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: симвастатина, 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.521Т>С, 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-

ной дозы статинов в процессе титрования, в зависимости от генотипа по *SLCO1B1*5*, на основании уже имеющих рекомендации [2] (табл.).

Таблица

Выбор максимально допустимой дозы статина в зависимости от генотипа по аллельному варианту *SLCO1B1*5*

	с.521ТТ	с.521ТС	с.521СС
Симвастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	20 мг/сут
Аторвастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	20 мг/сут
Правастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	40 мг/сут
Розувастатин	40 мг/сут	20 мг/сут	20 мг/сут
Флувастатин	80 мг/сут	80 мг/сут	80 мг/сут

Полученные частоты генотипов по аллельному варианту *SLCO1B1*5* у российских пациентов с гиперлипидемиями, которым показано применение статинов, были сопоставимы с частотами в европейских этнических группах [1].

Выводы

В настоящее время определение генотипов по аллельному варианту *SLCO1B1*5*, уже рекомендовано для практического использования экспертами Европейского научного фонда (ESF). При этом данный фармакогенетический тест показан для развития миопатий (в т.ч. и рабдомиолиза) у пациентов с гиперлипидемиями, которым планируется применение статинов и персонализированный выбор максимальной дозы статинов [2]. Полученные нами результаты показывают, что среди российских пациентов с гиперлипидемиями, которым показан прием статинов, часто встречаются генотипы СТ и СС по аллельному варианту *SLCO1B1*5*, ассоциированные со средним и высоким риском развития

миопатий соответственно. Можно предположить, что фармакогенетическое тестирование для персонализации выбора режимов дозирования статинов может способствовать снижению риска миопатий при применении статинов, однако это необходимо доказать при проведении проспективных исследований.

Список литературы

1. *Search Collaborative Group, Link E, Parish S et al.*: SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study. *N. Engl. J. Med.* 2008. 359(8). 789-799.
2. *Becquemont L, Alfirevic A, Amstutz U, Brauch H, Jacqz-Aigrain E, Laurent-Puig P, Molina MA, Niemi M, Schwab M, Somogyi AA, Thervet E, Maitlandvan der Zee AH, van Kuilenburg AB, van Schaik RH, Verstuyft C, Wadelius M, Daly AK.* Pharmacogenomics. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. 2010. Jan;12(1):113-24.

The frequency of genotypes in allelic variants of *SLCO1B1*5*, an associate at a high risk of statins myopathy, at the Russian patients with hyperlipidemia

D.A. Sychev, A.V. Korzh, A.V. Grachev, G.P. Knyazeva

The carrier status of allelic variants of *SLCO1B1*5* is associated with a high risk of myopathy with statins. The frequencies of genotypes in allelic variants of *SLCO1B1*5*, 45 Russian patients with hyperlipidemia, which were as follows: TT genotype 44%, ST 44%, 12% of the SS. This indicates a high prevalence in Russian patients with genetically determined moderate and high risk of myopathy with statins.

Key words: pharmacogenetics, statins, transporter of organic anions, myopathy.

Изучение информированности пациентов по вопросам эффективности и безопасности лекарственных препаратов

Е.Н. Хосева, Т.Е. Морозова, Т.Б. Андрущишина

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Контактная информация: Морозова Татьяна Евгеньевна elmed@yandex.ru

В работе достоверно показано, что пациенты хотели бы иметь ответы на вопросы эффективности, безопасности и стоимости лекарственной терапии в открытом доступе, из официальных источников. Большинство пациентов хотели бы видеть инструкции по медицинскому применению препаратов, изложенные на «доступном» для них языке. Пациенты сообщают врачу о развитии у них побочных эффектах в 75% случаев, однако врачи крайне не активно извещают службы фармаконадзора о выявленных реакциях.

Ключевые слова: информация для пациентов, эффективность и безопасность лекарственных средств.

Проблемы безопасности лекарственной терапии особо актуальны в настоящее время как в России, так и за рубежом. Это обусловлено внедрением в клиническую практику инновационных препаратов с высокой биологической активностью, нерациональным использованием лекарственных средств (ЛС), полипрагмазией, медицинскими ошибками, а также применением недоброкачественных и фальсифицированных

препаратов. Пациенты, как субъекты обращения ЛС, являются важным звеном системы фармаконадзора.

Цель. Изучить информированность пациентов по вопросам эффективности и безопасности ЛС.

Материалы и методы

Проведено фармакоэпидемиологическое исследование методом опроса