



Фармакогенетика для практикующего врача. Что решают гены?

Ксения Александровна Загородникова, к.м.н., PhD

Зав. отделом клинической фармакологии

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ

Зав. ЦНИЛ, доцент кафедры терапии и клинической фармакологии

ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

23 апреля 2018

Персонализированная терапия = рациональная терапия



Рациональное использование лекарств — пациент получает лекарство, показанное **по его** клиническому состоянию, в дозе, необходимой **именно ему**, адекватную продолжительность времени и по наименьшей цене для него и для здравоохранения

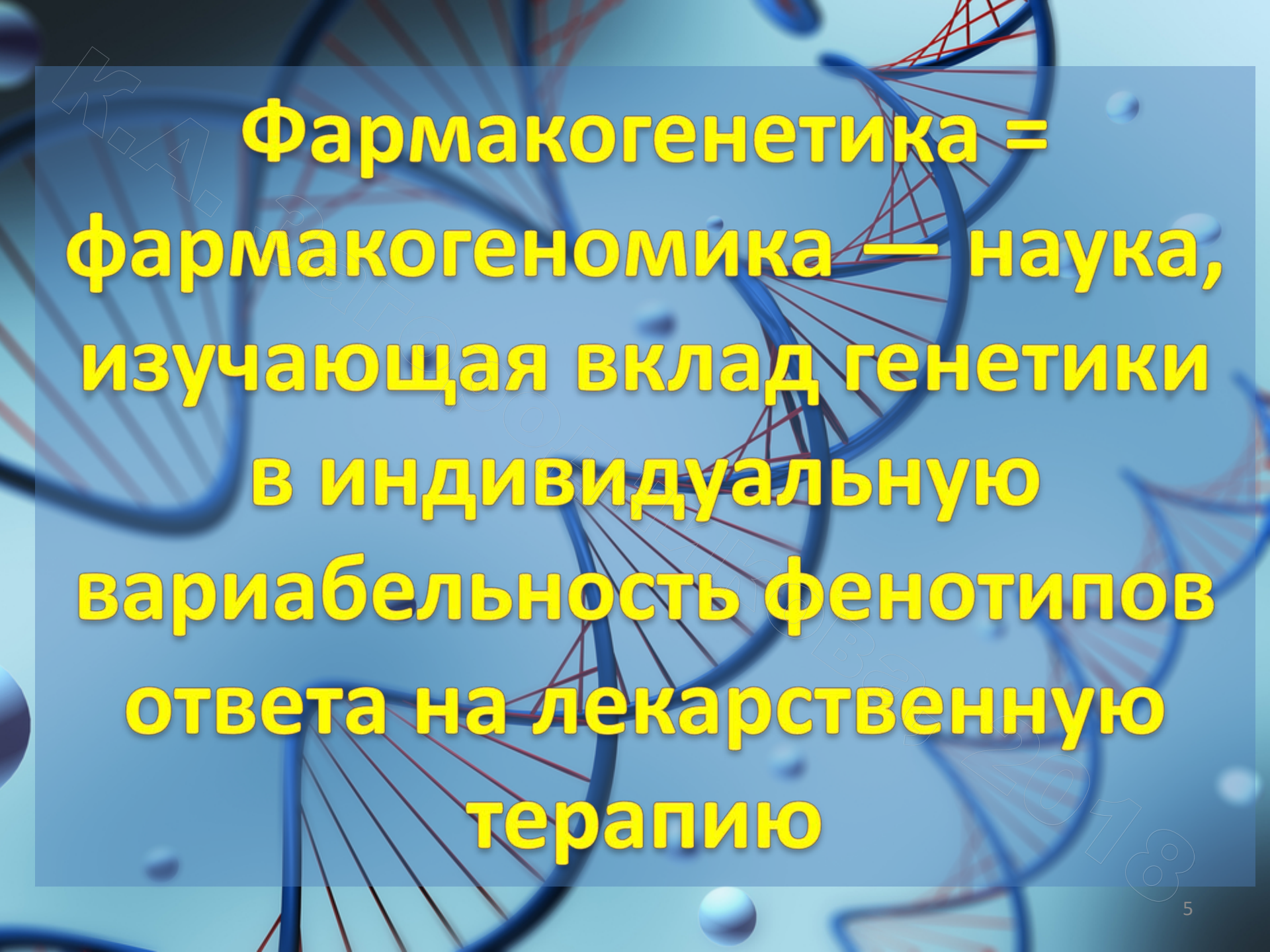
1985 г.

Почему не могут помочь возрастающие требования к регистрации НОВЫХ лекарств?

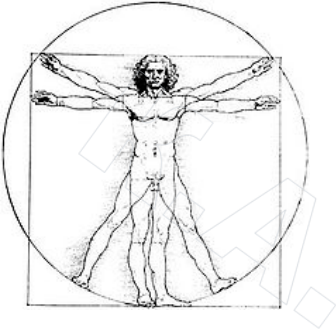


Rothwell PM. Can overall results of clinical trials be applied to all patients? *Lancet* 1995;345:1616-9.
Kravitz RL, Duan N, Braslow J. Evidence-based medicine, heterogeneity of treatment effects, and the trouble with averages. *Milbank Q* 2004;82:661-87.
Kent DM, Hayward RA. Limitations of applying summary results of clinical trials to individual patients: the need for risk stratification. *JAMA* 2007;298:1209-12.





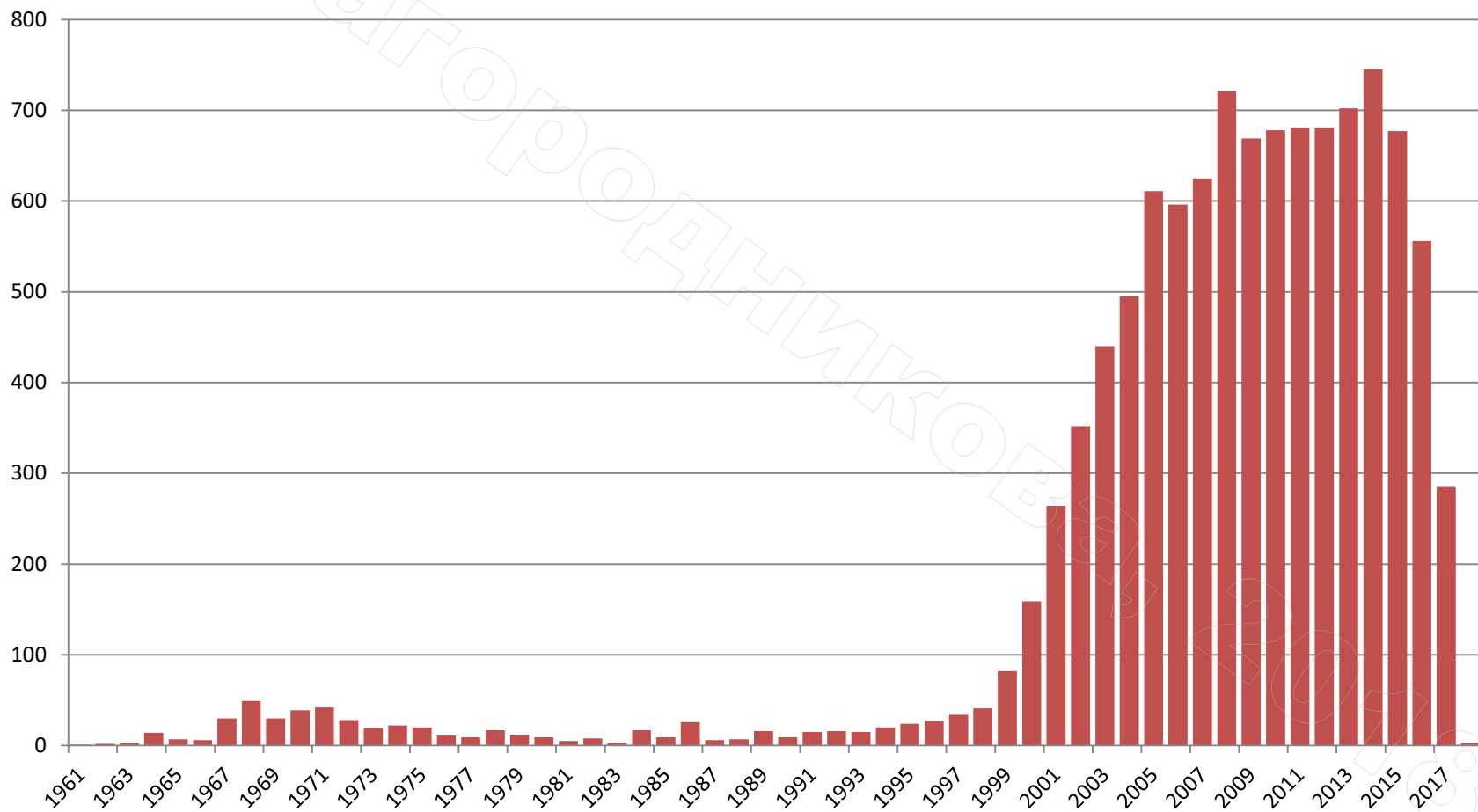
**Фармакогенетика =
фармакогеномика — наука,
изучающая вклад генетики
в индивидуальную
вариабельность фенотипов
ответа на лекарственную
терапию**



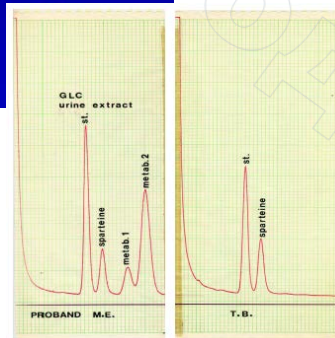
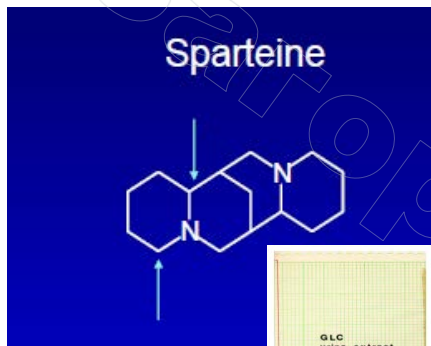
Исторические вехи фармакогенетики

1902	A. Garrod	Предположение наследования биохимических реакций
1953/61	Boenice Reif / Price Evans	N-ацетилтрансфераза 2 (побочные эффекты изониазида)
1956/57	Beutler / Waller & Löhr	Дефицит Г6ФДГ (гемолиз при применении некоторых ЛС)
1957	Vogel / Motulsky	«Фармакогенетика»
1962	W. Kalow	Дефицит псевдохолинэстеразы (суксаметоний — остановка дыхания)
1975/77	Eichelbaum/Smith	Полиморфизм CYP2D6
1980	Weinshilboum / Evans	Тиопурин S Метил Трансфераза (TPMT) — токсичность 6-меркаптопурина
1997	Журнал Science	Фармакогенетика — одно из 6 научных направлений, которые вероятнее всего будут преобладать в 1998 г.
2003	Фармакогеномика	Завершен проект «Геном человека», описано 1,42 млн полиморфизмов в генах

MESH: фармакогенетика/фармакогеномика (PubMed)

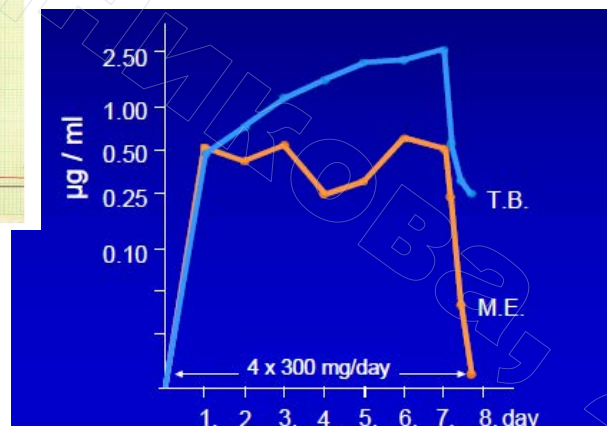


НПР как Ньютоново яблоко



Побочные эффекты:

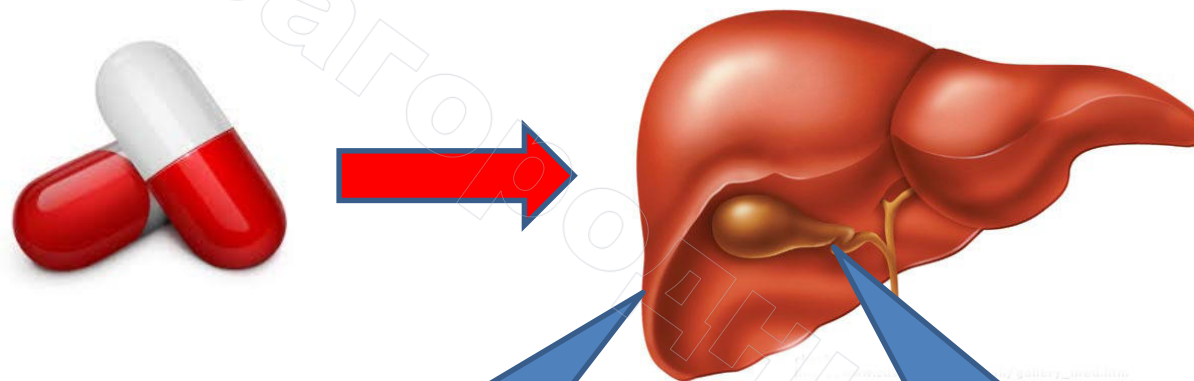
- нарушение зрения
- диплопия
- головная боль



Эффекты: • антиаритмическое действие

M.Eichelbaum

Превращение (метаболизм)



