

**Персонализированная  
медицина: перспективы  
внедрения в практическое  
здравоохранение**

**Академик РАМН**

**Заслуженный деятель науки РФ**

**В. Г. Кукес**

*Институт клинической фармакологии НЦ ЭСМП Росздравнадзора,  
Кафедра клинической фармакологии 1 МГМУ им. И.М. Сеченова*



HIPPOCRATE HIRACLIIDE F. COVIA.  
De natione aegypti.

Еще со времен  
Гиппократов существует  
правило –  
фармакотерапия должна  
быть эффективной и  
безопасной.

С этой целью, врач  
должен овладеть  
алгоритмом выбора ЛС,  
режима его дозирования,  
знать методы оценки  
эффективности и  
безопасности ЛС.

В начала 21 века, многие возлагали надежды на новые группы лекарств.

Несмотря на то, что применение ЛС основывается на принципах доказательной медицины (ВОЗ, 2009)., эффективность фармакотерапии составляло 60%.

Растет частота нежелательных лекарственных реакций вплоть до смертельных исходов.

В исследованиях ряда клиницистов было установлено, что при назначении стандартной дозы многих ЛС у части больных их концентрация в крови была высокой – развивались побочные эффекты, у других концентрация была низкой и лечение оказывалось неэффективным.

Проведено более 100 РКИ Цизаприда с 1978 г.

Регистрация Цизаприда – 1993 г.

За 7 лет применения Цизаприда, в широкой клинической практике, было множество сообщений о развитии аритмий по типу «пируэт»: 300 смертельных исходов и более 1000 случаев без летального исхода

Отмена регистрации FDA – 2000 г.

**Проведено более 100 РКИ Церивастатина.**

**Регистрация Церивастатина – 2000 г.**

**С 2000 по 2002 годы в клинической  
практике было зафиксировано более  
150 случаев рабдомиолиза с  
повышением концентрации  
церивастатина в плазме крови больных**

