

# «Фармакогенетические подходы в современной психиатрии: перспективы стандартизации»

---

**М.В.Иванов – профессор, д.м.н.,  
руководитель отделения  
биологической терапии  
психически больных,**

**А.Н. Чомский - научный сотрудник  
отделения биологической  
терапии психически больных**

**Научно-Исследовательский  
Психоневрологический  
Институт им.В.М.Бехтерева  
Санкт-Петербург**

**С.А.Иванова - профессор, д.м.н.,  
руководитель лаборатории  
клеточных и  
молекулярно-биологических  
исследований**

**Научно-Исследовательский  
Институт Психического Здоровья  
Сибирского Отделения РАМН  
Томск**

## *Что такое Фармакогенетика?*

- наука, изучающая то, каким образом разные генотипы определяют разный клинический ответ на лекарственные средства;

---

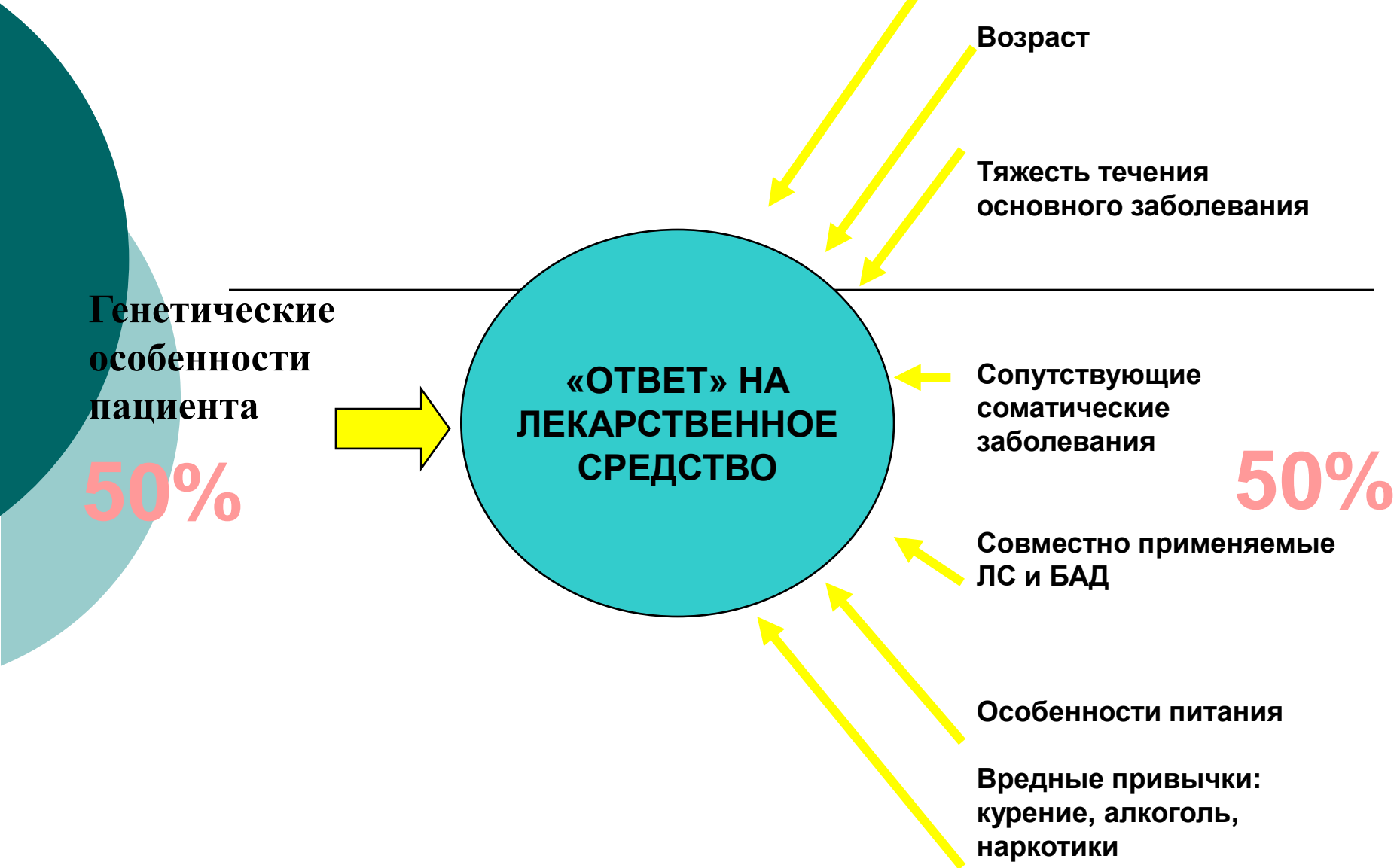
-изучение того, в какой мере люди по разному реагируют на лекарственные средства в силу своих генетических особенностей;

