

Анализ рекомендаций по практическому использованию фармакогенетического тестирования для персонализации применения противоопухолевых лекарственных средств

Д.А. Сычев, И.А. Захарова

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Центр клинической фармакологии ФГБУ НЦ ЭСМП Росздравнадзора РФ, Москва

Контактная информация: Сычев Дмитрий Алексеевич dimasychev@mail.ru

Авторами проведен анализ существующих в настоящее время практических рекомендаций международных и национальных профессиональных научных общественных организаций, инструкций по медицинскому применению, в которых регламентируется использование фармакогенетического тестирования для персонализации применения противоопухолевых лекарственных средств. При анализе материалов было выявлено 10 противоопухолевых лекарственных средств, для персонализации применения которых регламентировано использование фармакогенетического тестирования: тамоксифен, иринотекан, 6-меркаптопурин, фторурацил, капецитабин, gefitinib, эрлотиниб, цетуксимаб, панитумумаб, трастузумаб.

Ключевые слова: фармакогенетика, персонализированная медицина, химиотерапия, фармакогенетическое тестирование.

В настоящее время более чем 1000 различных лекарственных средств (ЛС) имеют «генетическую информацию», т.е. проведены исследования, оценивающие ассоциации между полиморфизмом того или иного гена и фармакологическим ответом (высокая эффективность, резистентность, нежелательные реакции). Подобные ассоциации лежат в основе фармакогенетического тестирования, которое позволяет прогнозировать фармакологический ответ и персонализированно подойти к выбору ЛС и их режимов дозирования. Это особенно актуально для ЛС с узким терапевтическим диапазоном и с большим спектром нежелательных реакций, к которым относятся противоопухолевые ЛС. Поэтому общепринято, что персонализированная химиотерапия онкологических заболеваний является наиболее перспективной областью для внедрения фармакогенетического тестирования. Однако

в настоящее время для персонализации применения небольшого числа противоопухолевых ЛС рекомендуется применение фармакогенетического тестирования, что связано с тем, что для внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику необходимо выполнение проспективных исследований, результаты которых учитываются при регламентации использования фармакогенетических тестов в инструкциях по медицинскому применению, практических рекомендаций различных международных и национальных профессиональных научных общественных организаций.

Цель. Проанализировать существующие в настоящее время практические рекомендации международных и национальных профессиональных научных общественных организаций, инструкции по медицинскому применению противоопухолевых ЛС в которых ре-

гламентируется использование фармакогенетического тестирования.

Материалы и методы

Были проанализированы следующие материалы:

1. Инструкции по медицинскому применению противоопухолевых ЛС (по торговым названиям оригинальных препаратов), утвержденные Американским агентством по пищевым продуктам и лекарствам (FDA, <http://www.fda.gov>), Европейским медицинским агентством (EMA, <http://www.ema.org>), Минздравсоцразвития РФ (МЗ и СР, <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>).

2. Рекомендации международных и национальных профессиональных научных общественных организаций, поиск которых осуществлялся в поисковой системе Google (<http://www.google.org>) по ключевым словам: «practical recommendations», «guidelines», «pharmacogenetics», «pharmacogenomics»:

• Рекомендации экспертов Европейского научного фонда (ESF), об-

сужденные и одобренные участниками Европейской Конференции по фармакогенетике и фармакогеномике в Барселоне в июне 2010 г. (опубликовано в марте 2011 г.).

• Рекомендации экспертов Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (RDAP, опубликовано в марте 2011 г.).

• Рекомендации Консультативного комитета по медицинским технологиям Онтарио, Канада (ОНТАС) (опубликованы в сентябре 2010 г.).

Результаты и их обсуждение

При анализе материалов было выявлено 10 противоопухолевых ЛС (по международным непатентованным названиям (МНН)), для персонализации применения которых регламентировано использование фармакогенетического тестирования (табл.). При этом 5 из 10 противоопухолевых ЛС являются препаратами таргетной терапии онкологических заболеваний.