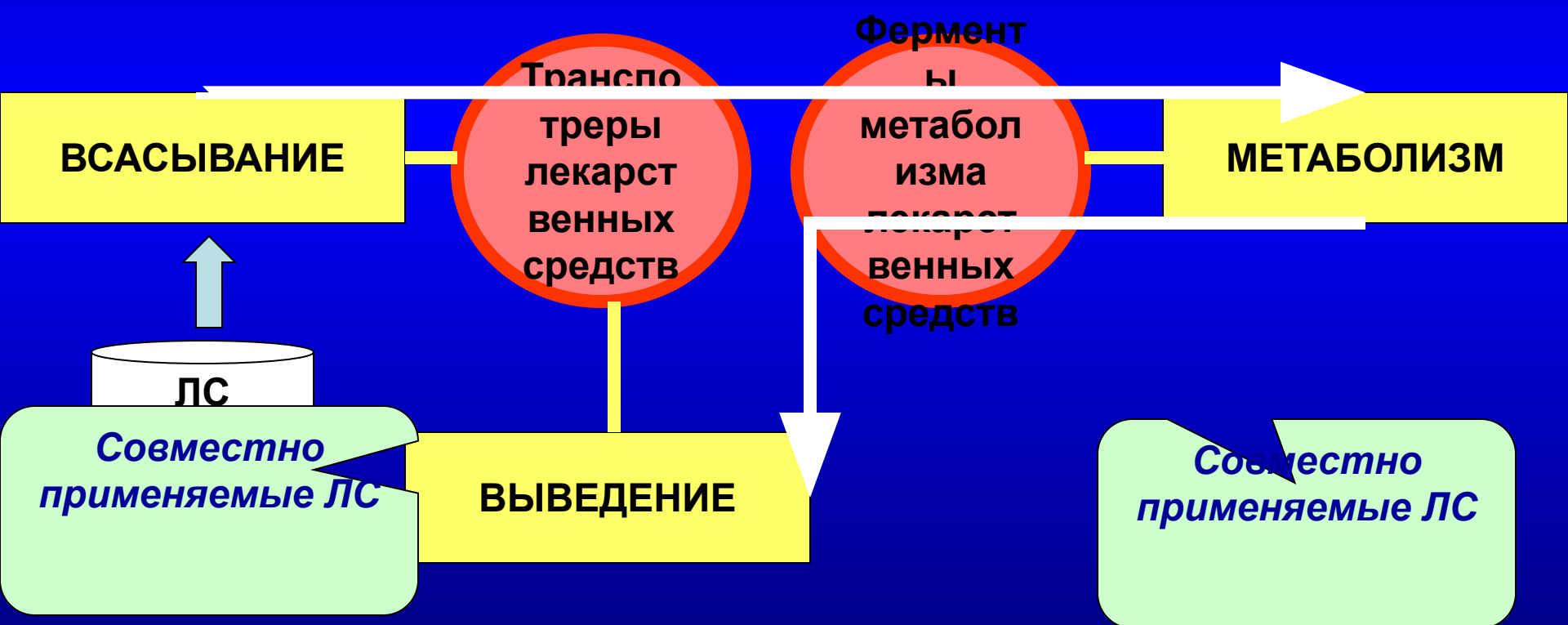
**Отмена регистрации FDA – 2002 г.**

# Нами