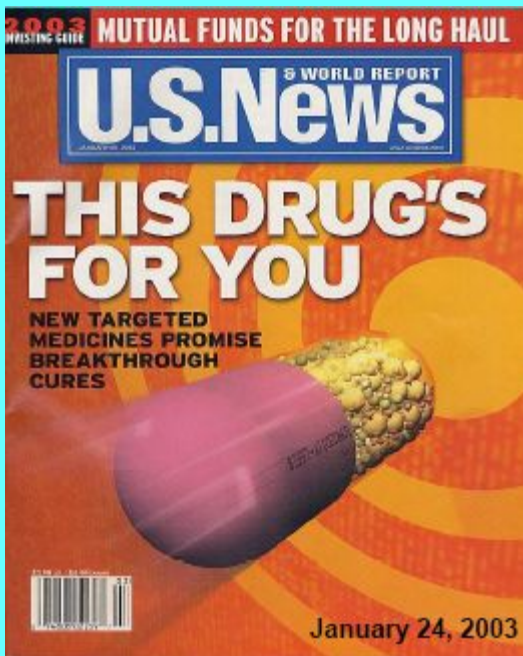
- Приказ Минздрава РФ № 494 от 22.10.03 «О совершенствовании деятельности врачей - клинических фармакологов». В соответствии с пунктом 6, врач-клинический фармаколог осуществляет «консультацию больных с целью рационализации проводимой фармакотерапии с учетом генетических особенностей». В данном приказе указывается, что генетические особенности пациента должны определяться в специально организованных лабораториях фармакокинетики и фармакогенетики. В приложении данного приказа имеется «Положение о деятельности лаборатории фармакокинетики и фармакогенетики», в котором указывается, что данная лаборатория среди прочих функций осуществляет выявление «индивидуальных фармакогенетических особенностей действия и метаболизма ЛС пациентов ЛПУ».

Роль врача-клинического фармаколога в определении показаний для Проведения фармакогенетического тестирования в клинической практике

- Приказ Минздравсоцразвития РФ №1022 от 22.11.10 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Клиническая фармакология», в котором указывается, что «решение о направлении пациента на консультацию к врачу-клиническому фармакологу принимается лечащим врачом, в том числе и в случаях подозрения на наличие и / или выявление фармакогенетических особенностей пациента».

В большинстве случаев врач-клинический фармаколог также проводит и клиническую интерпретацию результатов фармакогенетического тестирования.

В перспективе- фармакогеномика



- Разработка ДНК-чипов, которые позволяют определять последовательности всех известных генов, определяющих фармакологический ответ на различные лекарственные средства
- Компания «Affymetrix» разработала электронный чип, способный выявить три тысячи однонуклеотидных полиморфизмов меньше чем за десять минут за несколько сотен долларов.

Перспективы

Совместно с Д.А. Сычевым (д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последипломного образования, член Исполнительного комитета Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов)

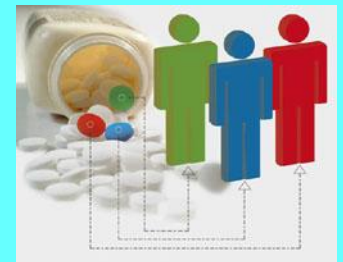
Влияние генетического полиморфизма генов, кодирующих ферменты биотрансформации и молекулы-мишени антипсихотических средств, на профиль их эффективности и безопасности у пациентов с психическими расстройствами

Цель: выявить молекулярно-генетические маркеры для прогнозирования эффективности и развития неблагоприятных побочных реакций при применении психотропных препаратов (антипсихотиков).



Задачи:

1. Сформировать биобанк ДНК и регистр пациентов с шизофренией у которых лечение антипсихотическими средствами оказалось эффективным, не эффективным и у которых развились при их применении неблагоприятные реакции.
2. Сопоставить частоты аллелей и генотипов у пациентов с шизофренией у которых лечение антипсихотическими средствами оказалось эффективным, не эффективным и у которых развились при их применении неблагоприятные реакции.
3. Разработать модель прогнозирования неэффективности, развития неблагоприятных реакций и персонализации выбора антипсихотической терапии на основе молекулярно-генетического тестирования.
4. Разработать дизайн проспективного исследования для валидации разработанного алгоритма.



Необходимо:

- разработка критериев эффективности антипсихотических средств
- выбор надежных инструментов выявления неблагоприятных реакций
- принять решение об изучаемой группе антипсихотических средств.

Тип исследования: открытое, одномоментное, по типу случай/контроль.

Срок наблюдения - период госпитализации.



Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года

Стратегия направлена на реализацию мер государственной политики в сфере здравоохранения и включает мероприятия по разработке инновационной продукции и критически важных технологий.

Основной целью Стратегии является развитие медицинской науки, ориентированное на создание высокотехнологичных инновационных продуктов, обеспечивающих сохранение и укрепление здоровья населения, на основе трансфера инновационных технологий в практическое здравоохранение.

ПРАВИТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РАСПОРЯЖЕНИЕ

от 28 декабря 2012 г. № 2580-р

МОСКВА

Председатель Правительства

Российской Федерации Д. Медведев

Ссылка на документ на сайте Правительств Российской Федерации: <http://government.ru/docs/7257>

Федеральная целевая программа «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014 - 2020 годы» явится одним из основных инструментов реализации указанной Стратегии инновационного развития.

Программа является программно-целевым инструментом и войдет в состав государственной программы Российской Федерации «Развитие науки и технологий» на 2013-2020 годы, утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 20 декабря 2012 года №2433-р.

КОНЦЕПЦИЯ ФЕДЕРАЛЬНОЙ ЦЕЛЕВОЙ ПРОГРАММЫ «ИССЛЕДОВАНИЯ И РАЗРАБОТКИ ПО ПРИОРИТЕТНЫМ НАПРАВЛЕНИЯМ РАЗВИТИЯ НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА РОССИИ НА 2014 - 2020 ГОДЫ»

В. Путин: «С 2009 года начнется реализация Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России». Рассчитываю, что это позволит нам повысить качественный уровень профессионализма отечественных специалистов, создаст четкую систему стимулирования притока и закрепления молодых перспективных ученых. На эти цели из федерального бюджета мы выделяем 80 млрд рублей.»

В 2011 году принята Стратегия инновационного развития Российской Федерации на период до 2020 года, утвержденная распоряжением Правительства Российской Федерации от 8 декабря 2011 г. № 2227-р (далее – Стратегия инновационного развития), в которой обозначено восстановление лидирующих позиций российской фундаментальной науки на мировой арене, а также формирование сбалансированного и устойчиво развивающегося сектора исследований и разработок.

Преимственность

Цель Программы:

- формирование конкурентоспособного и эффективно функционирующего сектора прикладных исследований и разработок

Принципы:

- ✓ **преимственность** по отношению к текущей ФЦП 2007-2013;
- ✓ **инструмент реализации** ГП «Развитие науки и технологии»;
- ✓ направления реализации соответствуют **приоритетным направлениям** развития науки, технологий и техники в Российской Федерации, утвержденным указом Президента РФ № 899 от 07.07.2011

- **Индустрия наносистем.**
- **Информационно-телекоммуникационные системы.**
- **Рациональное природопользование.**
- **Транспортные и космические системы.**
- **Энергоэффективность, энергосбережение, ядерная энергетика.**
- **Науки о жизни.**

Мероприятия Программы

Мер. 1.1

Формирование системы научно-технологических приоритетов и прогнозирование развития научно-технологической сферы

Цель

Определение и уточнение научно-технических приоритетов для формирования тематик и направлений исследований и разработок; повышение эффективности и результативности НИР за счет совершенствования нормативно-правовой базы.

Содержание работ

Научно-техническое прогнозирование, определение научно-технических приоритетов; совершенствование нормативно-правовой базы.

Формирование тематики

нормативно и отбором инициативных предложений

Вид финансирования

НИОКР, публичные конкурсы по ГК РФ

Объем проекта

в зависимости от задач проекта; в среднем 20 млн. руб. в год

Софинансирование

не требуется

Длительность

1-2 года

Технологические направления ТП «Медицина будущего»:



Цель и задачи ТП «Медицина будущего»

Цель - создать сегмент медицины будущего, базирующийся на совокупности «прорывных» технологий, определяющих возможность появления новых рынков высокотехнологичной продукции и услуг, а также быстрого распространения передовых технологий в медицинской и фармацевтической отраслях

ЗАДАЧИ

Создать условия и формат для эффективного взаимодействия участников медицинского и фармацевтического секторов экономики, в том числе бизнеса, науки и государства.

Сформировать единые приоритеты развития медицины для создания долгосрочных научных, инновационных и производственных стратегических программ. Разработать перспективные сетевые коллаборативные структуры.

Сфокусировать ресурсы на разработке и коммерциализации конкурентоспособных на внутреннем и внешнем рынках медицинских технологий, продуктов и услуг.

Оптимизировать государственное регулирование научных и инновационных процессов в целях ускорения выведения продуктов на рынок.

Гармонизировать мероприятия ТП «Медицина будущего» с ТП Евросоюза, стран СНГ.

Разработать образовательные программы и стандарты для инновационных биомедицинских производств.

Способствовать достижению положительной динамики демографических показателей за счет снижения смертности, заболеваемости, увеличения продолжительности и качества жизни, роста численности населения России.

Стратегическая программа исследований технологической платформы «Медицина будущего» (2012-2020 гг.)

Ключевые направления исследований и разработок по созданию и совершенствованию технологий, которые предполагается развивать в рамках Технологической платформы «Медицина будущего», объективно отражают современные мировые тенденции в медицинских науках, а также учитывают особенности их развития в нашей стране.

Исследования и разработки будут реализованы по четырем направлениям:

- Инновационные фармацевтические препараты
- Многокомпонентные биокompatные медицинские материалы
- Приборы для диагностики и лечения
- Диагностические и лечебные системы на основе молекулярных и клеточных мишеней.



«Алиса примерила ключик, и,
к ее великой радости, он подошел!»

Льюис Кэрролл

**БЛАГОДАРЮ ЗА
ВНИМАНИЕ**