

Персонализированная медицина в клинической фармакологии (Краткие сообщения)

Контактная информация: e-mail: elmed@yandex.ru.

Персонализированная медицина – это новый подход к профилактике и лечению заболеваний человека, основанный на его индивидуальных особенностях. Эти особенности можно определять, используя современные молекулярно-генетические технологии (фармакогенетическое тестирование, биомаркеры и другие). В представленных коротких сообщениях представлены результаты подобных исследований, позволяющих повысить эффективность и безопасность лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями суставов, желудочно-кишечного тракта и другими патологиями. Во многих исследованиях оценивалась активность биотрансформации лекарств и их транспорт. Изучались факторы, влияющие на индивидуальный фармакологический ответ (генетика, взаимодействие лекарств, заболевания). Эти исследования являются основой для внедрения методологии персонализированной медицины в клиническую фармакологию.

Ключевые слова: персонализированная медицина, клиническая фармакология, фармакогенетика, биомаркеры, цитохром P-450, транспортеры лекарств.

Влияние носительства аллельного варианта CYP2C9*3 на активность CYP2C9, оцененную по соотношению концентрации лозартана к концентрации его активного метаболита E-3174 в моче

Г.С.Аникин, И.В.Игнатьев, М.В.Смирнова, Д.А.Сычев, А.Ю.Савченко, Г.В.Раменская, А.И.Ташенова, В.Г.Кукес

*Институт клинической фармакологии ФГУ «НЦ ЭСМП» Росздравнадзора, Москва
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва
Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Московская область*

Известно, что полиморфизм генов, кодирующих изоферменты цитохрома P-450, может влиять на окислительную способность печени. Последствием этого феномена может быть повышение концентрации лекарственного средства (ЛС) – субстрата данного изофермента, что приводит к повышению риска развития нежелательных побочных реакций (НПР) при его применении. Однако, генетические особенности пациента, является не единственным фактором, влияющим на активность изоферментов цитохрома P-450, на которую могут влиять другие ЛС (индукторы/ингибиторы),

пища, функциональное состояние печени. С этих позиций представляется перспективной постановка генотипирования с оценкой активности изоферментов цитохрома P-450 для персонализированного выбора как самих ЛС, так и их доз. Нами проведена оценка эффективности и безопасности лозартановой пробы как метода оценки активности изофермента цитохрома P-450 2C9 (CYP2C9) у здоровых лиц в зависимости от носительства аллельного варианта CYP2C9*3.

Цель. Изучение влияния генетического полиморфизма CYP2C9 (носительства аллельного варианта CYP2C9*3)

на активность данного изофермента оцененную, по соотношению концентрации лозартана к концентрации его метаболита Е-3174 в моче (лозартановой пробы).

Материалы и методы

В исследование были включены здоровые лица мужского и женского пола в возрасте 18 до 45 лет. Не включались лица с любыми хроническими заболеваниями, злоупотребляющие алкоголем, беременные, а также с наличием противопоказания к назначению лозартана или принимающие постоянно какие-либо препараты. Всем добровольцам проведено физикальное обследование, выполнены рутинные клиничко-лабораторные тесты (ЭКГ, общий анализ крови, био-

химический анализ крови, клинический анализ мочи, исследования на ВИЧ, вирусы гепатита В и С, реакция Вассермана), по результатам которых все параметры были в пределах нормы. Алкоголь, курение исключались за 1 неделю до начала исследований. Все добровольцы подписали информированное согласие. У всех добровольцев, включенных в исследование, проводился забор крови из кубитальной вены для выявления аллельных вариантов CYP2C9. Всего для проведения лозартановой пробы (сбор мочи в течение 8 часов после приема лозартана в дозе 50 мг) было отобрано 13 мужчин и 7 женщин, все из этнической группы русских. Характеристика здоровых добровольцев представлена в таблице.

