

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ НА ОСНОВЕ ИЗУЧЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ СКОРОСТИ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ЛЕКАРСТВ

Б. Кантемирова¹, кандидат медицинских наук,
Д. Сычев², доктор медицинских наук, профессор
¹Астраханская государственная медицинская академия
²Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: belakantemirova@rambler.ru

Сложности фармакотерапии в педиатрической практике связаны, в частности, с физиологическим несовершенством систем и органов ребенка. Генотипирование и терапевтический лекарственный мониторинг позволяют определить гено- и фенотипы с быстрым и медленным метаболизмом, спрогнозировать индивидуальные фармакокинетические параметры препаратов и персонализировать терапевтические алгоритмы.

Ключевые слова: фармакогенетика, персонализированная фармакотерапия, терапевтический лекарственный мониторинг, дети.

Задача педиатрии при проведении фармакотерапии – добиться терапевтического эффекта и максимально предупредить нежелательные побочные реакции (НПР) терапии [8]. У детей имеют значение физиологические особенности организма, влияющие на фармакокинетические параметры: особенности всасывания лекарственных препаратов (ЛП), связь с белками-транспортёрами, распределение, проникновение через гистогемические барьеры, биотрансформацию и элиминацию ЛП [7].

В этой ситуации применение ЛП вслепую, без осуществления мониторинга эффективности и безопасности проводимого лечения, может способствовать появлению НПР или утрате медикаментозного контроля заболевания. Мониторинг эффективности и безопасности применения ЛП должен, в первую очередь, обеспечить врача полной и достоверной информацией, что позволяет осуществлять эффективную, безопасную и прогнозируемую фармакотерапию. Такую информацию можно получить несколькими путями [8].

Клинический мониторинг. В педиатрической практике данный метод затруднителен, поскольку вследствие возрастных особенностей дети не могут объективно формулировать свои ощущения. В результате клинический мониторинг в педиатрической практике сводится к объективному осмотру врачом органов и систем ребенка, а также оценке его самочувствия, что не может служить достоверным прогностическим методом изучения изменений чувствительности к ЛП.

Исследование косвенных показателей, отражающих реакцию организма на лечение (например, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования), может применяться при отсутствии возможности использования

«прямых» методов мониторинга эффективности и безопасности проводимого лечения – таких, как терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) и индивидуальное фармакогенетическое тестирование [10].

ТЛМ, проводимый в начале лекарственной терапии, при выборе стартового режима дозирования, когда «ответ» организма ребенка еще неизвестен, способствует формированию прогноза индивидуальных фармакокинетических параметров с учетом роста, массы тела, возраста, общей оценки состояния печени и почек на основе информации о фармакокинетике данного препарата у «среднего» пациента (*initial regimen*) [8]. На этом этапе возможны ошибки прогноза, поскольку не учитываются индивидуальные, наследственно обусловленные особенности скорости метаболизма ЛП у данного конкретного ребенка.

ТЛМ в ситуации длительного применения ЛП с имеющейся информацией о реакции ребенка на фармакотерапию способствует предупреждению возникновения НПР и позволяет титровать дозу в случае низкой клинической эффективности.

По мнению многих авторов, для любого препарата не существует «терапевтических коридоров», одинаковых для всех без исключения пациентов. Известны случаи, когда положительный терапевтический эффект достигался при меньших концентрациях препарата в крови, чем нижняя граница терапевтического коридора. Есть случаи положительного эффекта в отсутствие токсических и иных проявлений при концентрациях препарата выше верхней границы терапевтической зоны, что, вероятно, обусловлено индивидуальными фармакогенетическими особенностями пациентов [9].

Генотипирование позволяет существенно снизить уровень межиндивидуальных расхождений. Доказано влияние этнической принадлежности пациентов на частоту встречаемости полиморфных генотипов генов I фазы детоксикации [6]. Генотипирование наиболее востребовано при фармакотерапии ЛП с узким терапевтическим диапазоном (теофиллины, противоэпилептические препараты – ПЭП, сердечные гликозиды и т.д.) При этом важно отметить, что сочетание генотипирования с ТЛМ позволяет определить гено- и фенотипы с быстрым и медленным метаболизмом, достоверно спрогнозировать при этом индивидуальные фармакокинетические параметры ЛП и персонализировать терапевтические алгоритмы лечения в педиатрической практике [9].

Целью нашего исследования была оценка частоты полиморфных генотипов генов системы биотрансформации ЛП в популяции детей и разработка алгоритмов персонализированного лечения с использованием ТЛМ. Работа выполнена на кафедре педиатрии лечебного факультета Астраханской государственной медицинской академии; научное исследование одобрено этическим комитетом академии (протокол №10 от 12.11.10).