установлено, что концентрация ЛС в плазме зависит

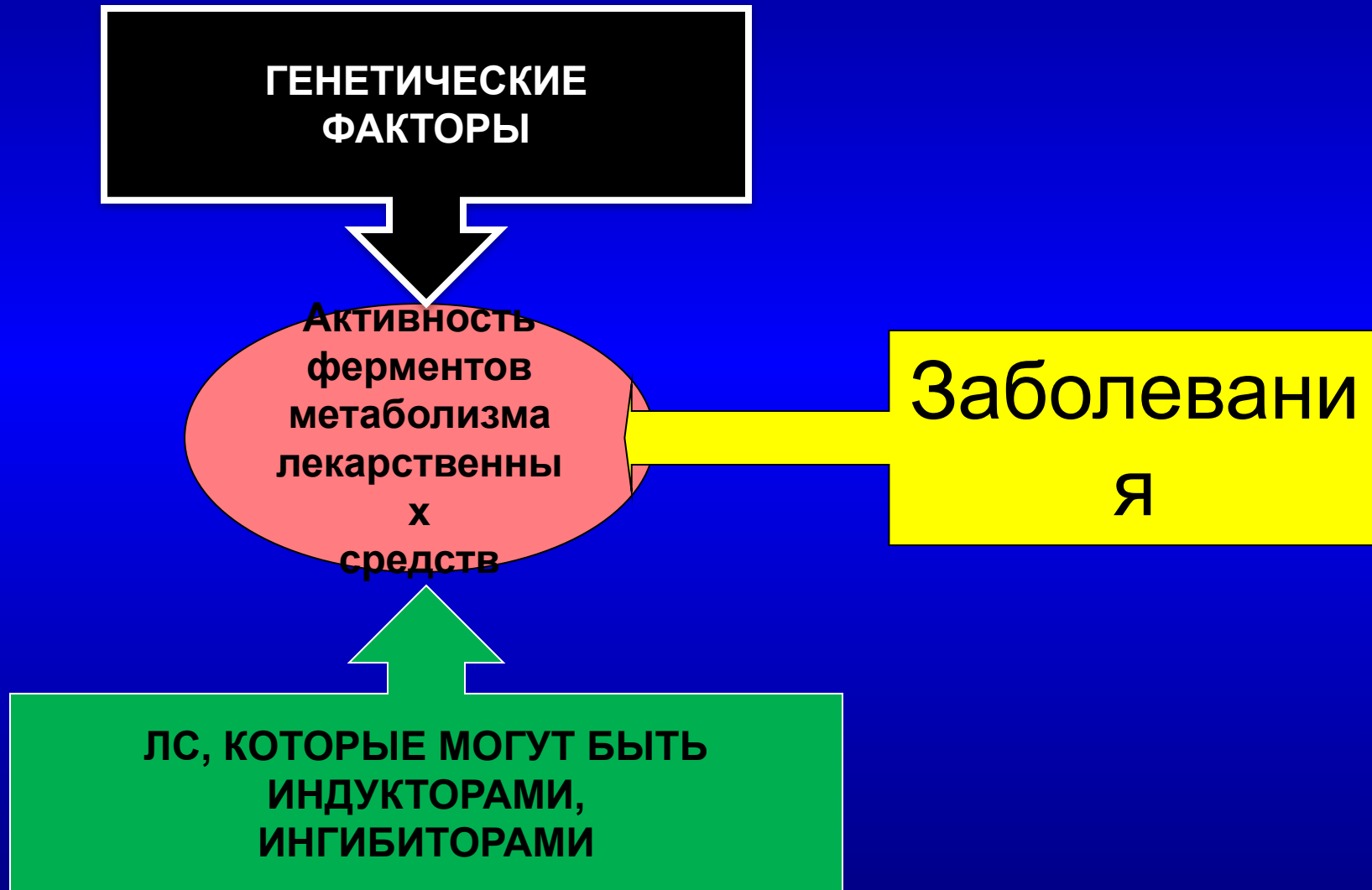
от ...

