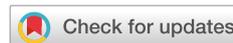


<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-127-131>

Интервью / Interview



Дмитрий СЫЧЕВ:
«Генетические особенности
пациента могут влиять
на профиль эффективности
и безопасности
лекарственного препарата»

Dmitry SYCHEV:
“Genetic features of a patient
may influence the efficacy
and safety profile
of a medicinal product”

РЕЗЮМЕ

Выявление генетических особенностей человека, определяющих индивидуальный ответ пациента на применение лекарственного препарата, и предоставление этой информации врачу позволяет прогнозировать эффективность терапии и риск развития нежелательных реакций. О важности персонализированного подхода к выбору лекарственного препарата и методов контроля его эффективности и безопасности рассказывает академик Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, ректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России Дмитрий Алексеевич Сычев.

Ключевые слова: фармакогенетика; персонализированный подход; фармакогеномика; эффективность лекарственных препаратов; безопасность лекарственных препаратов; нежелательные реакции; полиморфизм; генетические факторы; фармакогенетический атлас

Для цитирования: Сычев Д.А. Генетические особенности пациента могут влиять на профиль эффективности и безопасности лекарственного препарата. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(2):127–131. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-127-131>

ABSTRACT

Identification of the genetic features that determine a patient's individual response to a medicinal product and provision of this information to a doctor helps to predict the effectiveness of therapy and the risk of adverse drug reactions. Dmitry A. Sychev—Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Rector of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education—talks about the importance of a personalised approach to selecting medicinal products and methods for their efficacy and safety control.

© Д.А. Сычев, 2024

Keywords: pharmacogenetics; personalised approach; pharmacogenomics; efficacy; drug safety; adverse drug reactions; polymorphism; genetic factors; pharmacogenetics atlas

For citation: Sychev D.A. Genetic features of a patient may influence the efficacy and safety profile of a medicinal product. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(2):127–131. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-127-131>

— **Дмитрий Анатольевич, за относительно небольшой срок своего существования фармакогенетика получила стремительное развитие. Какие основные проблемы и вызовы, по вашему мнению, стоят перед фармакогенетикой сегодня?**

Цель любой системы здравоохранения, любого медицинского вмешательства — сделать так, чтобы люди жили дольше, а качество их жизни было лучше. Как социально ориентированное государство Российская Федерация в национальных целях своего развития ориентируется на программы увеличения продолжительности жизни¹. Так, ожидаемая продолжительность жизни к 2030 г. составит 78 лет, а к 2036 г. — уже 81 год.

Лекарства с давних времен используются для продления жизни и улучшения ее качества. При этом лекарственные препараты применяются не только для лечения, но и для профилактики и диагностики заболеваний. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано более 13 500 лекарственных препаратов. Разрабатываются и выводятся на фармацевтический рынок препараты с принципиально новым механизмом действия (моноклональные антитела, таргетные, генотерапевтические средства и др.), прежде всего для лечения онкологических, аутоиммунных и других тяжелых заболеваний. Активно внедряется методология доказательной медицины, то есть принятие решения о назначении того или иного препарата в той или иной дозе тому или иному пациенту на основе результатов рандомизированных клинических исследований, метаанализов и систематических обзоров. Профессиональными сообществами на основе принципов доказательной медицины разрабатываются и внедряются в практику клинические рекомендации, которые являются основой оказания медицинской помощи.

В то же время остается нерешенной такая серьезная проблема, как недостаточная эффективность лекарственных средств. Например,

в клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых»² включены 5 групп антигипертензивных препаратов, однако 40–70% пациентов с артериальной гипертонией так и не достигают целевых значений артериального давления на фоне приема препаратов. Другой пример — большое количество пациентов с высоким уровнем холестерина в крови, что является фактором риска развития инфарктов и инсультов, несмотря на доступность статинов и других гиполипидемических препаратов. Даже при применении препаратов новой группы антагонистов пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) до 70% пациентов не достигают целевых уровней липопротеинов низкой плотности и общего холестерина в крови. Антиагреганты — блокаторы P2Y₁₂ рецепторов, применяемые при инфаркте, инсульте, после стентирования коронарных артерий, в частности препарат клопидогрел, эффективны только у 60% пациентов, а у 40% отмечается лабораторная резистентность к ним.

Еще одна серьезная проблема — недостаточная безопасность лекарственных препаратов. В 2023 г. в Росздравнадзор поступило более 45 тыс. спонтанных сообщений о нежелательных реакциях, главным образом серьезных. Но если проводить активный мониторинг нежелательных реакций, анализируя истории болезни в медицинских организациях и учитывая все нежелательные реакции, то в реальности их может быть в 10–20 раз больше. Помимо того что нежелательные реакции могут наносить существенный вред здоровью и даже приводить к летальному исходу, развитие нежелательных реакций является еще и серьезным экономическим бременем для системы здравоохранения. Опасными для жизни серьезными нежелательными реакциями могут быть поражения печени, почек, анафилактический шок, однако, согласно статистическим данным, самой опасной нежелательной реакцией, которая может привести

¹ Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2024 № 309 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года».