Таблица
Регламентация использования фармакогенетического тестирования для персонализации противоопухолевых ЛС

МНН ЛС	Тест	FDA	EMA	МЗ и СР	ESF	RDAP	ОНТАС
Тамоксифен	Полиморфные маркеры гена <i>CYP2D6</i>	+	-	-	+	+	-
Иринотекан	<i>UGT1A1*28</i>	+	-	-	-	+	-
6-меркаптопурин	Полиморфные маркеры гена <i>TPMT</i>	+	-	+	+	+	+
Фторурацил	<i>G735A</i> гена <i>DPYD</i>	+	-	-	-	+	-
Капецитабин	<i>G735A</i> гена <i>DPYD</i>	+	-	+	-	+	-
Гефитиниб	Мутации в гене <i>EGFR</i>	+	+	-	+	+	-
Эрлотиниб	Мутации в гене <i>EGFR</i>	+	+	-	+	+	-
Цетуксимаб	<i>KRAS</i> мутации	+	+	+	+	+	-
Панитумумаб	<i>KRAS</i> мутации	+	+	+	+	+	-
Трастузумаб	<i>HER2</i> -статус	+	+	+	-	-	+

Примечание: «+» – информация о фармакогенетическом тестировании в инструкциях/рекомендациях присутствует; «-» – информация о фармакогенетическом тестировании в инструкциях/рекомендациях отсутствует.

Выводы

В настоящее время только для 10 противоопухолевых ЛС имеется регламентация для персонализации их применения, на основе результатов фармакогенетического тестирования, в инструкциях по медицинскому применению международных и национальных профессиональных научных общественных организаций. По мере появления

большого числа клинических исследований, подтверждающих преимущества фармакогенетического подхода к применению противоопухолевых ЛС в т.ч. и экономические, количество фармакогенетических тестов, рекомендованных для клинической практики, будет расти.

Работа выполнена в рамках Гранта Президента РФ для поддержки молодых ученых – докторов наук № МД-533.2010.7.

Analysis of recommendations on the practical use of testing for personalization pharmacogenetic of anticancer drugs

D.A. Sychev, I.A. Zakharov

The authors analyze the currently existing best practices of international and national professional scientific community organizations, instructions for medical use in which regulated the use of pharmacogenetic testing for the personalization of protivopuholevyh medicines. In the analysis of materials have been identified 10 anticancer drugs for personalized use of which is regulated by the use of pharmacogenetic testing: tamoxifen, irinotecan, 6-mercaptopurine, fluorouracil, capecitabine, gefitinib, erlotinib, cetuximab, panitumumab, trastuzumab.

Key words: pharmacogenetics, personalized medicine, chemotherapy, pharmacogenetic testing.

Частота генотипов по аллельному варианту *SLCO1B1**5, ассоциированному в высоком риском развития миопатий при применении статинов, у российских пациентов с гиперлипидемиями

Д.А. Сычев^{1,2}, А.В. Корж², А.В. Грачев², Г.П. Князева²

¹ – Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

² – СМ-Клиника, Москва

Контактная информация: Дмитрий Алексеевич Сычев dimasychev@mail.ru

Носительство аллельного варианта *SLCO1B1**5 ассоциировано с высоким риском развития миопатий при применении статинов. Определены частоты генотипов по аллельному варианту *SLCO1B1**5 у 45 российских пациентов с гиперлипидемиями, которые составили: генотип ТТ – 44%, СТ – 44%, СС – 12%. Это свидетельствует о высокой распространенности у российских пациентов с генетически детерминированным средним и высоким риском развития миопатий при применении статинов.

Ключевые слова: фармакогенетика, статины, транспортер органических анионов, миопатия.

Фармакогенетический тест – это выявление конкретных генотипов, ассоциированных с изменением фармакологического ответа. Применение таких тестов позволяет заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС и персонализированно подойти к выбору ЛС и его режима дозирования, а иногда определять и тактику ведения пациентов. Ген *SLCO1B1* кодирует полипептид, транспортирующий органические анионы и участвующий в выведении статинов печенью в желчь. В настоящее время стало известно, что носительство аллельного варианта *SLCO1B1**5 ассоциируется с высоким риском развития миопатии, вплоть до рабдомиолиза, при применении статинов: симва-статина, аторвастатина, правастатина, розувастатина. У пациентов-носителей (как гетерозиготных, так и гомозиготных) аллельного варианта *SLCO1B1**5 миопатия при применении статинов в высоких дозах встречается в 60% случаев [1].

Материалы и методы

В исследование включили 45 пациентов в возрасте 58±13 лет (17 мужчин, 28 женщин с гиперлипидемиями Па и Пб типов по Фредриксону), которым планировалось назначение статинов. Все пациенты были генотипированы по аллельному варианту *SLCO1B1**5 (с.521T>C, rs4149056) методом Real-Time PCR после предварительного выделения ДНК из лейкоцитов крови.

Результаты и их обсуждение

В результате генотипирования по аллельному варианту *SLCO1B1**5, из 45 пациентов 20 человек имели генотип ТТ (44%), 20 – генотип ТС (44%) и 5 – генотип СС (12%). При выявлении генотипа ТТ генетически детерминированный риск развития миопатий при применении расценивался как низкий, ТС – как средний и СС – как высокий. При этом применялась схема выбора максималь-