В добровольном фармакогенетическом тестировании участвовали 250 детей в возрасте от 2 до 18 лет, проживающие на территории Астраханского региона. Изучено распределение аллелей и генотипов генов *CYP2C19* и *CYP1A2* по полиморфным маркерам G681A и C734A соответственно. Выбор исследования полиморфизма именно этих генов обусловлен тем, что данные ферменты участвуют в метаболизме ЛП, в том числе и с узким терапевтическим диапазоном, довольно часто назначаемых в педиатрической практике, таких как диметилксантины (теофиллины), ПЭП. Полиморфизм генов

CYP2C19, *CYP1A2* определяли методами полимеразной цепной реакции (ПЦР), предварительно выделив ДНК из образцов крови в лаборатории Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта Северо-Западного отделения РАМН.

Отечественными и зарубежными исследователями показано, что активность *CYP2C19* убывает у обследованных в ряду генотипов GG, GA, AA [1, 2, 5, 11, 12]. Условно детей с генотипом GG мы обозначали как «быстрые» метаболизаторы, в то время как носительство генотипов GA, AA ассоциировано с более медленной скоростью биотрансформации ЛП-субстратов *CYP2C19*.

Активность изофермента *CYP1A2* убывает у лиц в ряду генотипов CC, CA, AA, поэтому условно детей с генотипом CC мы обозначали как «быстрые» метаболизаторы, в то время как носительство генотипов CA и AA ассоциировано с более медленной скоростью биотрансформации ЛП-субстратов *CYP1A2*.

На основании фармакогенетических исследований разработаны модели персонализированной фармакотерапии, включающие фармакогенетическое тестирование и проведение ТЛМ. Моделями послужили 2 заболевания, лечение которых предполагает применение в педиатрической практике препаратов с узким терапевтическим диапазоном, — эпилепсия и бронхиальная астма.

При изучении равновесного распределения частот генотипов *CYP1A2* по полиморфному маркеру *C734A* и *CYP2C19* по маркеру *G681A*, согласно уравнению Харди–Вайнберга, было установлено, что частота распределения генотипов изучаемых изоферментов в общей группе исследования ($n=250$) равновесна, это свидетельствует о сохранении законов передачи наследственной информации и позволяет судить о репрезентативности полученных результатов ($p>0,05$; см. таблицу).

В 77% случаев определялся генотип GG, ассоциированный с быстрой скоростью метаболизма ЛП-субстратов *CYP2C19*. Генотип CC, ассоциированный с быстрой скоростью метаболизма ЛП-субстратов *CYP1A2*, выявлен нами в 76% случаев. Генотипы GA и AA, ассоциированные с медленной скоростью метаболических реакций, осуществляемых *CYP2C19*, определены в 23% случаев. Медленные метаболизаторы *CYP1A2* выявлены в 24% случаев.

Данные результаты свидетельствуют о широком распространении в популяции детей полиморфных генотипов *CYP1A2* и *CYP2C19*, предопределяющих исходы фармакотерапии. Безусловно, отсутствие подобной информации у врача ограничит его в прогнозировании фармакокинетических параметров ЛП и персонализированной фармакотерапии, что может сказаться на качестве оказания медицинской помощи.

Частота встречаемости полиморфных генотипов *CYP1A2*, *CYP2C19*, определяемых по маркерам *C734A* и *G681A*, у детей в Астраханском регионе ($n=250$)

Изоферменты цитохрома P450	Генотипы	Число детей, абс. (%)
<i>CYP2C19</i> (по полиморфному маркеру <i>G681A</i>)	GG	194 (77)
	GA+AA	56 (23)
<i>CYP1A2</i> (по полиморфному маркеру <i>C734A</i>)	CC	190 (76)
	CA+AA	60 (24)

На начальном этапе фармакотерапии (*initial regimen*) при составлении индивидуального прогноза фармакокинетических характеристик назначаемого ребенку ЛП информация о наследственно обусловленной скорости метаболической реакции позволит безошибочно прогнозировать исход фармакотерапии: вероятность потери контроля заболевания вследствие быстрой биотрансформации и элиминации ЛП или формирования НПР.

При фармакотерапии бронхиальной астмы у детей в случае необходимости длительного применения пролонгированных форм теофилинов рекомендуем индивидуальное генотипирование по *CYP1A2*.