*Генетический полиморфизм*

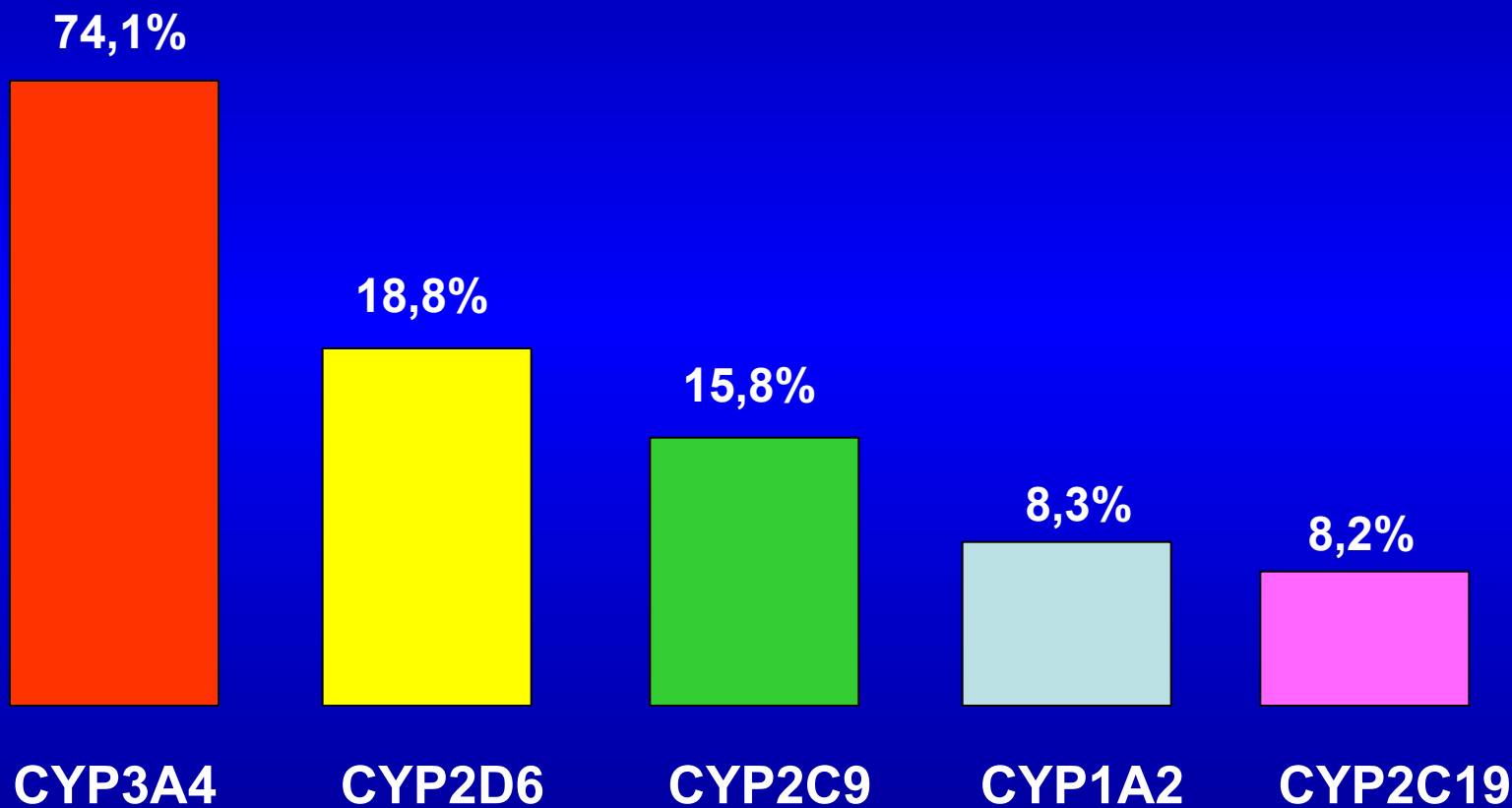
*Генетический полиморфизм*



# На активность ферментов метаболизма ЛС могут влиять ...



# Роль основных изоферментов цитохрома Р-450 в биотрансформации ЛС

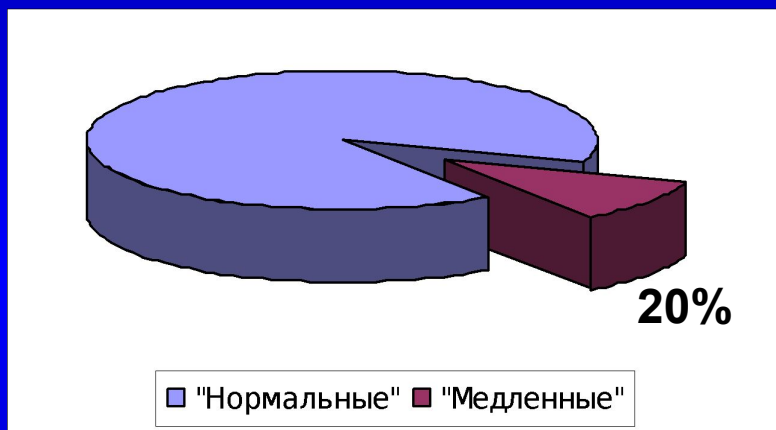




# НАМИ БЫЛА ВЫЯВЛЕНА ЧАСТОТА «МЕДЛЕННЫХ» АЛЛЕЛЕЙ ГЕНОВ РАЗЛИЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ В МОСКОВСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

(исследование проводилось у 800 человек)

## CYP2D6



## CYP2A6



## CYP2C9



## CYP2C19



- Нами было установлено, что колебание дозы препарата связано с нарушением метаболизма и выведения лекарства из организма.
- В этих процессах важную роль играют изоферменты цитохрома P450 и транспортеры.
- Снижение их активности может быть вызвано:
  - Тяжелыми заболеваниями
  - Другими ксенобиотиками – лекарствами, фруктовыми соками
  - Генетическим полиморфизмом генов, кодирующих эти белки.

Есть больные, которым  
нельзя помочь, но нет  
таких больных,  
которым нельзя не  
навредить.