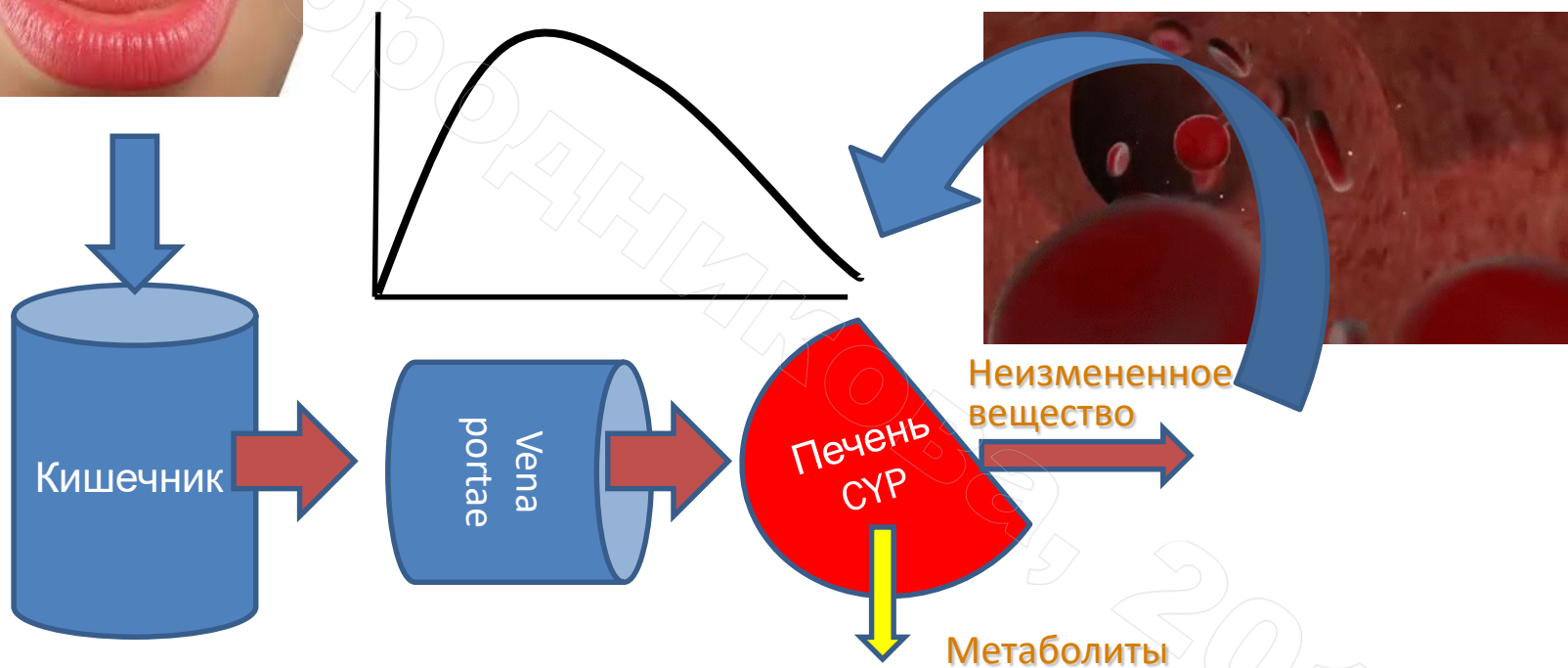
1я фаза:

CYP450 — окислительно-восстановительные реакции, изменение основных свойств молекулы

2я фаза:

конъюгации — приобретение молекулой гидрофильных свойств для лучшего выведения

Чаще всего ответ на терапию зависит
от концентраций в области мишени действия



Замена крохотного нуклеотида в днк может изменить многое

Иван

TTGACGTCA**G**TGCCCGTGAC

Николай

TTGACGTCA**C**TGCCCGTGAC

Иван

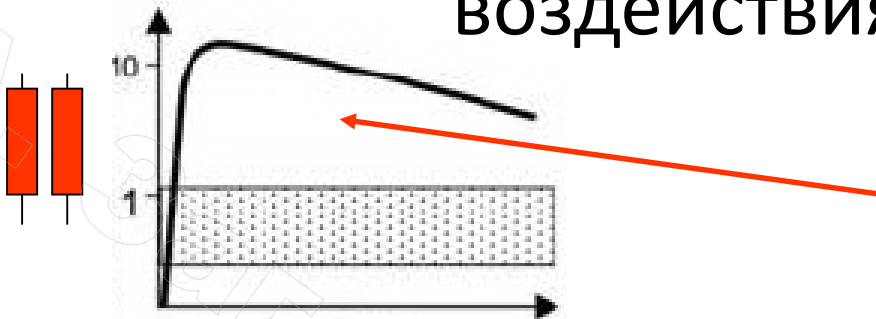
TTGACGTCA**G**TGCCCGTGAC

Петр

TTGACGTCA...TGCCCGTGAC

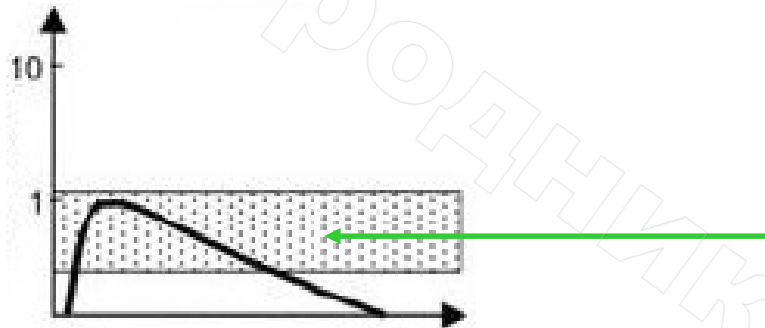
Генотип CYP2D6 и фенотип лекарственного воздействия

10%



Токсичность?

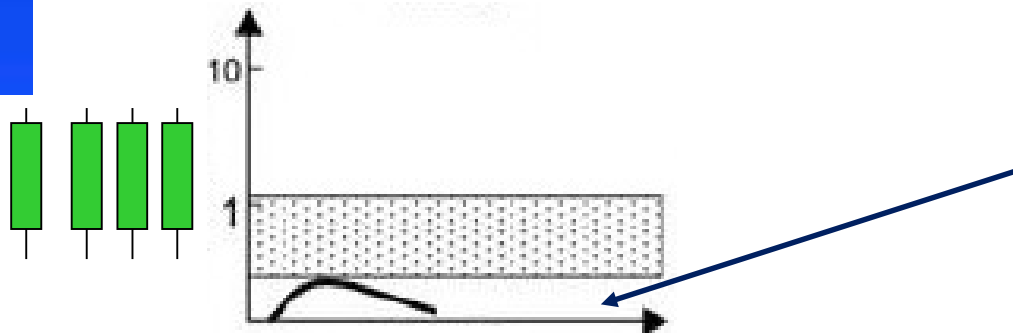
Медленный инактиватор



Ожидаемый эффект

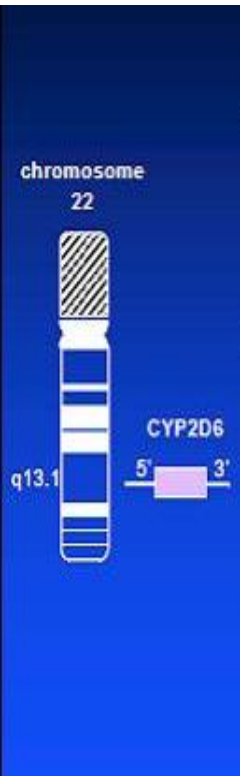
Нормальный инактиватор

5%



Недостаточный эффект

Быстрый инактиватор



Что может происходить клинически в результате метаболизма 1й фазы

Активное вещество становится неактивным — препарат перестает действовать

Активное вещество образует активные метаболиты — продолжает действовать

Неактивное вещество (пролекарство) становится активным — препарат начинает действовать

Активное вещество образует токсичные метаболиты — появляется риск побочных эффектов

Медленный метаболизм

Активное лекарство

- Варфарин (CYP2C9) — риск кровотечений
- Метопролол (CYP2D6) — риск АВ-блокады

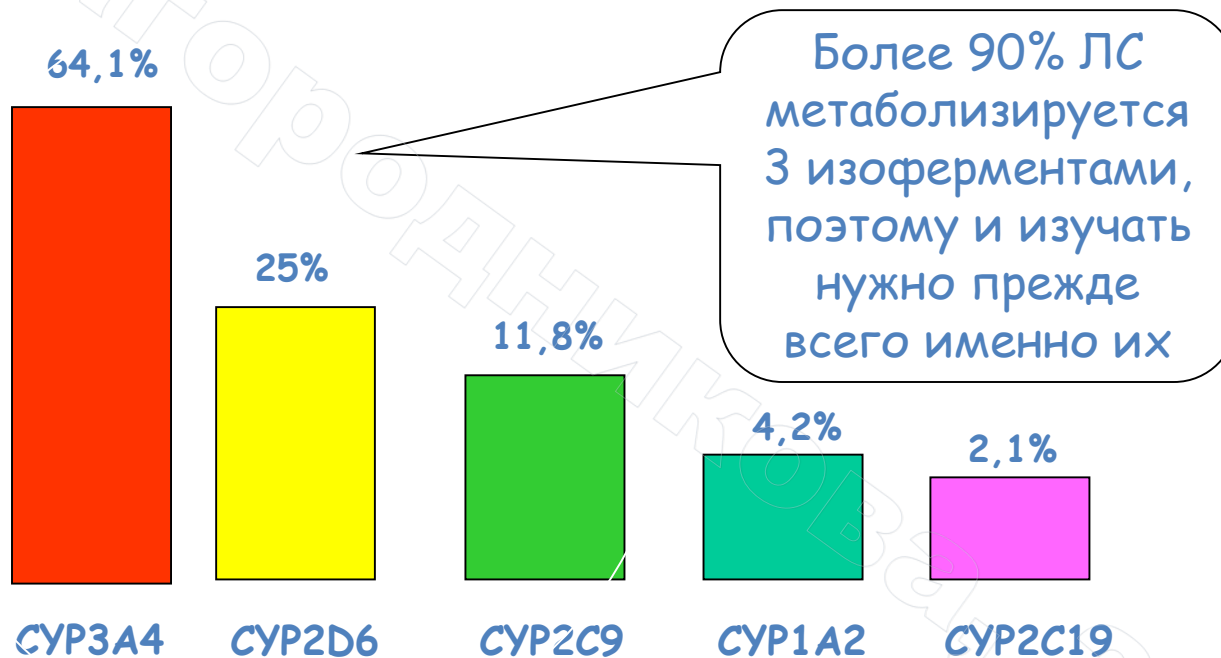
Про-лекарство

- Клопидогрел (CYP2C19) — недостаточный эффект

Быстрый метаболизм

- Метопролол (CYP2D6) — недостаточный эффект
- Кодеин (CYP2D6) — угнетение дыхания (избыточный эффект)