При обнаружении генотипа, ассоциированного с быстрым метаболизмом теофилинов, следует прогнозировать снижение клинической эффективности препаратов вследствие быстрого снижения концентрации ЛП в сыворотке крови. В случае снижения клинической эффективности необходимо ТЛМ для обеспечения полноценного медикаментозного контроля астмы. Начальная доза пролонгированных теофилинов может быть минимальной терапевтической дозой с последующим титрованием (в случае необходимости) до оптимальной. Нежелательно сочетание теофилинов с индукторами *CYP1A2* (албендазол, фенobarбитал, инсулин, омепразол и др.).

При выявлении генотипов *CYP1A2*, ассоциированных с медленным метаболизмом теофилинов, следует прогнозировать появление НПР, в связи с чем необходимы ТЛМ, динамический мониторинг клинико-лабораторных и инструментальных показателей (общий анализ крови, ЭКГ, биохимические исследования не реже 1 раза в месяц). Начальная доза теофилинов составляет 1/4–1/2 от терапевтической возрастной. Нежелательно сочетать теофилины с ингибиторами *CYP1A2* (например, интерфероном, кларитромицином, ципрофлоксацином и др.). В качестве альтернативы возможен подбор ЛП из других групп, не метаболизирующихся *CYP1A2*.

Перед началом фармакотерапии эпилепсии у детей рекомендуем провести генотипирование по *CYP2C19*. При выявлении генотипов *CYP2C19*, предполагающих быстрый метаболизм ПЭП, велика вероятность формирования фармакорезистентных форм эпилепсии. Необходимо проведение ТЛМ; нежелательно сочетать вальпроаты с индукторами *CYP2C19*: карбамазепином, фенobarбиталом, преднизолоном, рифампином. Начальная доза ПЭП может равняться минимальной терапевтической. В качестве альтернативы можно назначить ПЭП из других групп, не метаболизирующихся *CYP2C19*.

При обнаружении генотипов, ассоциированных с медленным метаболизмом ПЭП, следует ожидать появления НПР, в связи с чем необходимо проводить ТЛМ, динамический мониторинг клинико-лабораторных и инструментальных показателей (общий и биохимический анализ крови, электроэнцефалография и реоэнцефалография не реже 1 раза в месяц). Начальная доза ПЭП — 1/4–1/2 от терапевтической возрастной [3, 4]. Возможно сочетание производных вальпроевой кислоты с индукторами *CYP2C19* (например, карбамазепином). В качестве альтернативы может быть применен ПЭП из других групп, не метаболизирующихся *CYP2C19*.

Таким образом, фармакогенетическое тестирование и ТЛМ взаимно дополняют друг друга в разработке алгоритмов персонализированного лечения детей. На начальных этапах терапии фармакогенетическое тестирование позво-

ляют точнее, чем ТЛМ, прогнозировать индивидуальные фармакокинетические параметры, поскольку основывается на индивидуальных особенностях данного конкретного пациента.

Фармакогенетическое тестирование позволяет уточнить показания к ТЛМ, который, помимо случаев назначения препаратов с узким терапевтическим диапазоном и наличия возрастных физиологических изменений, должен осуществляться у детей-носителей генотипов, ассоциированных с медленным метаболизмом ЛП. У детей, являющихся «быстрыми» метаболиторами, проведение ТЛМ показано при снижении клинической эффективности лечения.

Литература

1. Ахмадишина Л.З., Корытина Г.Ф., Кочетова О.В. Полиморфизм генов семейства цитохрома P-450 *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP2E1* и риск развития профессионального хронического бронхита // Мед. генетика. – 2007; 6 (7): 32–7.
2. Ахматьянова В.Р. Хромосомные aberrации в лимфоцитах крови у предстателей коренного и пришлого населения Кемеровской области в связи с полиморфизмом генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Уфа, 2010; 24 с.
3. Бурд С.Г. Клинико-генетические аспекты дифференцированной терапии эпилепсии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, М., 2007; 24 с.
4. Шнайдер Н.А., Сычев Д.А., Бочанова Е.Н. и др. Значение фармакогенетики вальпроевой кислоты в индивидуальном подходе к лечению страдающих эпилепсией женщин фертильного возраста // Журн. неврол. и психиат. Эпилепсия. – 2011; 5: 31–7.
5. Казаков Р.Е. Полиморфизм G1846A гена *GYP2D6* и фармакологический ответ на β-адреноблокаторы. Автореф. дис. ... канд. биол. наук, М., 2009; 18 с.
6. Кантемирова Б.И., Григанов В.И., Алиева З.Г. Этнический полиморфизм изоферментов цитохрома P-450 у детей, проживающих в Астраханском регионе // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013; 1: 9–16.
7. Малышева Е.А., Незнанов Н.Г., Никитин Е.Н. и др. Биомедицинские исследования в педиатрии // Качеств. клин. практ. – 2002; 2: 40–8.
8. Мирошниченко И.И. Рациональное дозирование и мониторинг лекарственных средств. Практик. рук.-во. – М., МИА, 2011; 411 с.
9. Соколов А.В. Терапевтический лекарственный мониторинг // Качеств. клин. практ. – 2002; 1: 78–88.
10. Fisher A., Patsalos P. Pharmacology of antiepileptic drugs. Epilepsy in children. 2-d edition, Arnold. London, 2004; 497 p.
11. Brackbill M., Kidd R., Abdo A. et al. Frequency of *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2C9*, and *CYP2C19* variant alleles in patients receiving clopidogrel that experience repeat acute coronary syndrome // Heart Vessels. – 2009; 24 (2): 73–8.
12. Kim K., Song W., Park J. Association of *CYP2B6*, *CYP3A5*, and *CYP2C19* genetic polymorphisms with sibutramine pharmacokinetic sin healthy Korean subjects // Clin. Pharmacol. Ther. – 2009; 86 (5): 511–8.