-изучение корреляций наследственной генетической информации и лекарственного ответа.

# Разделение внутри «одной» группы по терапевтическому ответу и безопасности



# Компоненты для «ответа» на ЛС



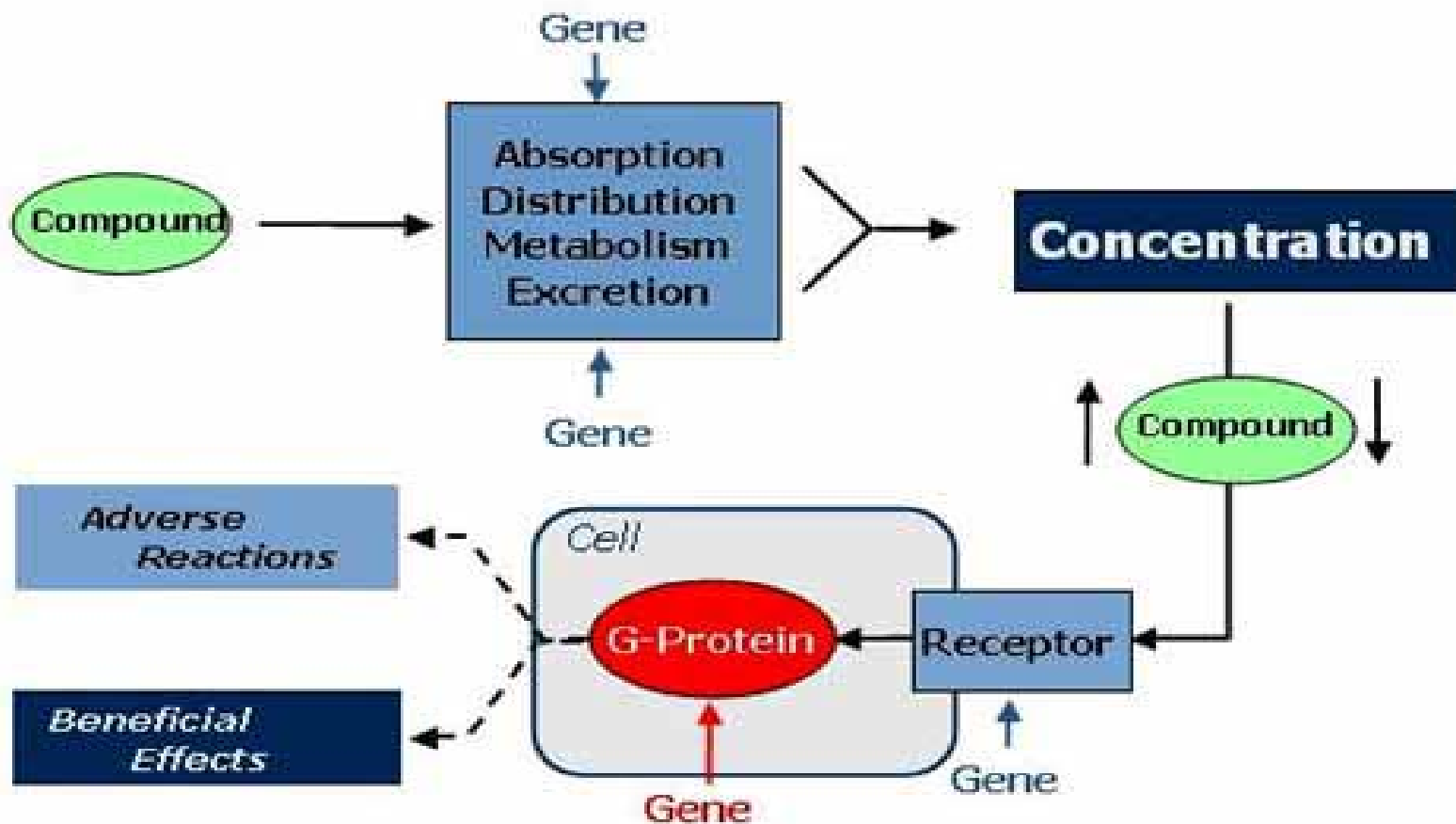
# Почему следует изучать фармакогенетику антипсихотиков?