² Клинические рекомендации — Артериальная гипертензия у взрослых — 2020–2021–2022 (20.01.2023). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2023.

к летальному исходу, является кровотечение — прежде всего при применении антитромботических препаратов.

— Скажите, от чего зависит индивидуальный фармакологический ответ, когда один и тот же препарат эффективен у одного пациента, у другого развиваются нежелательные реакции, а третий пациент резистентен к нему?

Если говорить о кровотечениях как нежелательных реакциях, то в трети случаев мы видим, что либо врач отклонился от клинических рекомендаций, либо у пациента низкая приверженность к лечению (не принимает препарат, не соблюдает режим приема или дозировку), либо есть проблемы в организации процесса лекарственного обеспечения. Иногда и врачи, и пациенты все делают корректно, но, тем не менее, наблюдается неадекватный ответ на лечение с развитием нежелательных реакций. Это может зависеть от таких факторов, как пол, возраст, сопутствующие заболевания (особенно печени и почек, которые участвуют в элиминации лекарственных препаратов), тяжесть основного заболевания, взаимодействие с другими препаратами, которые принимают пациенты, наличие вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем) и даже особенности пищевого поведения.

Но до половины вклада в фармакологический ответ вносят именно генетические особенности пациентов. Прежде всего это небольшие изменения в генах (нуклеотидные замены, реже — вставки или делеции), кодирующих белки и ферменты, участвующие в фармакодинамике и фармакокинетике. Выявление генетических особенностей пациентов и предоставление этой информации врачу позволит прогнозировать неэффективность лекарственных препаратов или риск развития нежелательных реакций, персонализированно подойти к выбору самого препарата, режимов применения, дозы, а также методов контроля его эффективности и безопасности. Это и есть так называемый фармакогенетический подход к персонализации применения лекарственных средств. На этом фоне фармакогенетика как наука, изучающая роль генетических факторов в формировании индивидуального ответа, приобретает все большее значение.

— Какие именно факторы этому способствуют, как вы считаете?

Возрастание роли фармакогенетики связано с тем, что накапливается все больше и больше

информации о влиянии генетических особенностей пациента на профиль эффективности и безопасности того или иного препарата. Фармакогенетические исследования проводятся как в России, так и за рубежом. Конечно, вклад генетических факторов в развитие нежелательных реакций и резистентности может быть очень разным: для одних препаратов более значимым, для других — менее. На основе таких ассоциаций сейчас активно разрабатываются модели прогнозирования и алгоритмы персонализированного выбора лекарственных препаратов. Вероятно, уже совсем скоро практически для любого препарата будет доступна информация о том, полиморфизмы каких именно генов ассоциированы с развитием нежелательных реакций или с неэффективностью лечения. Зная негенетические и генетические особенности пациента, врач сможет выбрать конкретный препарат, который, скорее всего, будет эффективен для данного пациента и не вызовет у него развития нежелательных реакций.

Информация о том, что генетические особенности пациента могут влиять на профиль эффективности и безопасности, в настоящее время включена в инструкции по медицинскому применению более чем 200 лекарственных препаратов. В некоторых клинических рекомендациях указана необходимость проведения фармакогенетических тестов. Во всем мире, в том числе и в России, увеличивается доступность генетических исследований, снижается стоимость определения так называемых однонуклеотидных полиморфизмов. Доступным становится и секвенирование, причем расширенное экзомное и даже полногеномное секвенирование, результаты которого позволяют детально оценить все индивидуальные генетические вариации. А это значит, что генетическая информация будет доступна для врача и поможет ему в принятии соответствующего решения по лечению конкретного пациента.

— В каких направлениях медицины фармакогенетические методы наиболее востребованы сегодня?

Самым ярким примером использования фармакогенетического тестирования является онкология. Именно так много лет назад появилась таргетная терапия. В настоящее время в этой области применяется большое количество фармакогенетических тестов для выбора эффективного препарата, применение которого позволит улучшить прогноз пациентов с онкологическими

заболеваниями. Большие успехи достигнуты в онкогематологии, в том числе в детской.

Фармакогенетика очень активно и успешно стала применяться в кардиологии для выбора антитромботических препаратов (антиагрегантов и антикоагулянтов). Классический пример — это индивидуализированный выбор дозы варфарина на основе генетических и негенетических особенностей пациента. По нашим данным, подобного рода алгоритмы персонализации на основе генетического тестирования снижают риск развития нежелательных реакций, в частности кровотечений, повышают эффективность терапии, позволяют добиться более стабильного отклика на терапию антикоагулянтами.