Изоферменты цитохрома Р-450 (CYP450) отвечают за 1ю фазу метаболизма

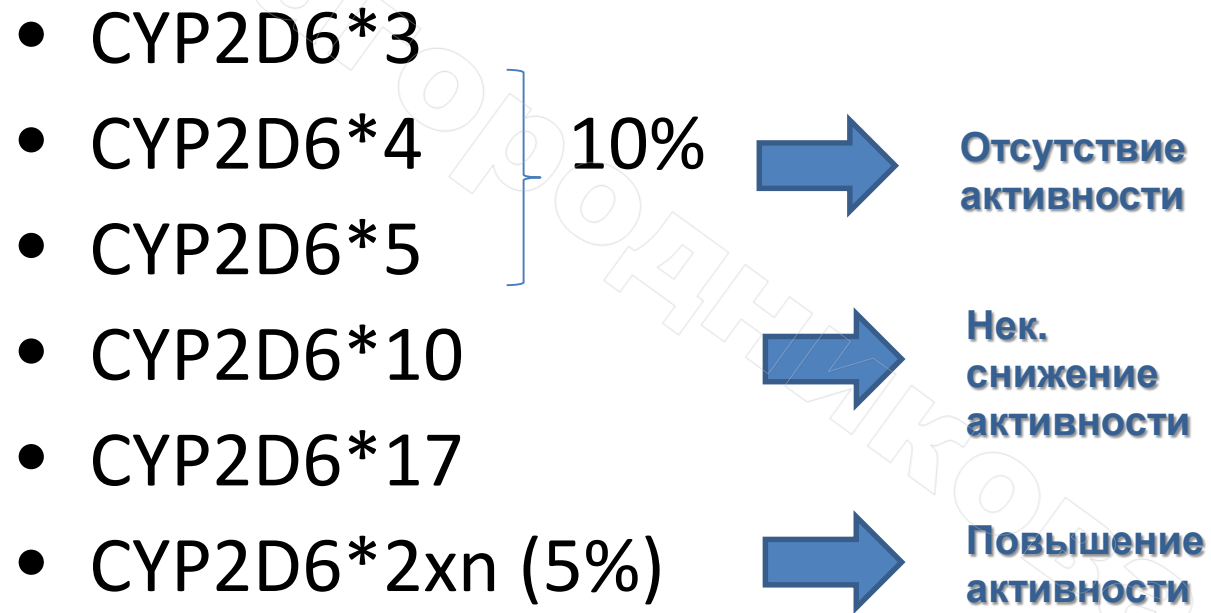


CYP2D6 — 25% существующих лекарственных средств

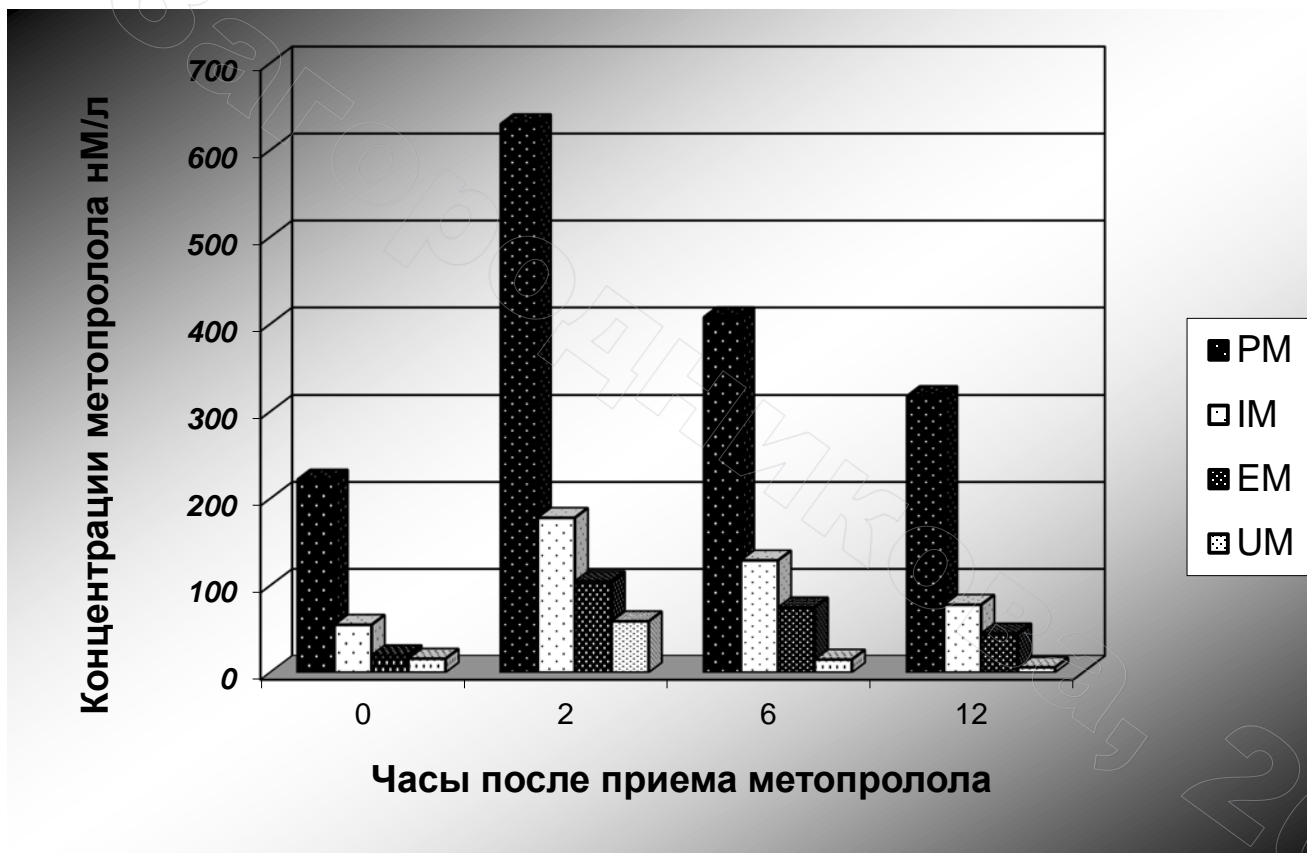
Психотропные
лекарственные
средства
(антидепрессанты/
антипсихотики)

Сердечно-
сосудистые: бета-
адреноблокаторы,
антиаритмики

CYP2D6



Концентрации метопролола зависят от генотипа CYP2D6



Загородникова К.А., 2008

Арипипразол — акатизия

- FDA инструкция рекомендует тестировать пациентов на мутации CYP2D6
- У медленных метаболизаторов — применять 50% от обычной дозы
- У медленных метаболизаторов по CYP2D6, получающих ингибиторы CYP3A4 (макролиды, азолы) — применять 25% от обычной дозы



Ультрабыстрое превращение Кодеин - морфин

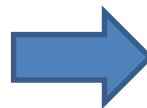
- 7 документированных случаев гибели детей с ультрабыстрым метаболизмом CYP2D6 от остановки дыхания

Регулирование
обращения
кодеина, запрет
безрецептурного
применения



CYP2C19

- CYP2C19*2 (14%)
- CYP2C19*3 (0,3%)



**Отсутствие
активности**

- CYP2C19*17 (20%)



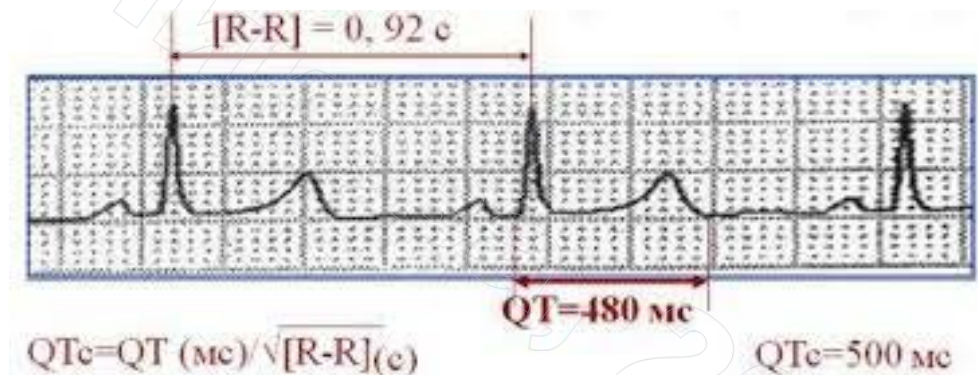
**Повышенная
активность**

Клиническое значение генетических полиморфизмов в применении клопидогрела

- CYP2C19*2 — риск кардиальной смерти, повторных ОКС, реваскуляризации выше в 3,69 раз; ретромбозов стента — в 6,02 раза [Collet, 2009 AFIJ](#)
- CYP2C19*2 — независимый фактор риска ретромбоза стента — ОР 3,4 [Giusti, 2009](#)
- CYP2C19*17 — снижение риска тромбоза, повышение риска кровотечений [Liu, 2011](#)
- FDA рекомендует празугрель пациентам с мутациями при отсутствии других противопоказаний

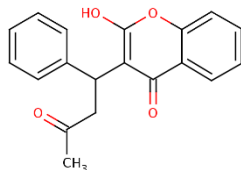
Циталопрам — синдром удлиненного QT

- У носителей «медленных» аллелей CYP2C19 повышается риск удлинения QT
- В инструкции FDA установлена максимальная доза — 20 мг в сутки для носителей





Варфарин

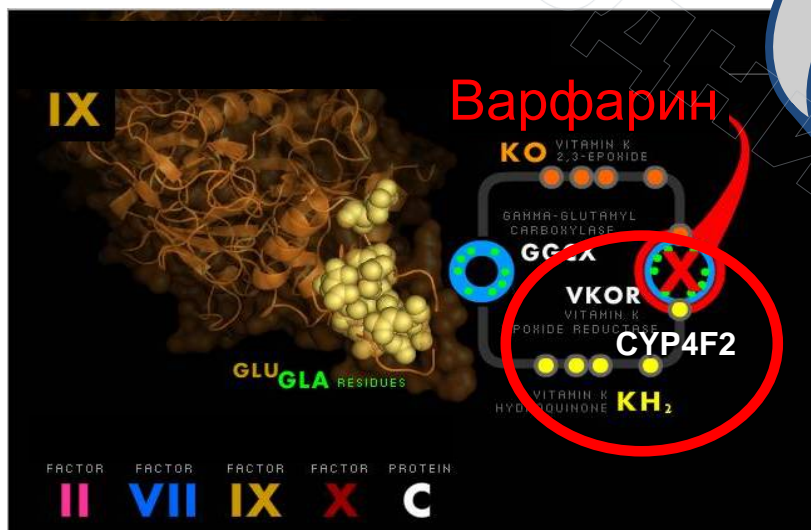


Генетическая вариабельность в генах *VKORC1* и *CYP2C9* вместе объясняют ~40% вариабельности в ответе на терапию (Fung, et al., 2012)

R-варфарин
(малоактивный)

S-варфарин

Гидроксиварфарин



CYP2C9
CYP2C8
CYP2C18
CYP2C19

Клинические доказательства?

- IWPG (international warfarin

pharm

1. Фармакогенетическое тестирование не заменяет необходимости контроля МНО

2. Пациенты уже на терапии не нуждаются в генетическом тесте

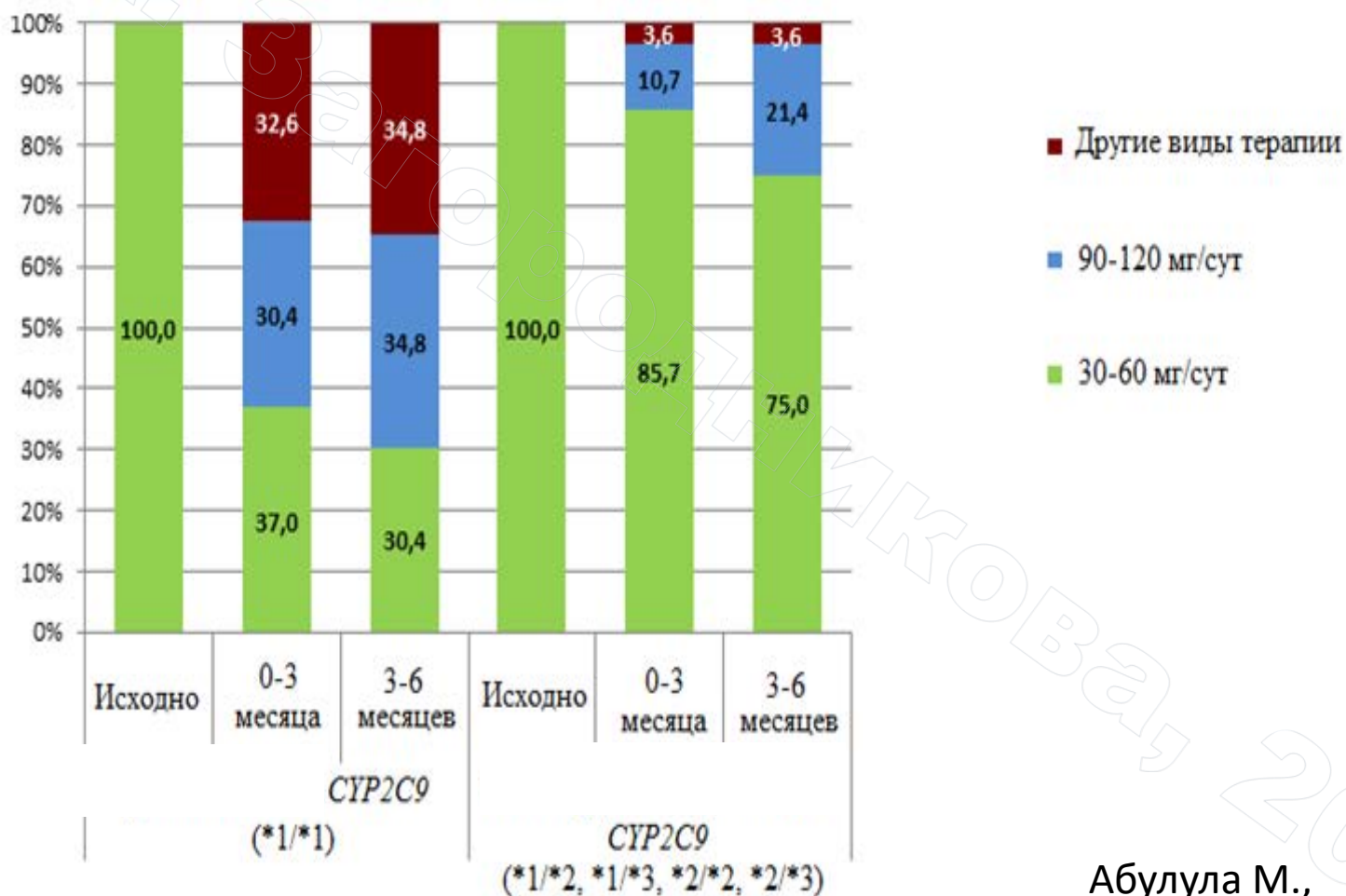
3. Тест может помочь на этапе подбора стартовой дозы (консенсус по клиническому внедрению ФГ, 2017)

- Варфарин

Помогает ли генетический тест улучшить клинический прогноз пациентов — вопрос, еще требующий решения