---

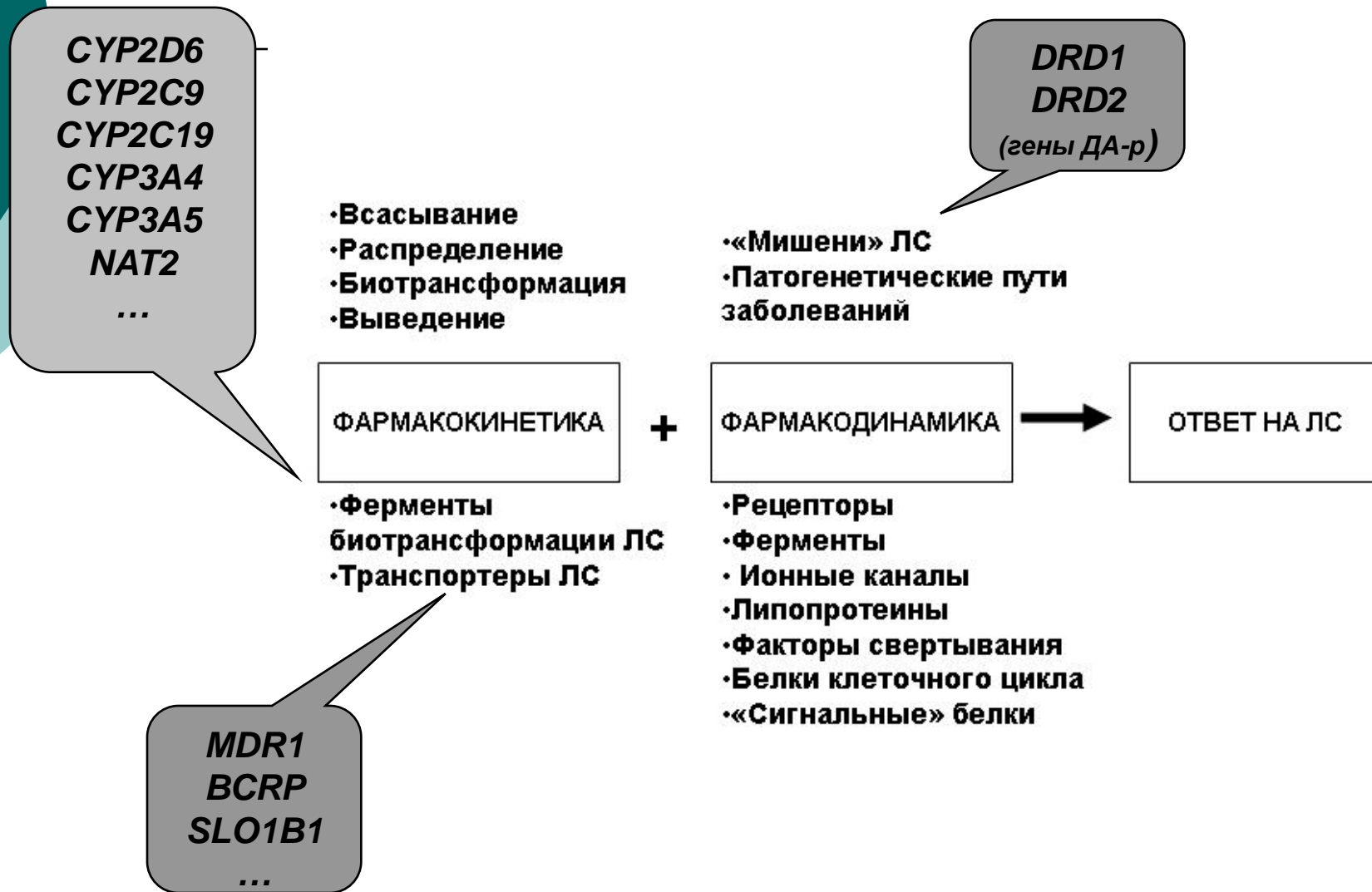
1. Только 60-70% пациентов отвечают на терапию антипсихотиками;
2. Позднее выявление проблемы недостаточного терапевтического ответа (спустя 4-12 недели с начала терапии);
3. Терапия антипсихотиками небезопасна (ЭПС, нейроэндокринные побочные эффекты и т.п.);
4. Механизм действия антипсихотиков до конца не ясен.