*E. C. Lambert*



- В 1996 молодому человеку 18 лет был прописан флуоксетин в связи с депрессией
- На фоне приема флуоксетина поведение стало агрессивным (разбил грузовик друга о стену), а на 17 день приема без видимой причине расстрелял отца.
- Врачи предположили, что в этот момент у него была высокая концентрация флуоксетина в плазме крови.
- Под давлением следствия признал себя виновным и осужден на 60 лет тюрьмы



Информация с сайта Американской ассоциации психиатров <http://healthwyze.org/index.php/kurt-danysh.html>



- В 2003 стало известно, что флуоксетин может вызывать агрессивного поведения, что было признано FDA и внесено в инструкцию
- В 2008 осужденному проводится фармакогенетическое тестирование, результат-выявление генотипа CYP2D6\*4/\*4 («медленный метаболизатор»), что могло быть предрасполагающим фактором к развитию данного побочного эффекта флуоксетина
- Дело в процессе пересмотра



Информация с сайта Американской ассоциации психиатров <http://healthwyze.org/index.php/kurt-danysh.html>



Фирмой РОШ  
разработан ДНК-  
чип, который  
позволяет  
определить сразу до  
50 полиморфизмов  
генов CYP2D6 и  
CYP2C19. Он был  
создан для выбора  
антидепрессантов и  
нейролептиков.





**Синдром Стивенса-  
Джонсона  
(эпидермальный  
некролиз) при  
применении  
карбамазепина  
ассоциирован с  
полиморфизмом  
*HLA-B\*1502***

Кровоизлияния в кожу у больной с мерцательной аритмией, на фоне применения варфарина в течение 5 дней. Больная имеет генотип медленного метаболизма по CYP2C9.





Диагностический набор «ФармакоГЕН-АКГ»-  
позволяет в условиях ПЦР-лаборатории  
быстро и надежно выполнять ФГ тестирование  
для персонализации дозирования варфарина