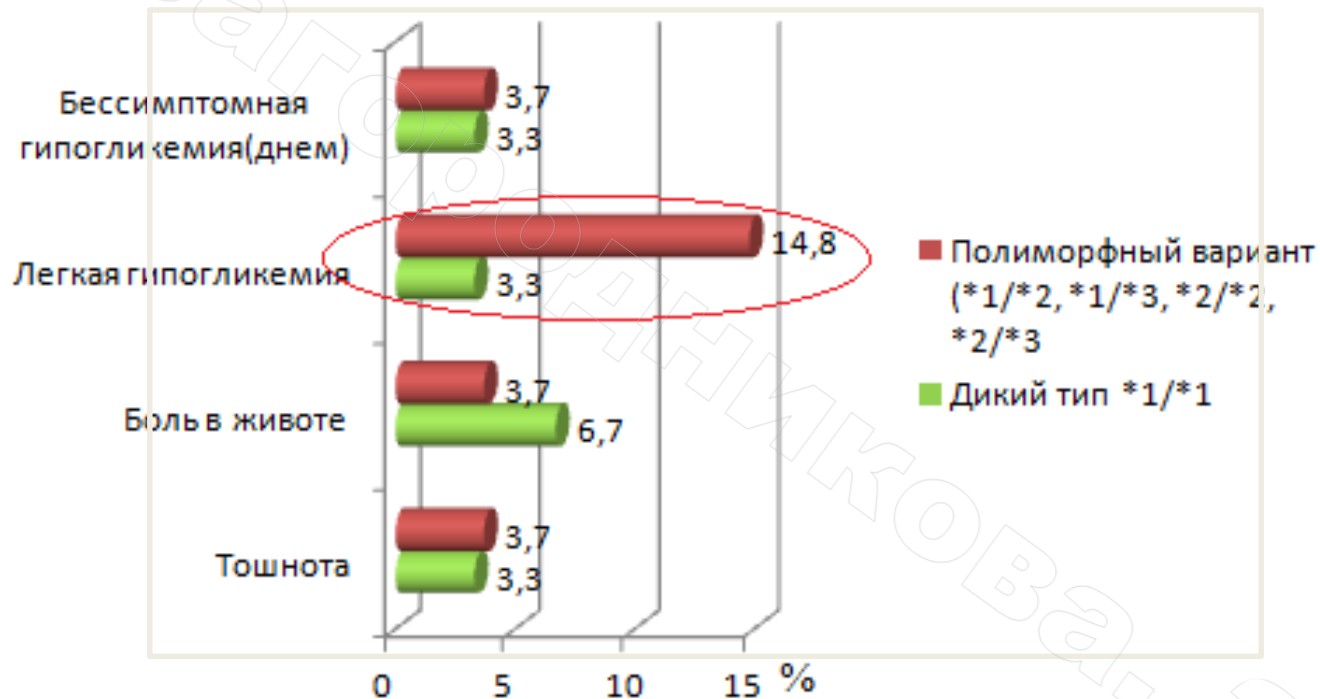
Pharmacogenomics, 2010

Потребности в дозах гликлазида у пациентов с разными генетическими вариантами CYP2C9



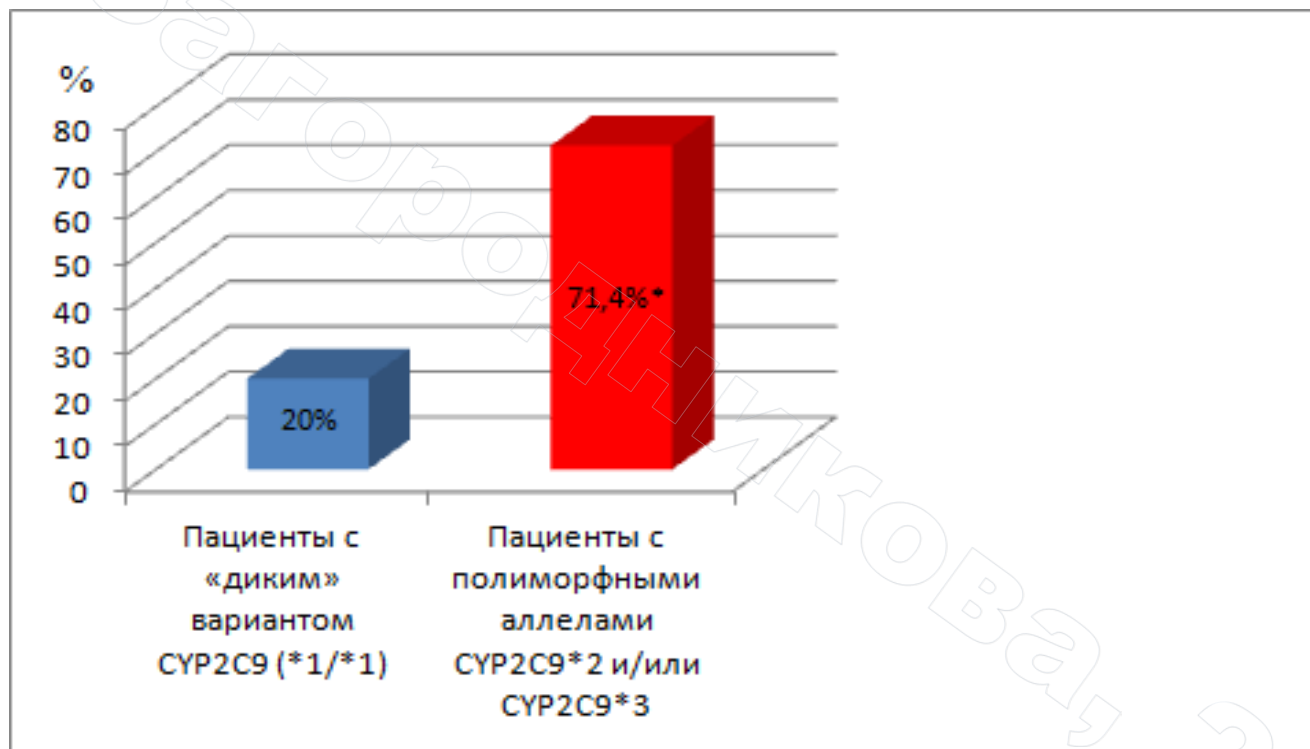
Абулула М.,
Загородникова К.А.

Распределения нежелательных явлений, возникших на фоне лечения гликлазидом, в зависимости от генотипов CYP2C9*2 и CYP2C9*3



OR (отношение шансов) = 5,04; 95% ДИ: 0,53–48,27; $p = 0,16$,
т.е. шансы развития легкой гипогликемии у пациентов с полиморфными аллелями
*2,*3 в 5 раз выше, чем у пациентов с «диким» типом гена (*1*1)

Распределение пациентов с гипогликемией по результатам CGMS в зависимости от генотипов CYP2C9



OR (отношение шансов) = 10,0; 95% ДИ: 1,05–95,46 ; *- $p = 0,046$

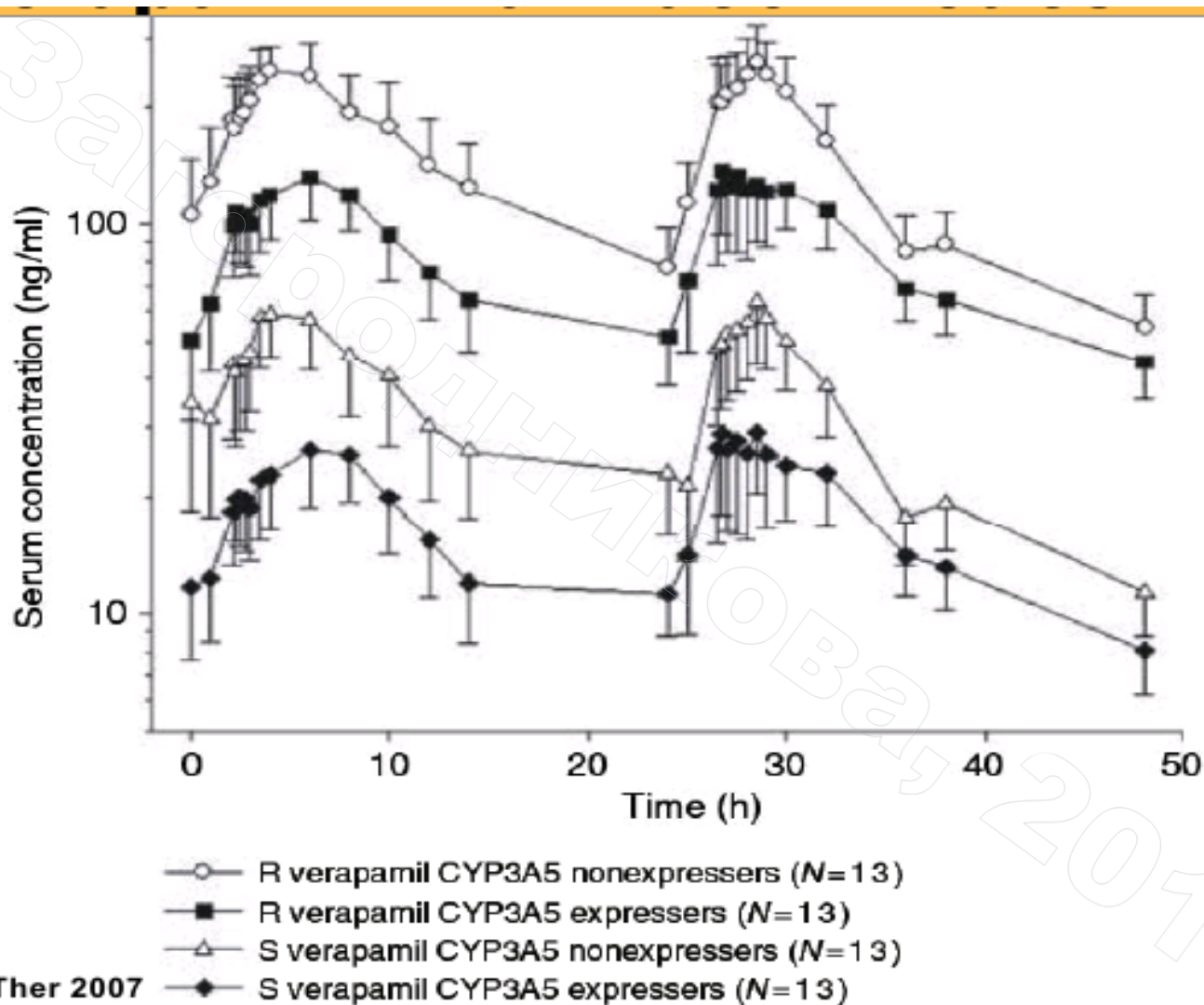
CYP3A4/5

- CYP3A5 *3 (6986**G**) — неактивный фермент
- CYP3A5 *1 (6986**A**) — активный фермент (20% европейцев)

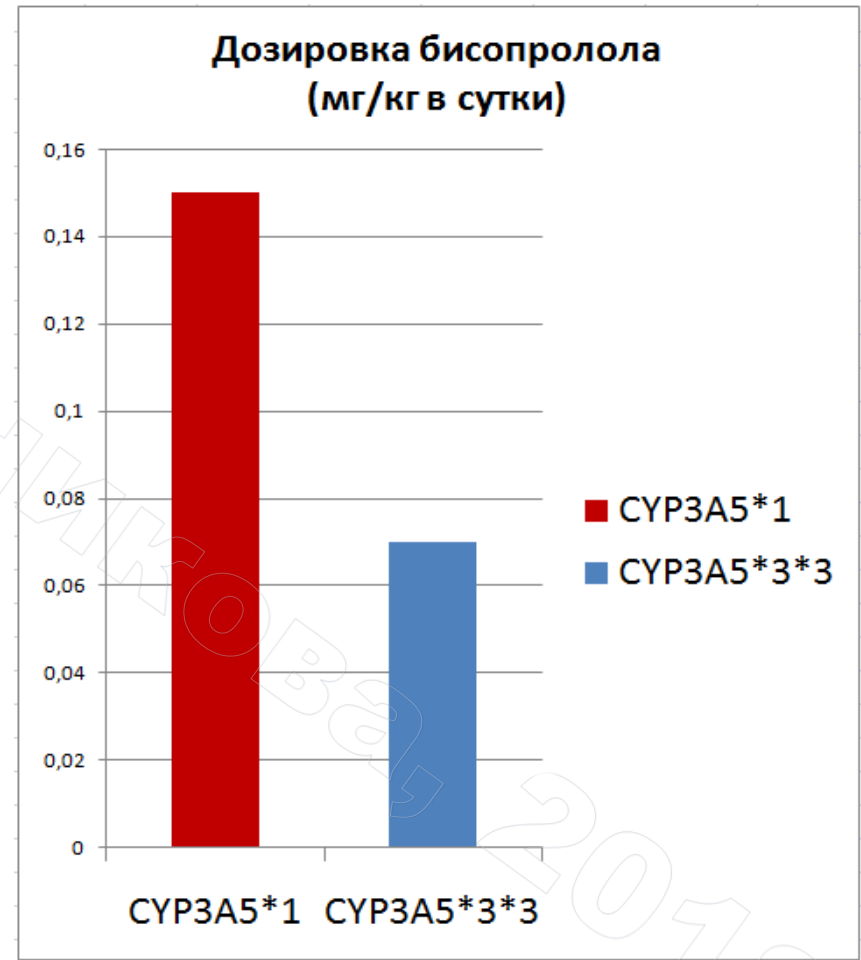
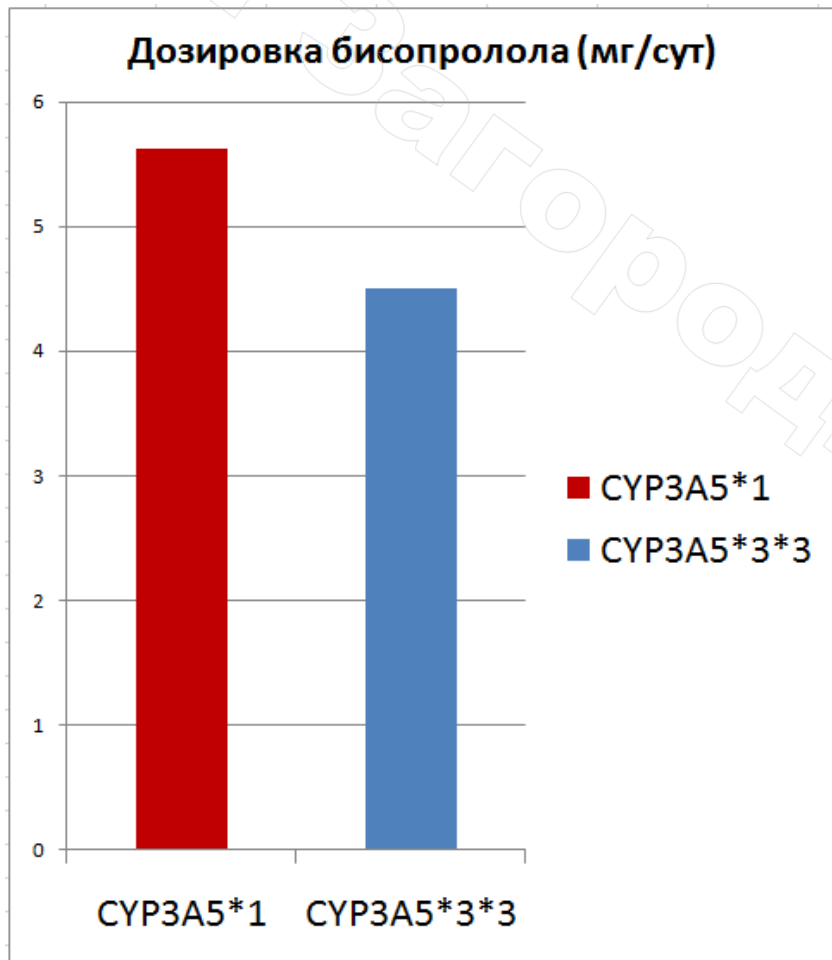
Субстраты:

- **Блокаторы кальциевых каналов**
- **Антиаритмики Ib**
- **Статины**

СУР3А5*3/*1 влияет на фармакокинетику и эффекты верапамила



Доза бисопролола для достижения лечебной брадикардии



ФАРМАКОГЕНЕТИКА ФЕРМЕНТОВ

2 ФАЗЫ

NAT2

N-ацетилтрансфераза

- Аутомно-рецессивное наследование
- Наследование известно с 1940х
- Медленный метаболизм — 70% европейцев
- Риск нейропатий при применении изониазида

Скорость ацетилирования не влияет существенно на эффективность изониазида, но медленное ацетилирование может приводить к увеличению риска токсических реакций. (pharmgkb drug label)

Nebert et al, 2017/1999



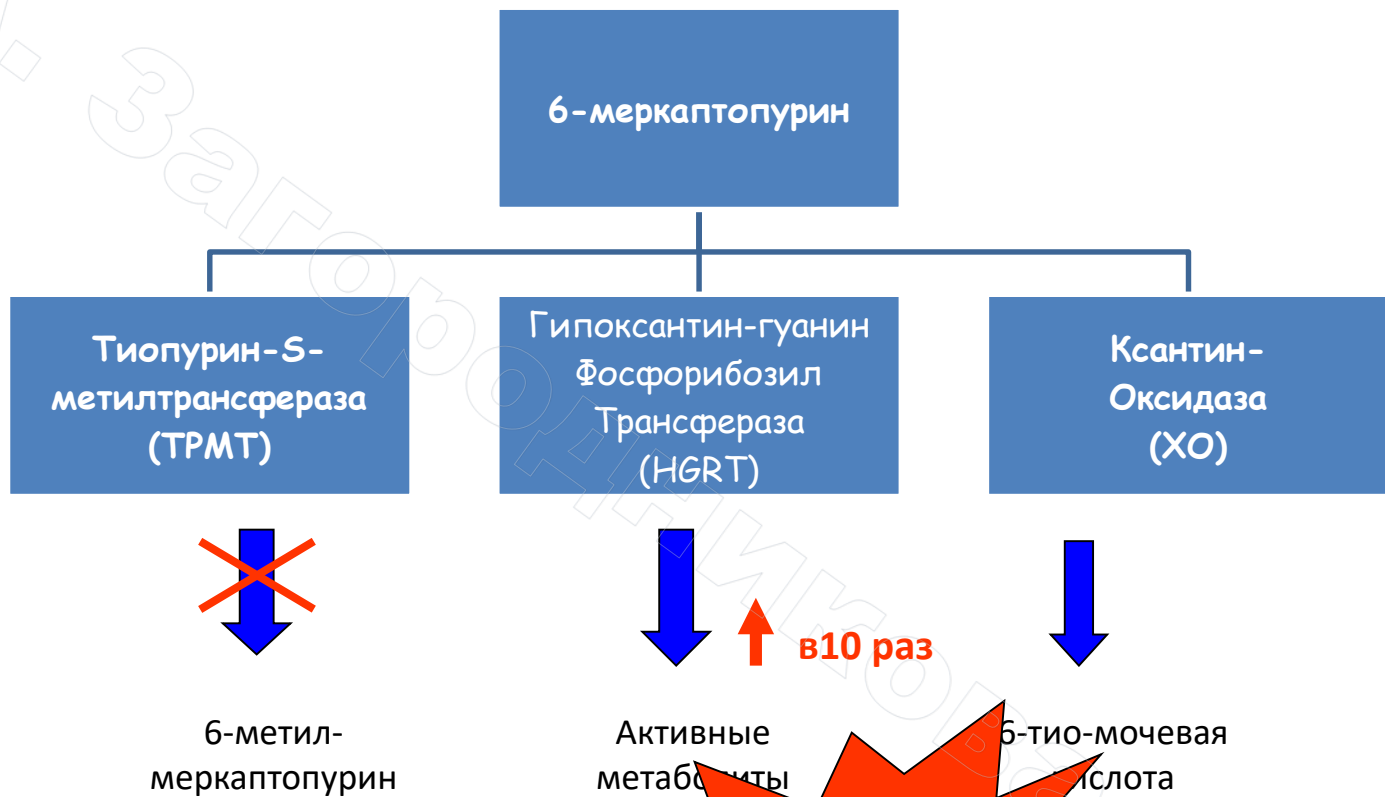
TPMT, UGT1A1 and DPYD: genotyping to ensure safer cancer therapy?

Michael L. Maitland, Kaveeta Vasisht and Mark J. Ratain

Department of Medicine, Committee on Clinical Pharmacology and Pharmacogenomics, and Cancer Research Center,
University of Chicago, Chicago, IL 60637, USA

2006

FDA поддержала включение
информации о необходимости
генетического анализа перед началом
применения 6-меркаптопурина (2004 г.)
и иринотекана (2005 г.)



ATGATTTTATGCAGGTTT[C/G]CAGACCGGGGACACAGTGTAGTTG

Хромосома 6; ген TPMT

Панцитопения

ТРМТ и токсичность азатиоприна

- Мета-анализ
- 651 случай
- Полиморфизм в гене ТРМТ ассоциирован с
 - Любыми НПР (ОР 3,12 (1,48-6,56))
 - Костно-мозговой токсичностью (3,76 (1,97-7,17))
 - ЖКТ расстройствами (6,43 (2,04-20,25))

Liu YP, Xu HQ, Li M, Yang X, Yu S, Fu WL, Huang Q. Association between Thiopurine S-Methyltransferase Polymorphisms and Azathioprine-Induced Adverse Drug Reactions in Patients with Autoimmune Diseases: A Meta-Analysis. PLoS One. 2015 Dec 3;10(12):e0144234

UGT1A1*28

(уридил глюкуронозилтрансфераза)

- Гомозиготное носительство значимо ассоциировано с токсичностью при применении иринотекана (диарея, нейтропения)
- Частота у европейцев — около 10%
- Не исключено снижение ответа на терапию
- FDA рекомендует тестировать на носительство перед началом терапии

Kweekel, et al., 2008

UGT1A1*6 и токсичность иринотекана

- Мета-анализ
- 1140 случаев
- Повышение риска нейтропении
2,03 (1,54-2,68)

Zhang X, Yin JF, Zhang J, Kong SJ, Zhang HY, Chen XM. UGT1A1*6 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced neutropenia: a systematic review and meta-analysis. Cancer Chemother Pharmacol. 2017 Jul;80(1):135-149

Возможно, пришло время для других способов персонализации?


Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1 – Cytotoxics☆

[Angelo Paci](#), [Gareth Veal](#), [Christophe Bardin](#)  , [Dominique Levêque](#), [Nicolas Widmer](#), [Jos Beijnen](#), [Alain Astier](#), [Etienne Chatelut](#)



DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.04.014> |  CrossMark



 Article Info

Abstract

Full Text

References

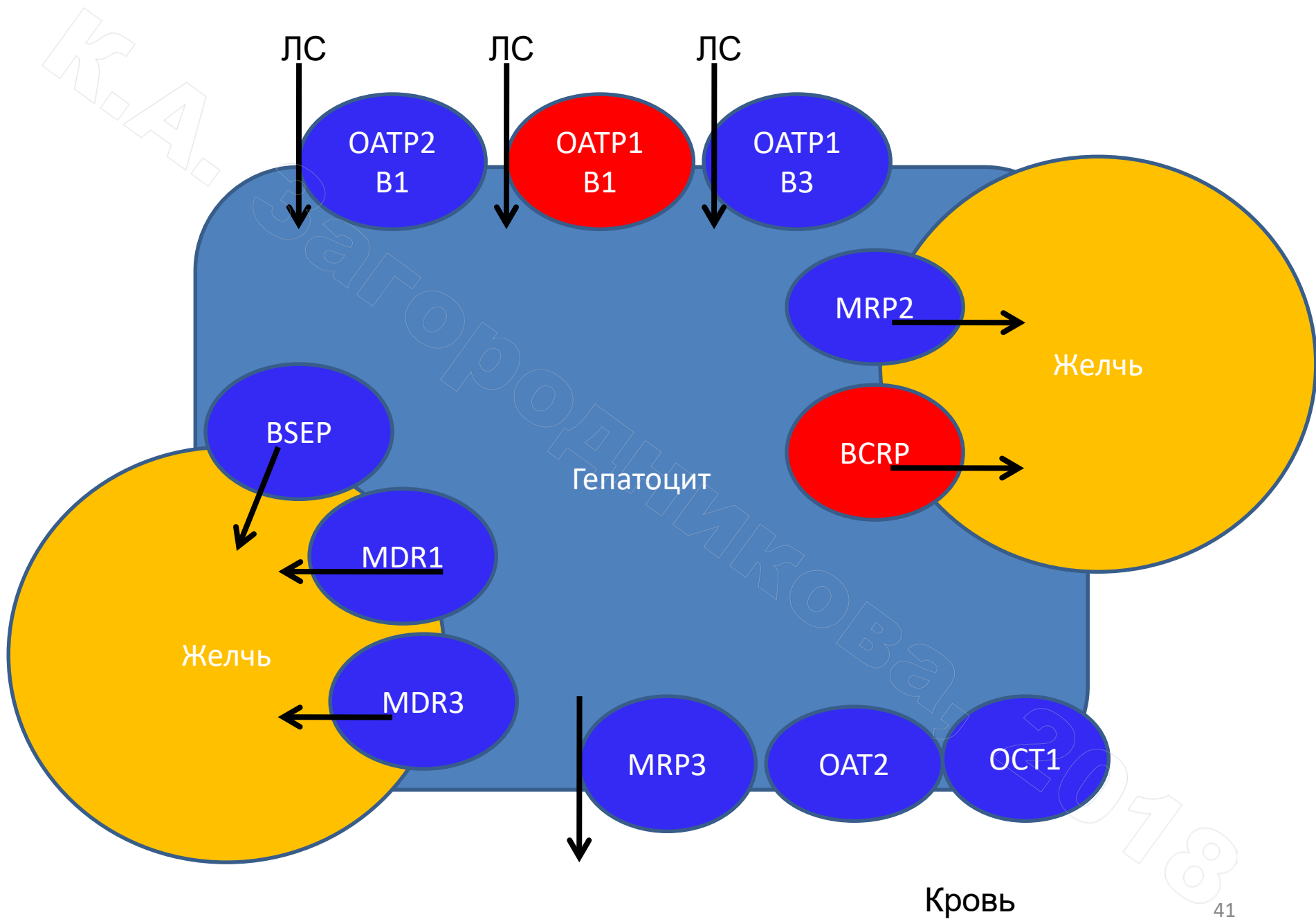
Abstract

Most anticancer drugs are characterised by a steep dose–response relationship and narrow therapeutic window. Inter-individual pharmacokinetic (PK) variability is often substantial. The most relevant PK parameter for cytotoxic drugs is the area under the plasma concentration versus time curve (AUC). Thus it is somewhat surprising that therapeutic drug monitoring (TDM) is still uncommon for the majority of agents. Goals of the review were to assess the rationale for more widely used TDM of cytotoxics in oncology. There are several reasons why TDM has never been fully implemented into daily oncology practice. These include difficulties in establishing appropriate concentration target ranges, common use of combination chemotherapies for many tumour types, analytical challenges with prodrugs, intracellular compounds, the paucity of published data from pharmacological trials and ‘Day1 = Day21’ administration schedules. There are some specific situations for which these limitations are overcome, including high dose methotrexate, 5-fluorouracil infusion, mitotane and some high dose chemotherapy regimens. TDM in paediatric oncology represents an important challenge. Established TDM approaches include the widely used anticancer agents carboplatin, busulfan and methotrexate, with 13-cis-retinoic acid also recently of interest. Considerable effort should be made to better define concentration–effect relationships and to utilise tools such as population PK/PD models and comparative

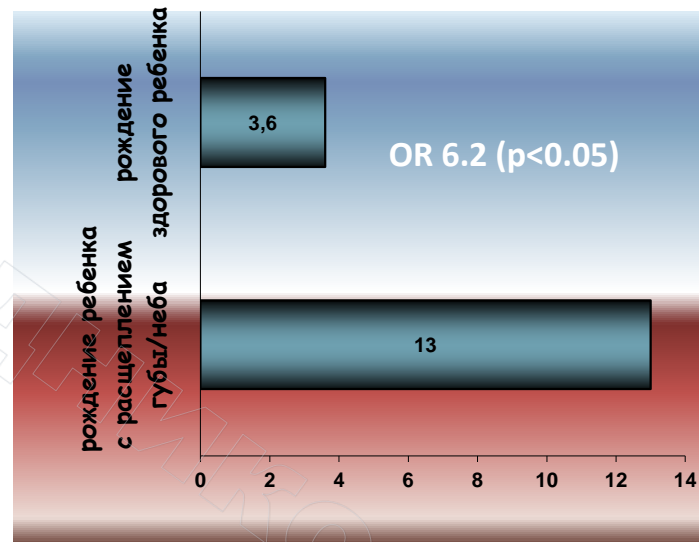
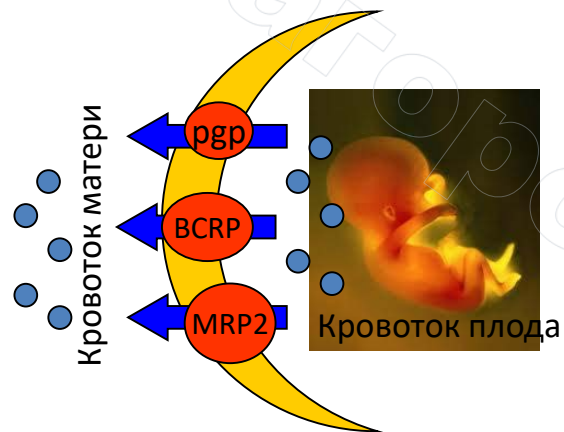
DPYD*2A