# Гены ответственные за развитие лекарственного эффекта

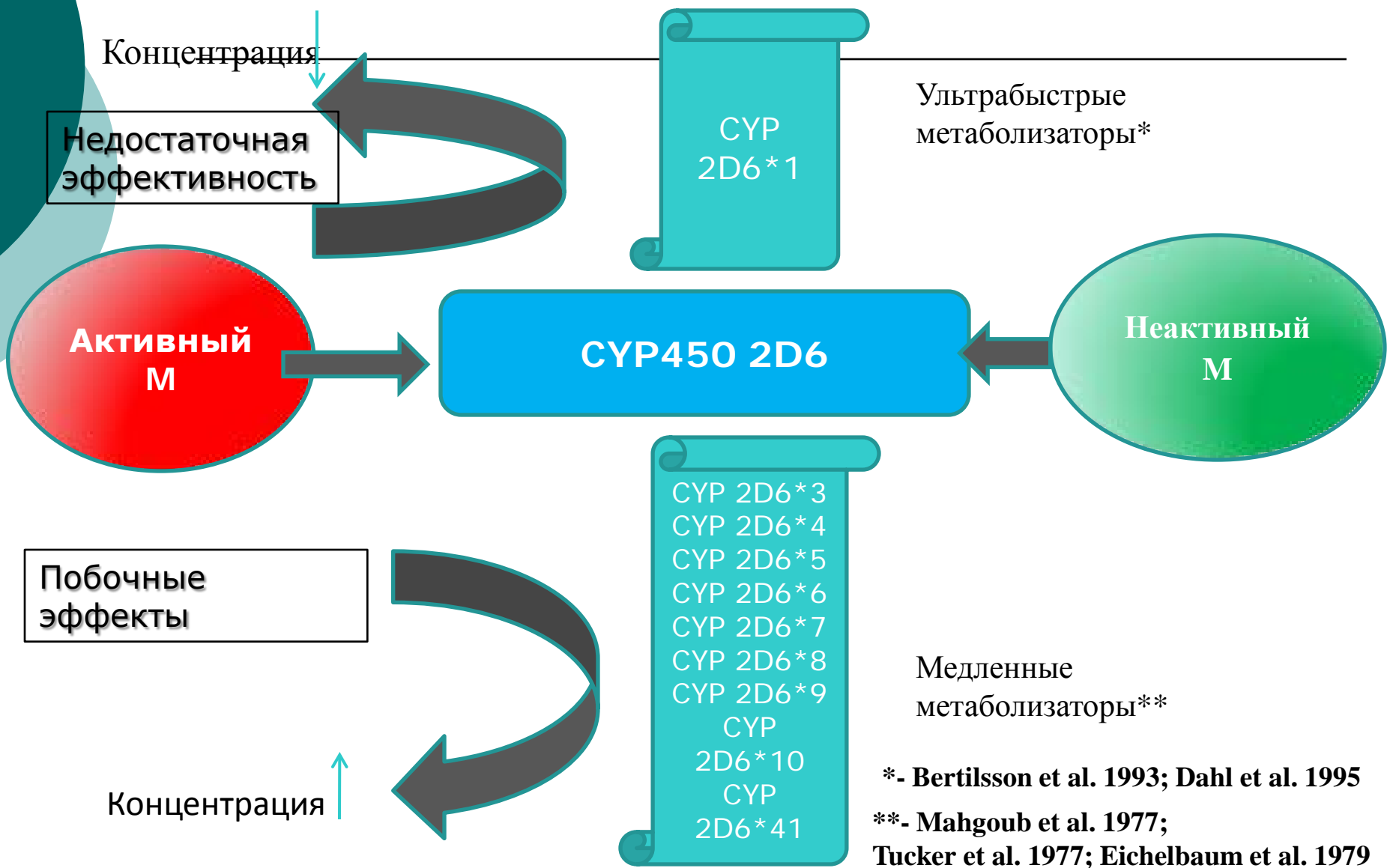
## Genes Determine Drug Effects



# Некоторые гены-кандидаты, полиморфизмы которых влияют на фармакологический ответ



# Схема биотрансформации