PERSONALIZED PHARMACOTHERAPY IN CHILDREN ON THE BASIS OF AN INVESTIGATION OF THE INDIVIDUAL RATE OF DRUG BIOTRANSFORMATION

B. Kantemirova¹, Candidate of Medical Sciences; Professor **D. Sychev²**, MD
¹Astrakhan State Medical Academy

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Pharmacotherapy problems in pediatric practice are associated particularly with the physiological imperfection of a child's systems and organs. Genotyping and therapeutic drug monitoring make it possible to define rapid and slow metabolism geno- and phenotypes, to predict the individual pharmacokinetic parameters of drugs, and to personify therapeutic algorithms.

Key words: pharmacogenetics, personalized pharmacotherapy, therapeutic drug monitoring, children.

ВОСПОЛНЕНИЕ ДЕФИЦИТА КАЛИЯ И МАГНИЯ КАК СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФАРКТА МИОКАРДА И ИНСУЛЬТА

Н. Барышникова^{1,2}, кандидат медицинских наук,
Л. Сорокин², Т. Строкина², кандидат медицинских наук
¹Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

²Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы, Санкт-Петербург
E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Пациентам с патологией сердечно-сосудистой системы патогенетически обосновано назначение комбинированного препарата Панангин, содержащего жизненно важные катионы калия и магния, которые обеспечивают адекватное функционирование сердечно-сосудистой, нервной системы и других систем и органов, что позволяет существенно снизить риск развития инфаркта миокарда и инсульта.

Ключевые слова: дефицит калия и магния, инфаркт миокарда, инсульт, Панангин.

По статистике, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются в числе основных причин летального исхода. По данным Всемирной организации здравоохранения (Информационный бюллетень №317, март 2013 г.), в 2008 г. от ССЗ умерли 17,3 млн человек, что составило 30% всех летальных исходов в мире [3]. Из них 7,3 млн человек умерли от ИБС и 6,2 млн – в результате инсульта [3]. В 2010 г. от ССЗ умерли около 18,5 млн человек. У больных с повышенным артериальным давлением (АД) 51% случаев смерти обусловлены инсультом и 45% – ИБС, в том числе острым инфарктом миокарда (ИМ) [16]. Предполагается, что к 2015 г. от ССЗ умрут около 20 млн человек, а к 2030 г. – 23,3 млн [11, 17]; ведущими причинами смерти, по прогнозам, останутся болезни сердца и инсульт.

Прискорбно, что в России уровень смертности от ССЗ почти в 3 раза выше, чем в европейских странах: в 2001 г. этот показатель составил 781, в первые 7 мес 2012 г. – 747,1 на 100 тыс. населения, тогда как в Европе – 225,3 на 100 тыс. человек [2].

Важный и эффективный способ снижения смертности от ССЗ, в том числе от ИМ и инсультов, – их первичная и вторичная профилактика. К первичной профилактике относится модификация образа жизни с целью ограничения или устранения факторов риска (неправильное питание, низкая физическая активность, употребление табака, ожирение, повышенный уровень липидов – см. таблицу) [3, 9]. К вторичной профилактике относятся мероприятия (включая медикаментозные), направленные на компенсацию уже существующих ССЗ (ИБС, гипертоническая болезнь – ГБ) с целью предотвращения их прогрессирования, ухудшения течения, а также развития осложнений (ИМ, инсульт).