(дигидропириимидин дегидрогеназа)

- Носительство мутантного аллеля
Ассоциировано с тяжелой токсичностью
при применении 5-фторурацила
- Дефицитные аллели встречаются примерно
у 5% популяции онкологических пациентов
- Исследования показали экономическую
эффективность генетического теста



Переносчики ЛС через плаценту



Р-гликопротеин (pgp)

ABCB1 3435C/T

AGCCGGGTGGTGTACAGGAAGAGAT[A/C/G/T]GTGAGGGCAGCAAAGGAGGCCAACA



ABCB1 3435TT + прием ЛС во время беременности

Bliek et al. 2009

Переносчики ЛС через плаценту



ABCB1 2677 T/A>G

TGAAAGATAAGAAAGAACTAGAAAGGT[A/G/T]CTGGGAAGGTGAGTCAAACATA



**Фетальный синдром
воздействия
противосудорожных
средств:**

- Spina bifida
- Расщепление губы/неба
- Микроцефалия
- Аномалии развития сердечно-сосудистой системы
- Гипоплазия дистальных фаланг, ногтей
- Задержка роста
- Задержка умственного развития

Atkinson et al. 2007

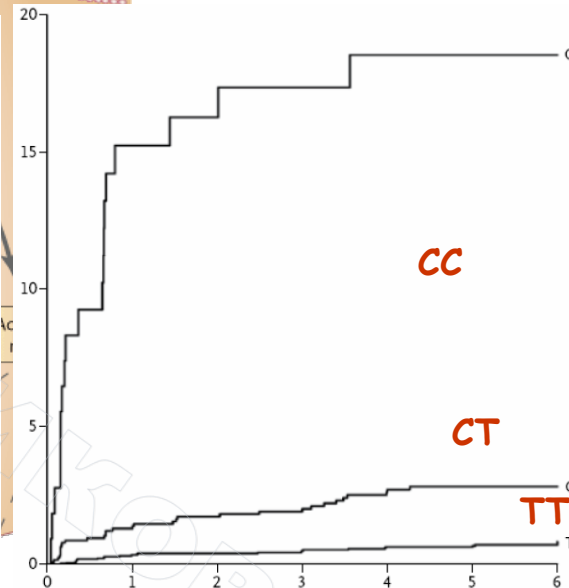
Симвастатин-индуцированная миопатия и **OATP1B1*5**

Atorvastatin
Lovastatin Simvastatin



Частота миопатий в 10 раз выше при приеме верапамила, и может быть еще выше при приеме макролидов и коназолов (Neuvinen, 2006)

Кумулятивный процент пациентов с диагностированной миопатией



Лет с начала терапии
80 мг симвастатина

TAGTACAGTGGGTAC[C/T]CACTCTTTTGTATTTCCAGTAGA

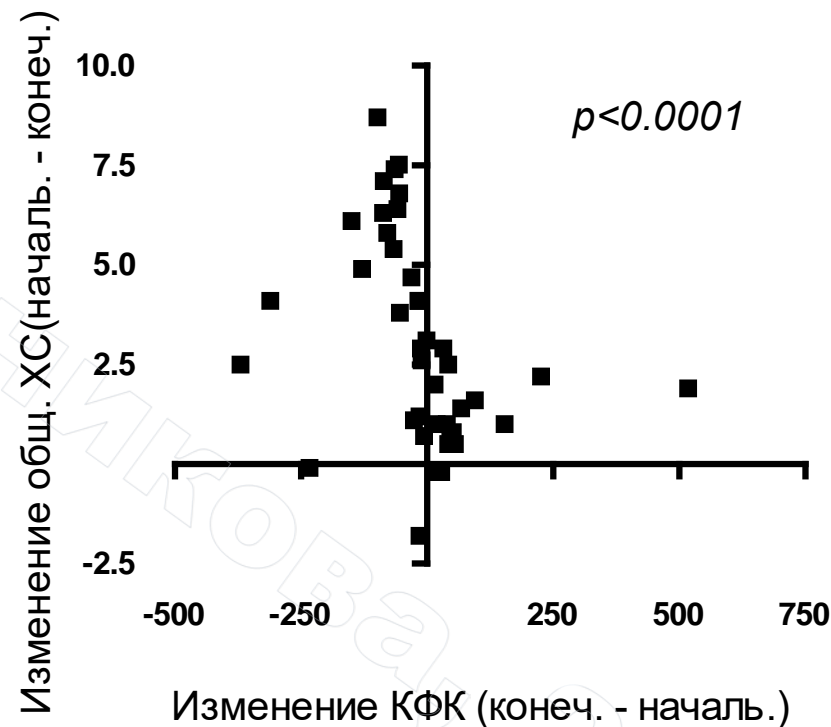


Link et al 2008

Меньшая эффективность терапии коррелирует с большей выраженностью НПР

	ТТ	ТС	СС	
Симвастатин	80 мг	40 мг	20 мг	5-80 мг/д
Аторвастатин	80 мг	40 мг	20 мг	10-80 мг/д
Правастатин	80 мг	40 мг	40 мг	10-80 мг/д
Розувастатин	40 мг	20 мг	20 мг	5-40 мг/д
Флувастатин	80 мг	80 мг	80 мг	20-80 мг/д

Niemi, 2010



Загородникова К.А.

Фармакогенетика мишеней

- Полиморфизм в гене ADRB2 ассоциирован со сниженным ответом на сальбутамол и сальметерол (Thorax. 2006. Palmer C N A et al)
- MC4R (рецептор меланокортина) полиморфизм ассоциирован с вероятностью прибавки в весе и гипертриглицеридемии при приеме амисульпирида, арипипразола, клозапина, оланзапина, галоперидола, кветиапина, рисперидона (The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP) 2013. Czerwensky Fabian et al)

Предсказать непредсказуемое? (фармакогенетика реакций гиперчувствительности)

- **HLA-B*57:01**
 - Абакавир
 - Тяжелые реакции гиперчувствительности
- **HLA-B*15:02**
 - Карбамазепин
 - С-м Стивенса-Джонсона у азиатов
- **HLA-B*58:01**
 - Аллопуринол
 - Кожные реакции

HLA B*57

- Генотип предсказывает абаквир-индуцированные реакции

Выдержка из инструкции:

- Пациенты должны проходить скрининг на мутацию HLA-B*5701. Пациентов из 19 стран

на мутацию HLA-B*5701.

Абаквир противопоказан носителям этого аллеля»

Mallal, Phillips, et al., 2008

HLA-B*1502 — карбамазепин,
клобазам, окскарбазепин,
ламотриджин и др.

- Высокий риск эпидермального некролиза у носителей мутации
- Мутация встречается в 15% у азиатов, и практически не встречается у европейцев
- Внесено в инструкции FDA

Севофлуран — гены восприимчивости к злокачественной гипертермии (RYR1 CACNA1S)

- Инструкция FDA: севофлуран не должен использоваться при наличии генов предрасположенности к злокачественной гипертермии

Единственное средство
терапии — дантролен — в
РФ не зарегистрирован!!!



Genes-Drugs

CPIC assigns CPIC levels to genes/drugs with (1) [PharmGKB Clinical Annotation Levels of Evidence](#) of 1A, 1B, 2A and 2B, or (2) a [PharmGKB PGx level](#) for FDA-approved drug labels of "actionable pgx", "genetic testing recommended", or "genetic testing required", or (3) based on nomination to CPIC for consideration.

- [View CPIC's process for assigning CPIC levels](#)
- [View CPIC's levels for genes/drugs](#)
- [View CPIC's process for prioritizing CPIC guidelines](#)

CPIC invites [feedback](#) on existing and planned gene/drug guidelines.

[Download Table \(CSV\)](#)

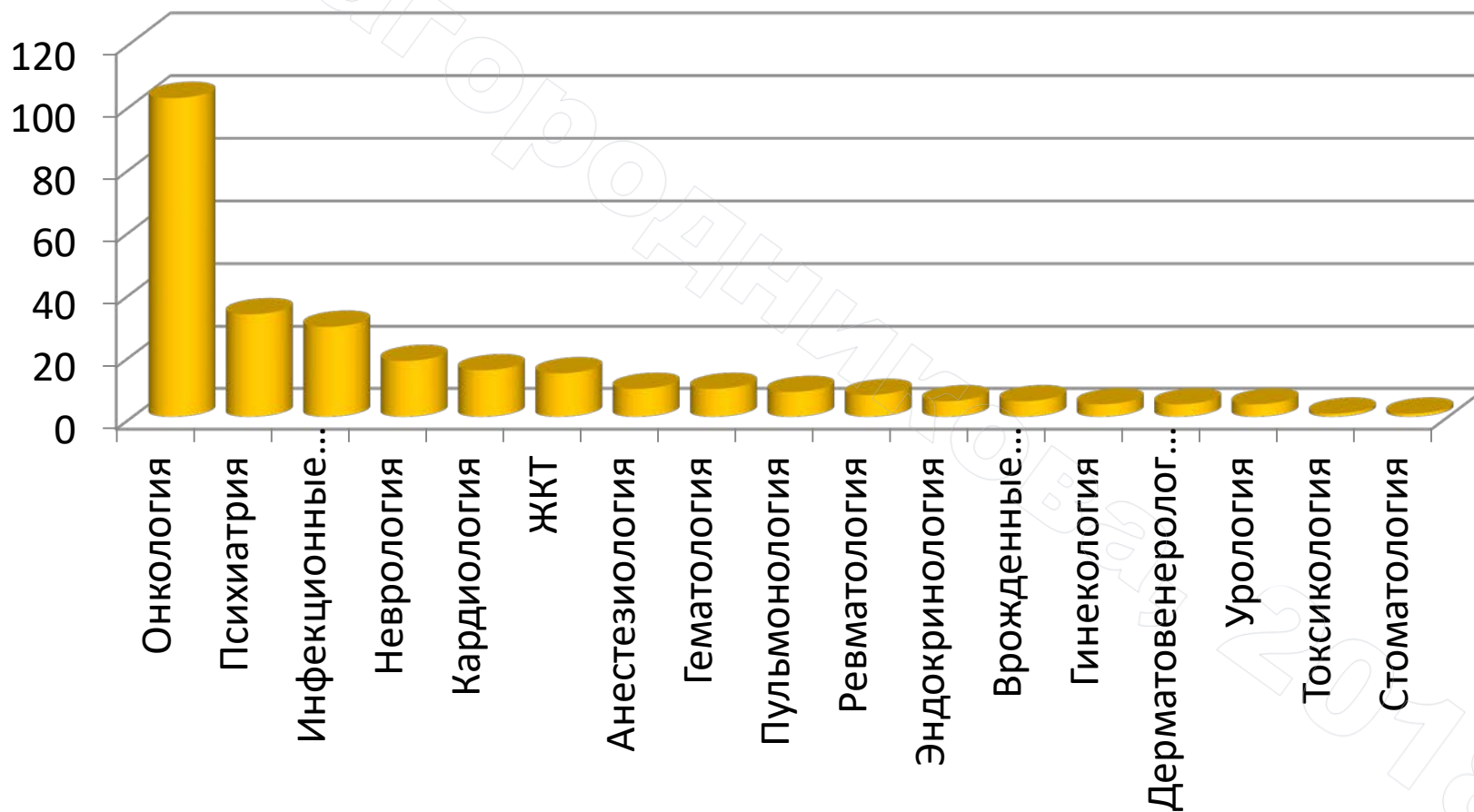
Search:

# (N=353)	GENE (UNIQUE = 127)	DRUG (UNIQUE = 223)	GUIDELINE	CPIC LEVEL	PHARMGKB LEVEL OF EVIDENCE	PGX ON FDA LABEL	CPIC PUBLICATIONS (PMID)
1	HLA-B	abacavir	Guideline	A	1A	Testing required	<ul style="list-style-type: none">• 22378157• 24561323



Источники информации об интерпретации
фармакогенетических данных: FDA и CPIC рекомендации

Фармакогенетические биомаркеры в инструкциях (FDA) *n* 268



Откуда мы получаем информацию?