Фармакогенетика активно используется в психиатрии для разработки алгоритмов персонализации выбора антидепрессантов, антипсихотических препаратов и транквилизаторов. На основе этих алгоритмов разрабатываются компьютеризированные программы систем поддержки принятия решений, которые имплементируются в медицинские информационные системы и помогают врачу выбрать для пациента персонализированное нужное (правильное) лекарство в правильной дозе. Результаты клинико-экономических анализов подтвердили экономическую целесообразность внедрения такого фармакогенетического тестирования.

Нужно отметить еще один аспект фармакогенетики — этнический. Установлено, что генетические полиморфизмы, которые определяют чувствительность к лекарственным препаратам, имеют разную распространенность в этнических группах. Поэтому изучение распространенности и частоты встречаемости этих генетических полиморфизмов в различных этнических группах нашей многонациональной страны имеет большое значение как для учета этнической и расовой принадлежности, так и для оценки приоритетности внедрения фармакогенетических технологий в клиническую практику. В настоящее время ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России совместно с ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» при поддержке Российского научного фонда принимает участие в создании фармакогенетического атласа Российской Федерации.

– Какова роль фармакогенетики при разработке новых лекарственных препаратов?

Регуляторные органы США и Европы уже давно обратили внимание на возможности использования фармакогенетического тестирования

при создании новых лекарственных препаратов. Это позволяет одновременно с изучением специфической фармакологической активности и безопасности лекарственного препарата установить, какие генетические особенности пациентов могут влиять на эффективность и безопасность лекарственного средства. То есть лекарственный препарат и генетический тест для прогнозирования его эффективности и безопасности разрабатывается одновременно. Ранее, при отсутствии такой методологии, многие препараты-кандидаты отсеивались на этапе клинических исследований, поскольку при их применении выявлялись проблемы с безопасностью. Впоследствии было установлено, что многие риски были генетически детерминированы.

В настоящее время генетическое тестирование нередко применяют при разработке препаратов для онкологии, ревматологии, для лечения орфанных моногенных заболеваний. Многие разработчики включают генетические тесты уже в I фазу клинических исследований. В результате они получают информацию о том, какой генетический полиморфизм действительно влияет на фармакологический ответ. Например, сотрудники нашей академии в клиническом исследовании III фазы при сравнении эффективности антикоагулянта дабигатрана этексилата с варфарином для профилактики и лечения тромботических осложнений при фибрилляции предсердий пациентам проводили полноценный ассоциативный анализ. Была предпринята попытка определить генетический полиморфизм, который мог повлиять на концентрацию препарата в крови и развитие кровотечений. И нашли! Определенный полиморфизм гена CES1 действительно ассоциирован с более низкой частотой кровотечений у пациентов, которым был назначен дабигатрана этексилат. Оказалось, что полиморфизм, ассоциируемый с меньшим риском развития кровотечений, наиболее часто встречается в Российской Федерации у представителей монголоидных этносов.

Генетические особенности, влияющие на фармакологический ответ, должны в будущем стать частью цифрового профиля пациента. Имея доступ к такой информации с помощью медицинской информационной системы, врач в любом уголке России сможет учитывать генетические особенности при выборе лекарственного препарата. Это колоссальный шаг вперед!

Роль фармакогенетики велика и в приверженности пациента лечению. Результаты проведенных исследований показали, что если

пациент знает, что лечение подобрано с учетом его генетических особенностей, то его приверженность лечению значительно возрастает. Повышается уровень доверия к врачу, пациент охотнее соблюдает режим приема и дозировку назначенных лекарственных препаратов. С другой стороны, мы видим, что если врач проходит обучение клинической фармакогенетике, особенно если в программу входит проведение тестирования обучающихся с последующим обсуждением полученных результатов, то увеличивается приверженность врачей данному подходу и они охотнее применяют свои знания в клинической практике.

— Дмитрий Алексеевич, в России фактическим центром компетенции области фармакогенетики и фармакогеномики является Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, которую вы представляете?

Анализ российских научных публикаций в этой области — диссертационных работ, патентов, разработок алгоритмов персонализа-

ции применения лекарственных препаратов на основе генетического тестирования — показал, что авторами наибольшего их количества являются сотрудники кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России. Другие кафедры тоже принимают активное участие: изучают возможность использования достижений фармакогенетики для персонализации применения лекарственных препаратов в офтальмологии, урологии, хирургии, анестезиологии, аллергологии, кардиологии и, конечно же, в психиатрии, неврологии и онкологии. Отдельной темой является фармакогенетика радиофармпрепаратов. В скором времени, наверное, не останется такой области, где фармакогенетика не помогала бы персонализировать применение лекарственных препаратов, потому что это действительно платформенная, универсальная история, которая может сделать лечение самых разных заболеваний в различных областях медицины максимально эффективным и безопасным.

ОБ АВТОРЕ / AUTHOR

Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Dmitry A. Sychev, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>