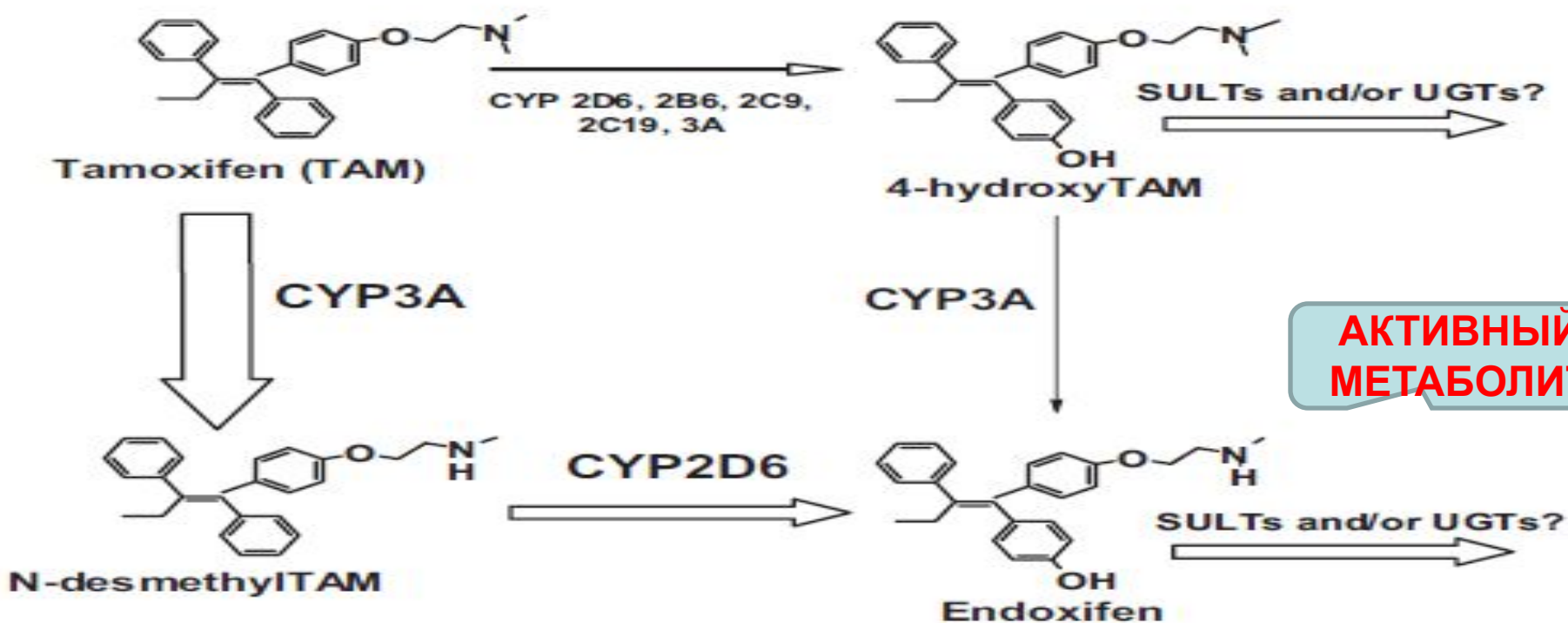


(ООО «Ген» Алкорбио- разработчик и  
производитель)

- Женщина 67 лет с раком молочной железы
- Назначена химиотерапия с тамоксифеном
- Длительность ремиссии всего 3 месяца



- Противоопухолевый препарат тамоксифен-пролекарство
- Активный метаболит эндоксифен образуется под влиянием CYP2D6
- У медленных метаболизаторов по CYP2D6 (носителей аллеля CYP2D6\*4) снижается скорость образования эндоксифена, что приводит к меньшей длительности периода ремиссии и выживаемости



- Onco type DX™ представляет собой набор лабораторных тестов для:
  - Подтверждения/неподтверждения клинического онкологического диагноза рака молочной железы (РМЖ)
  - Выявления резистентности, чувствительности индивидуальной опухоли к набору противоопухолевых препаратов
  - Индивидуального подбора наиболее эффективного и потенциально безопасного противоопухолевого препарата
  - Оценки риска микро-метастазирования (лифогенного и гематогенного) РМЖ

За цикл работ, посвященных  
выявлению роли и причины  
колебания ЛС в организме  
человека, наш коллектив получил  
премию Правительства РФ в  
области науки и техники.

Была доказана необходимость  
применения методов  
персонализированной медицины  
для выбора ЛС и их режимов  
дозирования.

**Что должен сделать Врач,  
чтобы фармакотерапия была  
эффективной и безопасной?**

---

**Он должен овладеть  
методологией  
персонализированной  
медицины**

# ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА:

Инновационный метод  
медикаментозного лечения, на  
основе знания индивидуальных  
генетических и функциональных  
особенностей пациента.



«Каждый больной по  
различию сложения  
своего требует особого  
лечения. Болезнь одна  
и та же. Лечить надо  
не болезнь а  
больного».

Профессор  
М.Я. Мудров (XVIII век)



# Что тормозит внедрение модели персонализированной медицины в практическое здравоохранение РФ?

До настоящего времени, не разработаны методы определения активности изоферментов цитохрома Р-450, однако, это ситуацию можно быстро изменить. Есть подтвержденные данные, что большинство изоферментов участвует в метаболизме многих ферментов, гормонов и малотоксичных лекарственных средств, следовательно, изучив концентрацию этих ЛС и их метаболитов, возможно говорить об активности изофермента, по их соотношению.

# Определение активности изоферментов цитохрома Р-450

Изоферменты цитохрома Р-450	Лекарственные средства-субстраты изоферментов	Оценка активности изоферментов
СУР3А	блокаторы МКК, статины, блокаторы Н1-гистаминовых рецепторов, цитостатики	-определение концентрации 5- гидроксихолестерола в плазме крови -определение соотношения концентраций кортизола к 6- бетагидрокортизолу в моче
СУР2D6	бета-адреноблокаторы, антидепрессанты, антипсихотические средства	-определение концентрации пинолина и его метаболита 6- гидрокси-1, 2, 3, 4,- тетрагидро- бета-карболину в моче
СУР2С9	оральные антикоагулянты, НПВС, противодиабетические средства	-определение концентраций лозартана и его метаболита Е-3174 в моче
СУР2С19	ингибиторы протонного насоса, клопидогрел, противосудорожные средства	-определение концентраций 6- гидроксиомепразола и его метаболита в крови