антипсихотиков и варианты терапевтического ответа в зависимости от активности цитохромов P 450

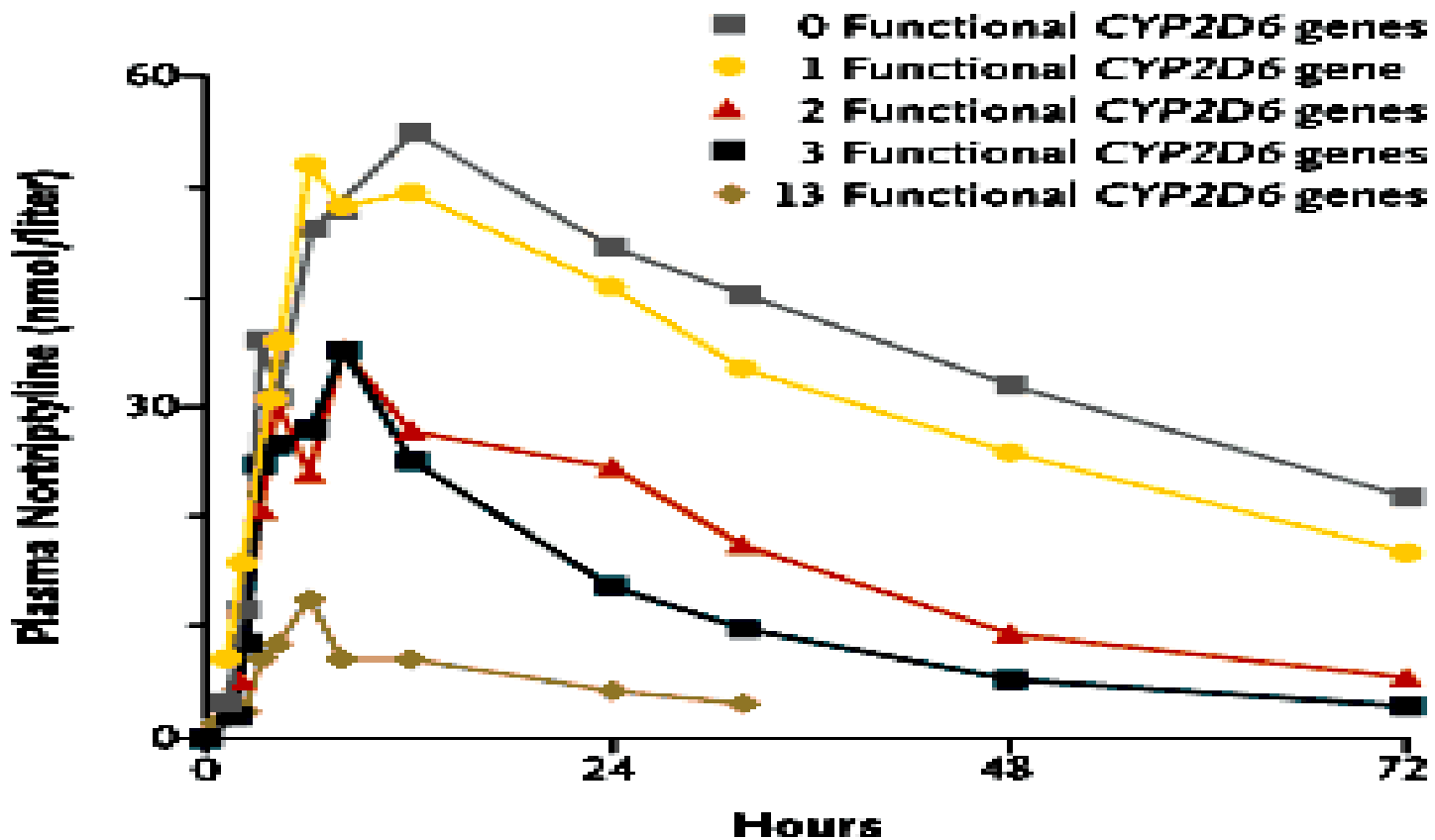


\*- Bertilsson et al. 1993; Dahl et al. 1995  
\*\*- Mahgoub et al. 1977;  
Tucker et al. 1977; Eichelbaum et al. 1979