ФК
исследования
на здоровых
волонтерах

Натуралистичес
кие
исследования

РКИ с ФГ

GWAS

Нет
доказательств
клинического
применения

Низкая сила
доказательств

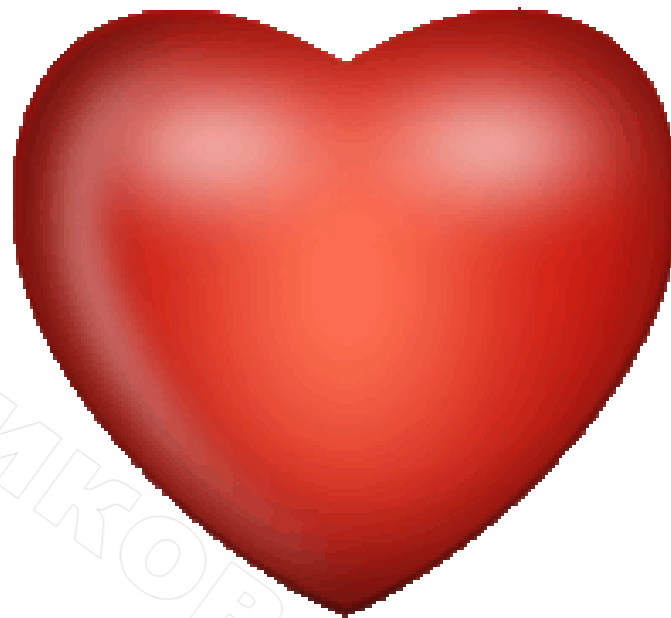
Новые ЛС,
выборочная
популяция

Перегрузка
информацией,
нет данных о
клинической
пользе

Натуралистические исследования
касаются реальной практики. В них
мы получаем клинические сигналы

Метопролол

- Бета1-блокатор
- Показания:
 - Гипертония
 - Аритмия
 - Ишемическая болезнь сердца
 - ХСН



Фармакокинетика и эффекты метопролола

- Эффекты концентрационно-зависимы (Johnsson et al. 1975)
- Концентрации метопролола в плазме отличаются в зависимости от генотипа CYP2D6 (Rau et al., 2002; Ismail et al., 2006)
- Основной метаболизирующий фермент — CYP2D6 — формирует неактивный метаболит (Cerqueira et al., 2003)

Метопролол — CYP2D6

- ФК исследования на волонтерах
- Исследования в реальной жизни
- Мета-анализ

Li S, Lin H, Sun W, Wang Y, Ding Y, Zhao H, Liu S. A meta-analysis of the effect of CYP2D6 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of metoprolol. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2017 Jun;55(6):483-492

Gao X, Wang H, Chen H. Impact of CYP2D6 and ADRB1 polymorphisms on heart rate of post-PCI patients treated with metoprolol. *Pharmacogenomics*. 2017

- Генотип CYP2D6 ассоциирован с диастолическим, но не систолическим АД
- Генотип CYP2D6 ассоциирован с ЧСС у пациентов с ИБС (*10)
- Нет эффекта у пациентов с ХСН

Как найти подходящее место для фармакогенетического теста?

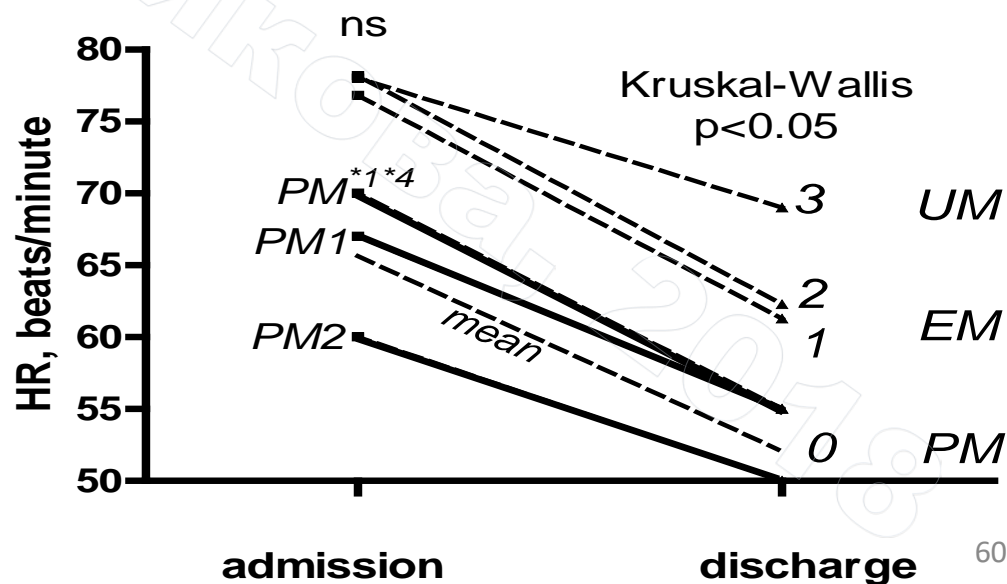
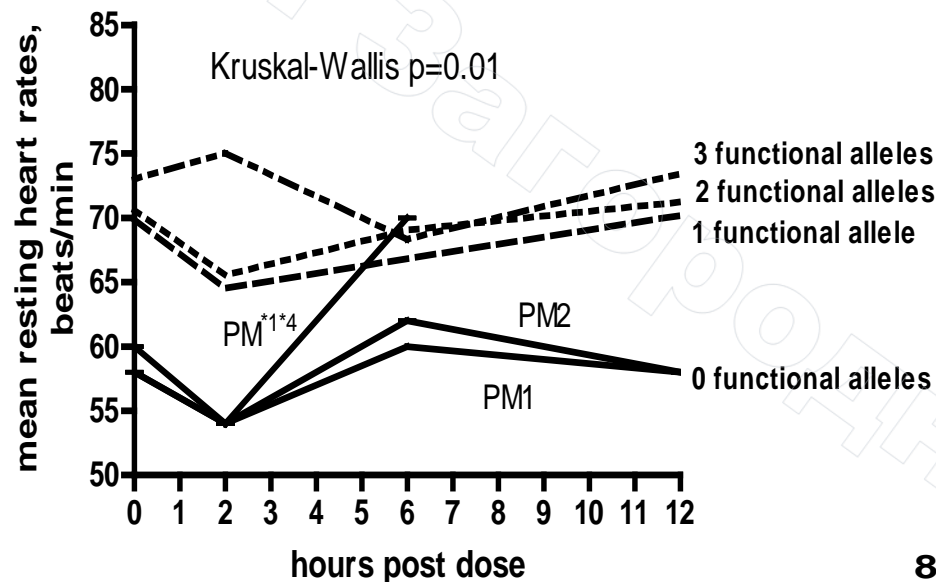
- Гипертензия
 - Роль бета-блокаторов при гипертензии?
 - Синтез ренина — менее значимо, чем другие средства (иАПФ, АРА, БКК)
- СХН
 - Чувствительность адренорецепторов
 - Нет прямой взаимосвязи доза-эффект
- Аритмии
 - Профилактический эффект
 - Для оценки пользы нужны большие выборки пациентов
- **ИБС**
 - **Высокая ЧСС в покое — независимый прогностический маркер внезапной кардиальной смерти (Fox et al. 2007)**

Почему фармакогенетический тест не считали нужным?

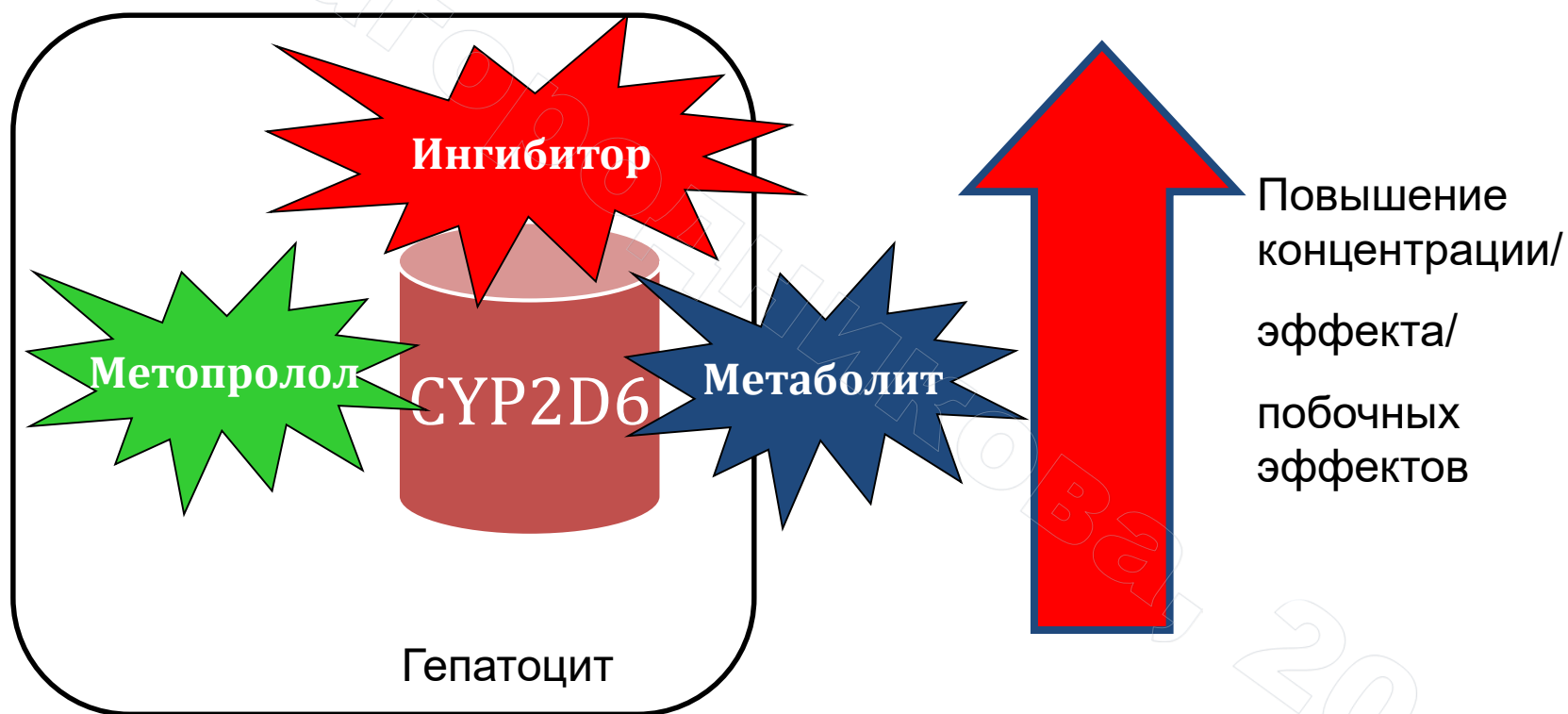
Доза бета-блокаторов титруется индивидуально до максимальной переносимой



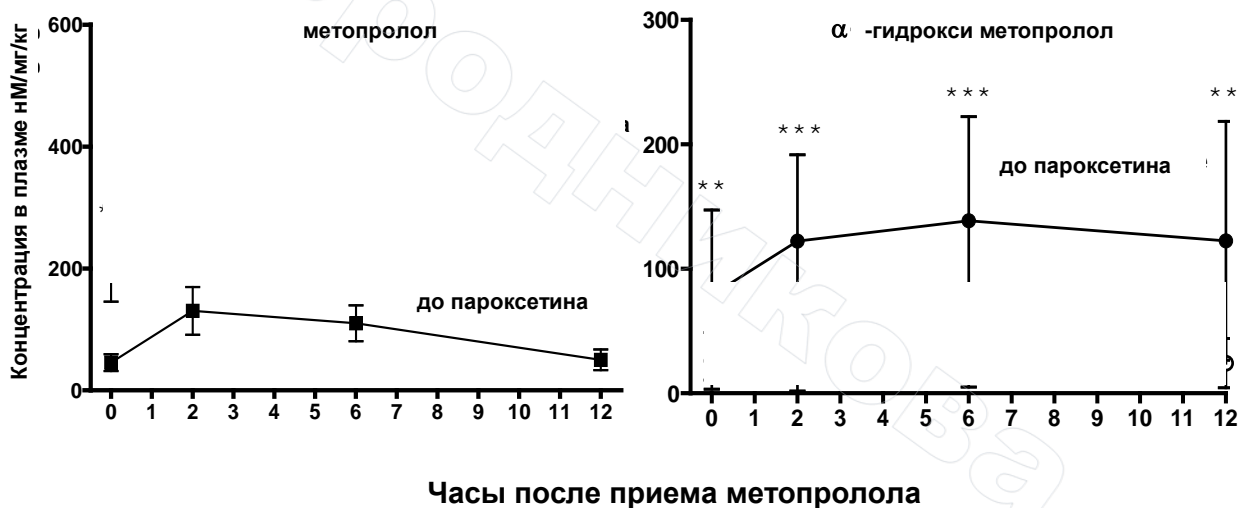
Клинический эффект метопролола зависит от генотипа CYP2D6



Усиление эффекта в результате взаимодействий



Когда два лекарства конкурируют за один фермент метаболизма



Загородникова (Горячкина) К.А., 2007

Последствия в реальной жизни?

- Продолжительность использования бета-блокатора?
- Продолжительность использования антидепрессанта?
- Что произойдет при отмене пароксетина?

**ПАЦИЕНТЫ С ГОМОЗИГОТНЫМИ
«КРАЙНИМИ» ГЕНОТИПАМИ
МЕНЕЕ УЯЗВИМЫ ДЛЯ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ!**

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МОГУТ
СОЗДАВАТЬ ОБРАТИМЫЕ
ФЕНОКОПИИ**

Доказательства/экономическая
целесообразность
фармакогенетического теста?

Абакавир / HLA-B*57:01

PREDICT-1 (большое двойное слепое РКИ)	Значимо снижен риск гиперчувствительности у генотипированных пациентов (на 56%)	Mallal et al. 2008
SHAPE — ретроспективное, случай-контроль	Продemonстрировал чувствительность маркера HLA-B*-5701 у африканских и европейских пациентов	Saag et al. 2008

**Эффекты проявляются
после первой дозы
Тестирование оправдано**

РКИ варфарин

COAG (n 455)	Больше времени в целевом диапазоне МНО	Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. N Engl J Med. 2013;369(24):2294-2303
EU-PACT 1 (n 1015)	Нет улучшения в антикоагулянтном контроле	Kimmel SE, French B, Kasner SE, et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. N Engl J Med. 2013;369(24):2283-2293
GIFT (n 1597)	Более высокий процент в терапевтическом интервале МНО (54% vs 51%), ниже частота тромбозов и кровотечений	Emery JD. Pharmacogenomic Testing and Warfarin: What Evidence Has the GIFT Trial Provided? JAMA. 2017 Sep 26;318(12):1110-1112
Варфаген (n 253)	Более высокий процент в терапевтическом интервале МНО (60% vs 35%), больше пациентов в ТИ к 14-му дню терапии	

Экономическая выгода?