ПРЕЗИДИУМ  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

постановлением № 219 от 7 октября 2009 года

П Р И С У Д И Л

академику РАМН КУКЕСУ Владимиру Григорьевичу  
академику РАМН ГРАЧЕВУ Сергею Витальевичу  
профессору СЫЧЕВУ Дмитрию Алексеевичу  
профессору РАМЕНСКОЙ Галине Владиславовне

Диплом

премии РАМН имени Н.П.Кравкова  
за лучшую научную работу по фармакологии  
и токсикологии в 2009 году

за монографию

Метаболизм лекарственных средств.  
Научные основы персонализированной медицины

Президент РАМН  
академик РАН и РАМН



Главный ученый секретарь  
Президиума РАМН  
академик РАМН

М.И. ДАВЫДОВ

А.М. СТОЧИК

В.Г. Кукес, С.В. Грачев,  
Д.А. Сычев, Г.В. Раменская

МЕТАБОЛИЗМ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
СРЕДСТВ  
НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ  
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ  
МЕДИЦИНЫ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»

# Принципы изучения активности цитохрома Р-450

**Повышение активности СYP**

Снижение концентрации ЛС и повышение концентрации метаболита

**Недостаточная эффективность ЛС**

**Снижение активности СYP**

Повышение концентрации ЛС и снижение концентрации метаболита

**Неблагоприятные побочные реакции**



# Схема функционирования Центра персонализированной медицины



# Что нужно для создания Центра персонализированной медицины?

Квалифицированные кадры

1

Лаборатории:

Фармакогенетики & Фармакокинетики

2

Формирование компетенций у  
организаторов здравоохранения

3

Но существует Приказ МЗ от 2003 г.  
«О совершенствовании  
деятельности врачей -  
клинических фармакологов»,  
согласно которому в **крупных ЛПУ**  
**должны быть созданы лаборатории**  
**фармакокинетики и фармакогенетики.**

**Приказ не выполняется!!!**

Для того, чтобы персонализированная  
медицина «заработала»,  
**нужно добиться его выполнения!**

**По данным литературы,  
применение  
фармакогенетического  
теста, у пациентов,  
принимающих Варфарин,  
позволяет сэкономить  
до 10000 евро на  
100 пациентов**





# ТАКИМ ОБРАЗОМ...

**Персонализированная медицина** - это инновационный и наукоемкий инструмент модернизации системы здравоохранения: повышение эффективности и безопасности фармакотерапии.

Выдержки из письма Президента Европейской Ассоциации Клинической фармакологии и терапии (ЕАКФТ) профессора Ингольфа Каскорби

- Персонализированная медицина является быстро развивающейся дисциплиной, нацеленной на обеспечение объективной научной основы изучения индивидуальных различий в реакции на медикаменты.
- Усилия профессора В.Г. Кукеса гармонизируются с рекомендациями американского административного органа по продовольствию и медикаментам (FDA).
- Усиление роли клинической фармакологии и создание генетически обоснованных алгоритмов персонализированной медицины, повысит эффективность и безопасность фармакотерапии.

**Выдержки из письма заслуженного профессора  
Каролингского университета Стокгольма,  
бывшего председателя Нобелевской Ассамблеи  
Каролингского университета  
профессора Фольке Шолквеста**

1. Направление персонализированной медицины является приоритетным в Европе на сегодняшний день.

2. Международный союз фундаментальной и клинической фармакологии (IUPHAR) приоритетно развивает фармакогенетику и стремится поддерживать научные центры, которые работают на международном уровне. Лаборатория профессора Кукеса В.Г. является одним из таких центров, и я искренне желаю и поддерживаю её непрерывный рост и развитие.

**ЛУЧШЕ ЧЕЛОВЕК БЕЗ  
ДЕНЕГ, ЧЕМ ДЕНЬГИ  
БЕЗ ЧЕЛОВЕКА**

В современном мире фармакотерапии нет гарантий, есть только возможности, которые зависят от наших знаний и умений.

Наши знания есть сумма того, чему мы научились.

**Кукес В.Г.**