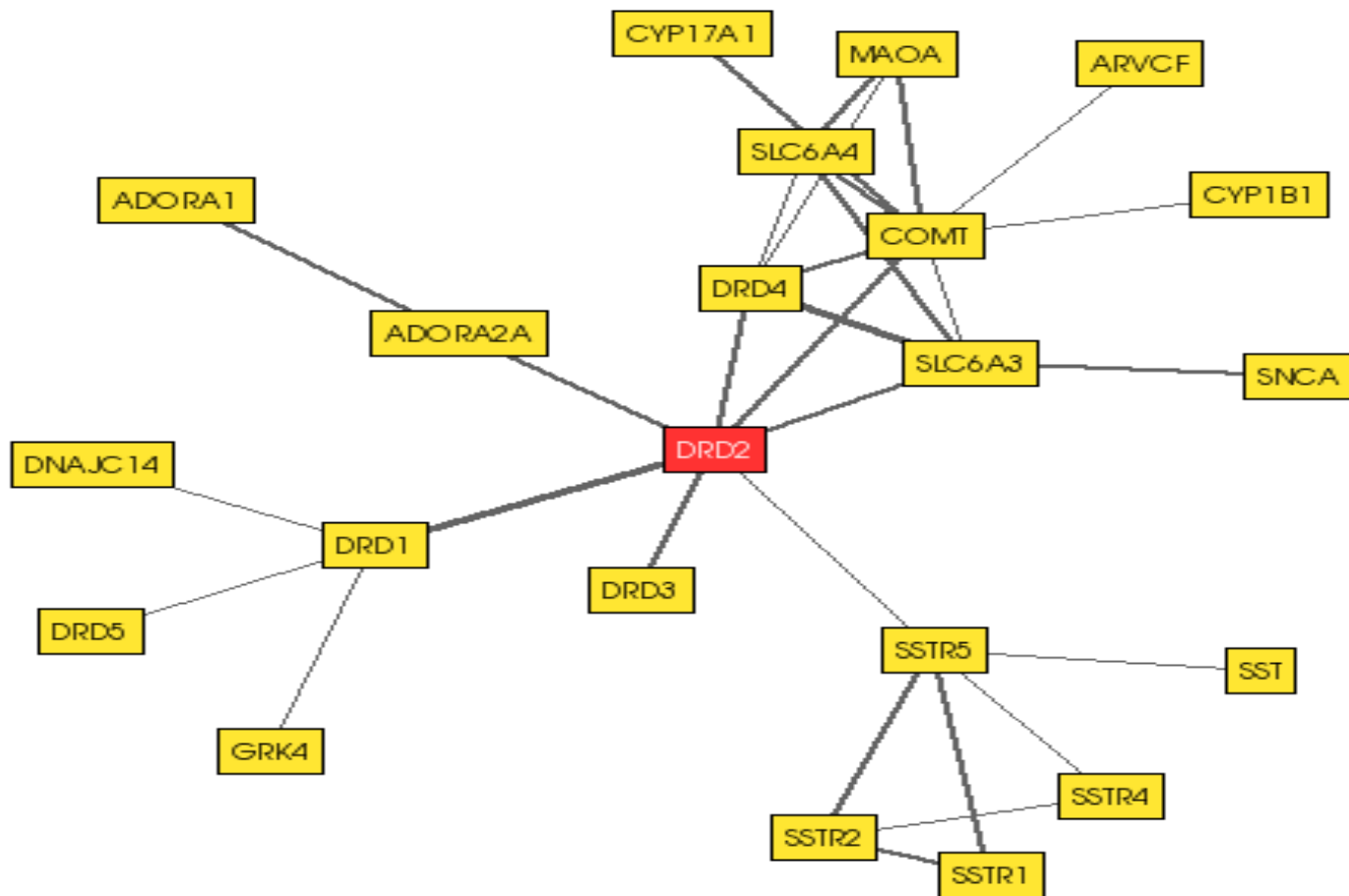




## Связь концентрации препарата в крови с количеством функциональных вариантов генов CYP2D6



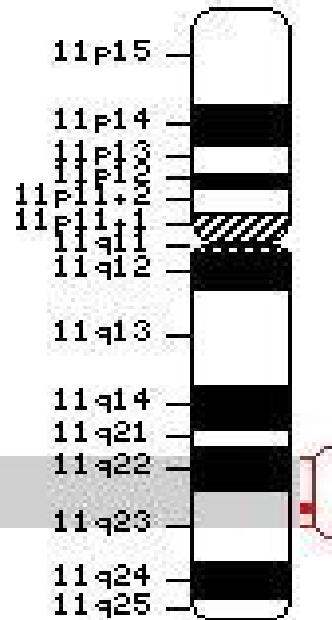
# Взаимосвязь генетических полиморфизмов на примере гена D2-рецептора



## Полиморфизм гена D2 рецептора – клиническое значение

### A1 (+) или Del (-)

chromosome 11



- большая тяжесть психотической симптоматики
- качественный ответ на D-блокаторы
- высокая выраженность неврологических побочных эффектов

### A1 (-) + Del (+)

- незначительный ответ на D-блокаторы
- умеренная или незначительная выраженность побочных эффектов

## **Фармакогенетическое тестирование особенно необходимо в следующих клинических ситуациях**

---

- При применении ЛС с большим спектром и выраженностью нежелательных лекарственных реакций
- При длительном применении ЛС
- (сердечно-сосудистые, психотропные ЛС, гормональные препараты и т.д.)
- При применении ЛС с узкой терапевтической широтой
- У пациентов из групп риска развития нежелательных лекарственных реакций
- При применении дорогостоящих ЛС

# **Общие требования, предъявляемые к фармакогенетическому тесту для внедрения в клиническую практику**

---