- Для предотвращения 1 эпизода МНО >4 нужно генотипировать 27 пациентов
- Фармакогенетический тест может быть эффективен при старте терапии у пациентов с ФП (Verhoef TI, Redekop WK, Langenskiold S, et al. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided dosing of warfarin in the United Kingdom and Sweden. Pharmacogenomics J. 2016;16(5):478-484)

Другие предикторы вариабельности в дозах

- Прием амиодарона (p 0,005)
- Наличие ХСН (p 0,02)
- Регулярный прием алкоголя (p 0,04)

Взаимодействие на уровне связи с белками плазмы



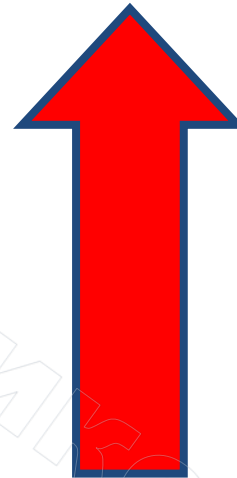
Взаимодействия

Всасывание:
холестирамин

Метаболизм в печени:

метронидазол
бисептол
амиодарон
циметидин
флуконазол
флувоксамин
вориконазол

Диета:
чеснок
гинко
папайя
витамин Е



МНО

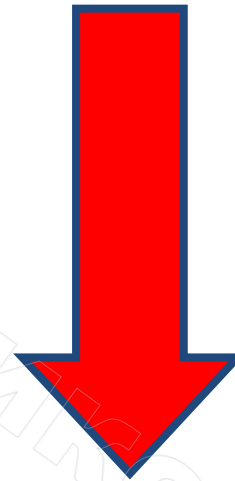
Взаимодействия

Метаболизм в печени:

рифампицин
барбитураты
карбамазепин

Диета:

зеленый чай
зверобой



МНО

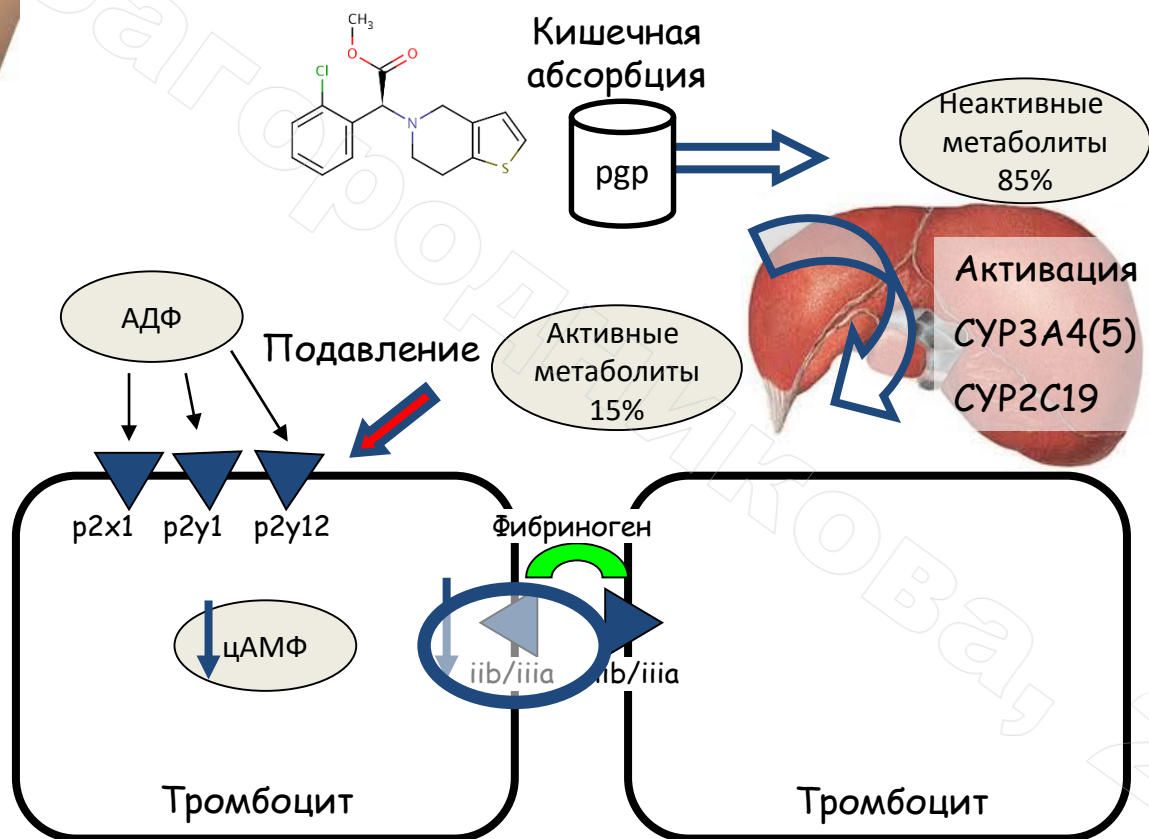
тромбоз

Женщина 35 лет

- ТГВ
- Анамнестически — прием КОК
- Генотип — гетерозиготное носительство мутации в факторе V (Лейден)
- Подобрана доза варфарина
- 1 месяц спустя — повторная госпитализация с ТГВ
- Плохая приверженность к терапии исключена
- ?



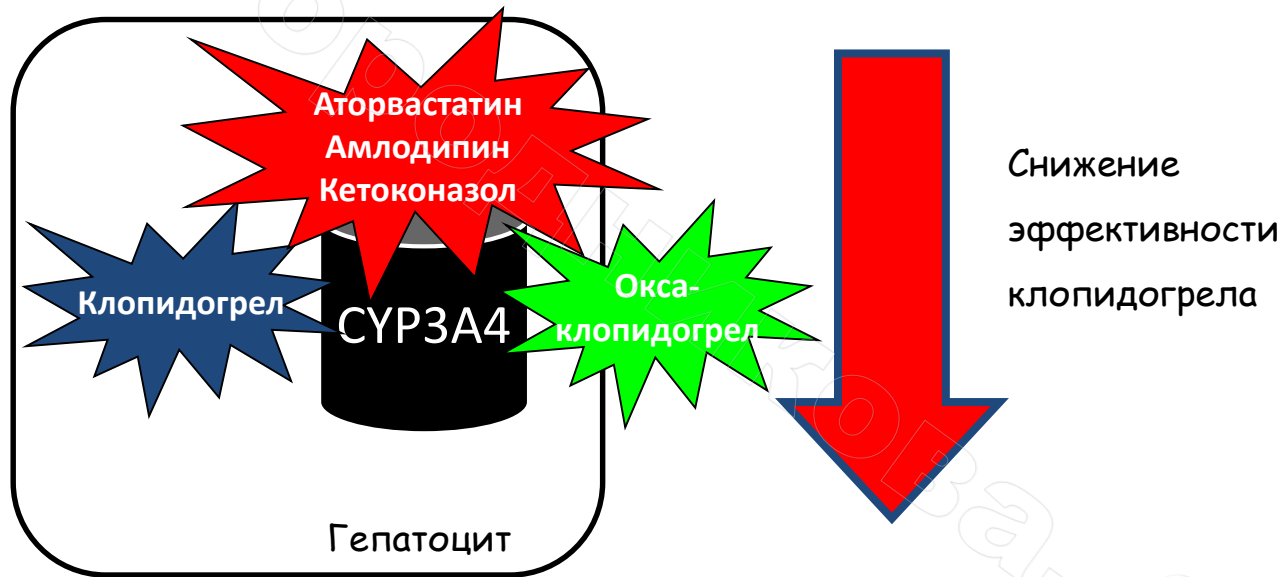
Клопидогрел



Доказательства пользы ФГ теста

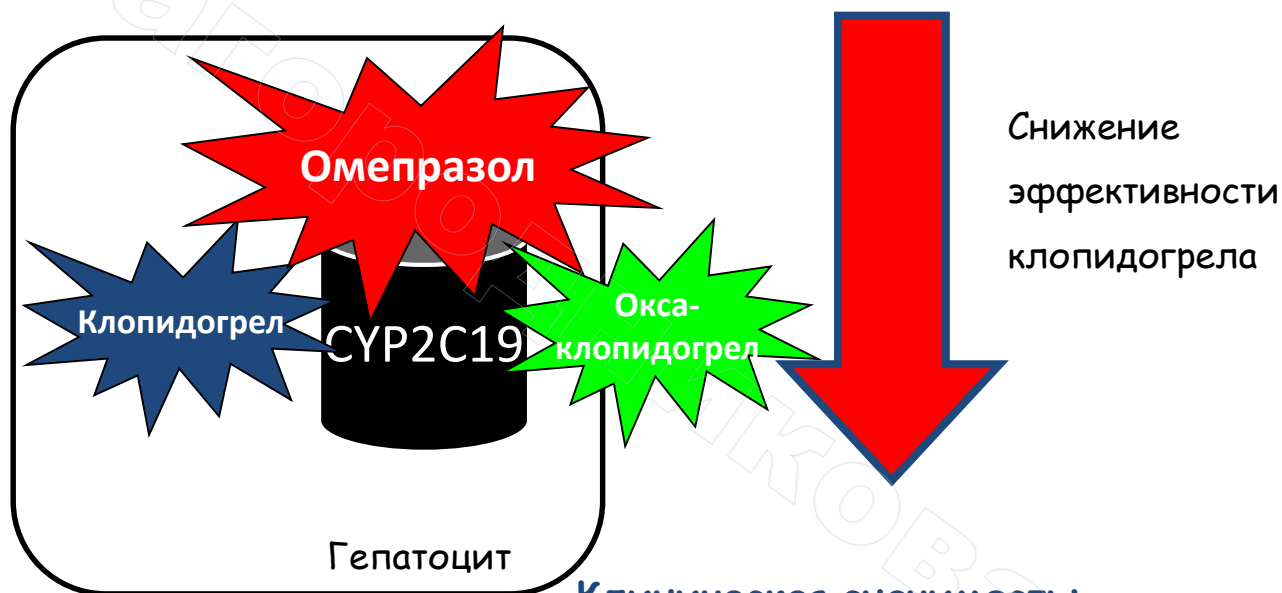
ELEVATE-TIMI 56	У гетерозигот CYP2C19*2, получающих тройную дозу, значительно снижается реактивность тромбоцитов	Mega et al. 2011
Систематический анализ 11 мета-анализов	Подбор антиагреганта на основе генотипа не поддерживается современными научными данными	Osnabrugge Rlet al. Genet Med. 2015 Jan;17(1):3-11.

Взаимодействия клопидогрела на уровне цитохромов



Lau et al/ 2006
Harmsze et al. 2010

Взаимодействия клопидогрела на уровне цитохромов

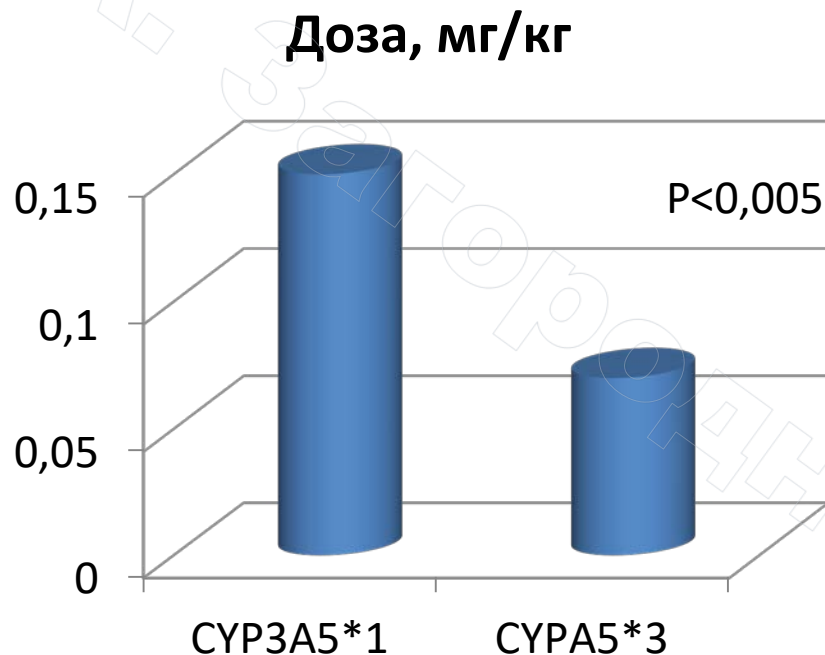


Клиническая значимость:

- Повышение риска ОКС, реваскуляризаций (ОР 1,25) / [Ho, 2009](#)
- Повышение риска реинфарктов (ОР 1,27) / [Juurlink, 09](#); [Aubert, 09](#)

Gilard et al 2006
Gilard et al 2008

Бисопролол



Функция почек
(даже в нормальном диапазоне)
— лучший предиктор дозы

Попытки внедрить ФГ тест в электронную историю болезни

Амбулаторное звено	Помощь в принятии решений	Рутинный сбор образцов слюны	Dawes et al. 2016
Стационар	Секвенирование нового поколения	Сбор образцов крови, коррекция терапии на основе тестирования	Weinchilboun 2017
Стационар	Выбор отдельных тестов для профиля больных	Только те, кто нуждается в тесте	Разные авторы

Может ли генотипирование сегодня помочь в практике?

- > 800 предполагаемых полиморфизмов, вовлеченных в НПР — доказательства в КИ — для нескольких
 - Варфарин (CYP2C9 VKORC1)
 - Абакавир (HLA B*5701)
 - Симвастатин (OATP1B1*5)

Becquemont 2009

Компоненты индивидуального подбора фармакотерапии



Благодарю за внимание!