Таблица

Демографические данные здоровых добровольцев, включенных в исследование активности CYP2C9

Показатель	Добровольцы (n=20)
Пол М / Ж	13 / 7
Возраст, годы	26,5±4,95
Рост, м	1,73±0,11
Вес, кг	72,5±13,6

Определение концентрации лозартана и Е-3174 (активного метаболита лозартана) в моче проводилось методом ВЭЖХ. Генотипирование методом ПЦР-ПДРФ. Выявление НЛР проводилось с помощью анкетирования (специально разработанная адресная анкета для участников исследования на основе НЛР, перечисленных в типичной клиничко-фармакологической статье препарата). Оценка центральной гемодинамики (ЧСС, АД) во время исследования. Метаболическое отношение (МО) рас-

считывалось, как отношение концентрации лозартана к концентрации его активного метаболита. Статистическую обработку выполняли в среде SPSS Statistics 17,0 методами непараметрической статистики (метод Манна-Уитни).

Результаты и их обсуждение

Среди 20 здоровых добровольцев 10 оказались гомозиготными по «дикому» типу – генотип CYP2C9*1/1, 8 гетерозиготными по аллельному вариан-

ту CYP2C9*3–CYP2C9*1/3 и 2 человека – гомозиготы по аллельному варианту CYP2C9*3– CYP2C9*3/3. Для проведения расчетов добровольцы были разделены на две группы: группа 1– носители «дикого» аллеля CYP2C9*1/1, группа 2 объединила гомо- и гетерозигот по аллельному варианту CYP2C9*3 (CYP2C9*1/3 и CYP2C9*3/3). МО в группе 1 состави-

ло 0,8789 [0,50-2,09], во группе 2– 2,2886 [0,78-7,09], различия оказались статистически значимыми: $p=0,007$ (рис.). Это свидетельствует о более низкой активности CYP2C9 у носителей аллельного варианта CYP2C9*3 по сравнению с лицами, которые не несли данного аллельного варианта.

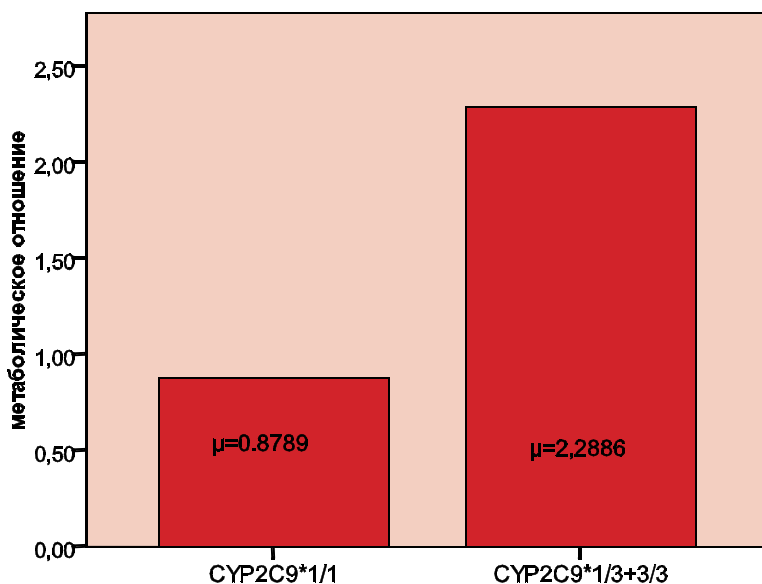


Рис. 1. Различия в активности CYP2C9 по метаболическому отношению (С лозартана/С Е-3174) в зависимости от генотипа CYP2C9

Анкетирование, проведенное в конце исследования, не выявило каких-либо НПР у здоровых добровольцев. При этом не отмечалось статистически значимых изменений САД, ДАД, что говорит о безопасности данной пробы.

Выводы

Таким образом, активность CYP2C9 снижена у носителей аллельного варианта CYP2C9*3 (лица с генотипами CYP2C9*1/3 и CYP2C9*3/3) по сравнению с носителями «дикого» типа – CYP2C9*1/1 ($P<0,007$). Вследствие это-

го можно предположить, необходимость снижения дозы ЛС-субстратов CYP2C9 у пациентов-носителей аллельного варианта CYP2C9*3. Также можно предположить, что сочетание генотипирования по CYP2C9 с определением активности CYP2C9 с помощью лозартановой пробы, позволит более точно выбирать индивидуальный режим дозирования ЛС-субстратов CYP2C9.

Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых ученых докторов наук МД-533.2010.7