**Тест должен обладать высокой чувствительностью, специфичностью, предсказательной ценностью положительного и отрицательного результатов.**

- **Должен быть хорошо разработан алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического теста.**

- **Должны быть доказаны преимущества применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом (без тестирования).**

- **Тест должен быть оценен с позиции фармакоэкономики.**

# Фармакогенетические тесты, рекомендованные к применению в клинической практике для снижения риска развития НЛР (FDA, EMEA)

---

- Оральные антикоагулянты: варфарин, аценокумарол (определение полиморфизмов генов *CYP2C9* и *VKORC1*)
- **Антидепрессанты и нейролептики (определение полиморфизмов гена *CYP2D6*)**
- Изониазид, пиразинамид, рифампицин (определение полиморфизмов гена *NAT2*)
- Оральные контрацептивы (определение т.н. «мутации Лейдена» в гене V фактора свертывания)
- Атомoksetин (определение полиморфизмов гена *CYP2D6*)
- Вориконазол (определение полиморфизмов гена *CYP2C19*)
- **Карбамазепин (определение полиморфного маркера *HLA-B\*1502*)**
- Абакавир (определение полиморфного маркера *HLA-B\*5701*)
- Азатиоприн, 6-меркаптопурин (определение полиморфизмов гена *TPMT*)
- Иринотекан (определение полиморфизма гена *UGT1A1*)

## Перспективы фармакогенетики:

---

- 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.





# Финансовые затраты, связанные с НЛЯ

---

- в США – от 30 до 130 миллиардов \$ ежегодно

*Johnson JA, Bootman JL. Arch Intern Med 1995;155:1949-56*

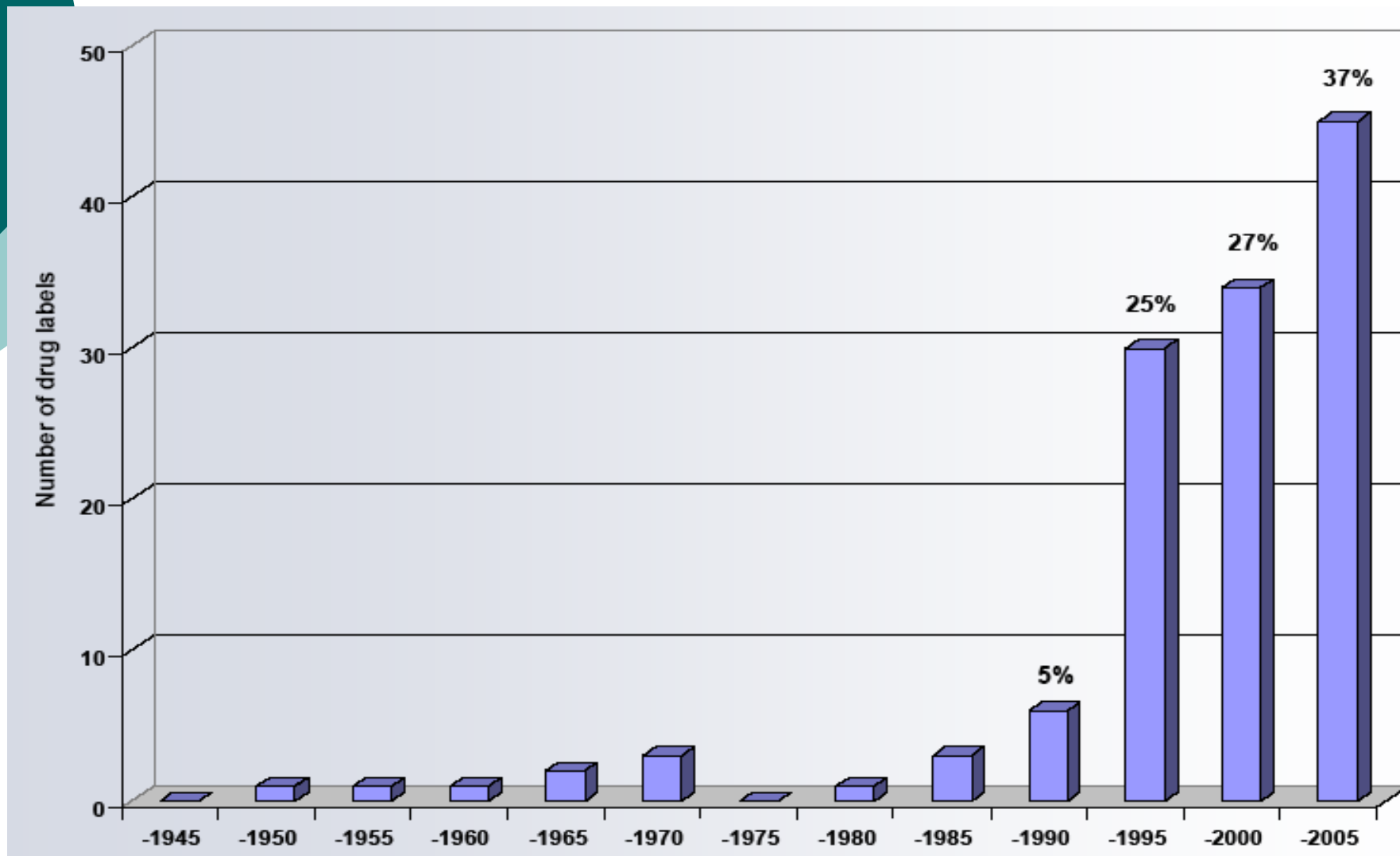
- в Швейцарии - 70-100 млн. швейцарских франков ежегодно составляют 5,5-17% от общих затрат на здравоохранение

*Moore N.D. et al. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 1995*

- в России эти затраты могут составлять от 0,58 до 1,8 млрд. \$

*Кукес В.Г., 2008*

## Рост числа ЛС, для которых имеется ФГ информация



Felix W. Frueh, 2006

# Приказ министра здравоохранения РФ №494 от 22.10.03 «О совершенствовании деятельности врачей-клинических фармакологов»

---

6. Врач-клинический фармаколог осуществляет следующие функции:

6.1. *Консультация больных с целью рационализации проводимой фармакотерапии с учетом генетических особенностей....»*

«Положение о деятельности лаборатории фармакокинетики и фармакогенетики»

5. Лаборатория осуществляет следующие функции:...

5.3. *Выявляет индивидуальные фармакогенетические особенности действия и метаболизма ЛС пациентов ЛПУ»*





---

*«Самое главное в лунной экспедиции не то, что человек ступил на Луну, а то, что он увидел Землю»*

*Норман Казинз*