БИОМАРКЕРЫ В ФАРМАКОТЕРАПИИ[1]

Одним из перспективных направлений индивидуализированной медицины является выбор фармакотерапии в зависимости от индивидуальных особенностей организма.

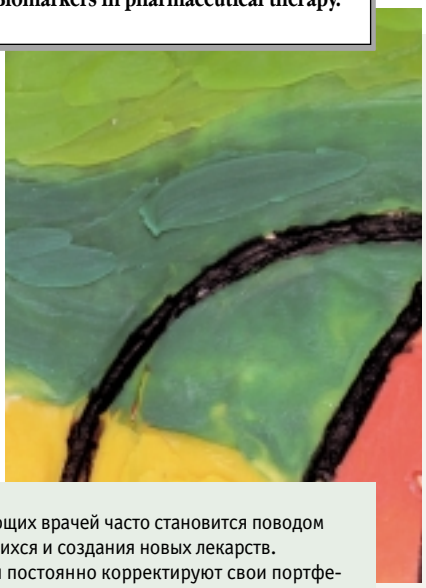
Генотип человека непосредственно влияет на восприятие организмом ЛС и определяет параметры эффективности, длительности действия, а также побочные реакции. Такое же воздействие способны оказывать и приобретенные генетические изменения, например, развивающиеся в опухолевых клетках. Эти изменения могут обусловить резистентность клеток к ЛС либо, наоборот, их повышенную восприимчивость к действию препарата.

Детальное понимание роли наследственных факторов обусловило развитие нового подхода к фармакотерапии. Речь идет о выборе ЛС или их дозировок в зависимости от генетических особенностей групп пациентов. В основу тестирования положены специфические генетические маркеры. В соответствии с этим подходом, уже внедренным в клиническую практику, назначение препарата происходит только после генетического тестирования, подтверждающего целесообразность или, напротив, нежелательность применения данного ЛС. Такой подход означает снижение числа случаев неэффективного лечения, для пациента польза заключается в уменьшении количества и выраженности нежелательных побочных эффектов, которых можно избежать. Для систем здравоохранения предупреждение неэффективной терапии обусловли-

SUMMARY

A new trend in individual therapy is to choose pharmaceuticals for treatment based on individual features of patients. The choice and dosage of medicines are determined by genetic features of groups of patients. The approach is aimed at decreasing adverse reaction risks for patients and minimizing healthcare expenditures for the state. The author of the article recognizes the importance of innovations for pharmaceutical companies: classifying patients into groups helps them to improve the efficiency of their products.

Biomarkers in pharmaceutical therapy.



[1] Материал предоставлен НИИ молекулярной медицины ММА им. И.М.Сеченова.

мология. Причем нам интересны не только новые препараты, но и новые технологии.

Например, в настоящее время в Росздравнадзоре проходит регистрацию ГЭБ-ИФА-ТЕСТ. Тест разработан и запатентован нашими специалистами, проведены все необходимые медицинские и технические испытания, клинические испытания выполнены в Институте неотложной детской хирургии и травматологии под руководством директора института Л.М.Рошаля. Новая система позволяет отслеживать состояние гематоэнцефалического барьера при травмах, инсультах, прочих поражениях головного мозга и корректировать терапию в зависимости от полученных данных, например при ухудшении показателей. Таким образом, своевременное высокоточное тестирование поможет назначить именно ту терапию, которая в данный момент необходима пациенту, повысить качество лечения и, как следствие, снизить смертность, например у детей с черепно-мозговой травмой.

Проведенные клинические испытания показали, что ГЭБ-ИФА-ТЕСТ по точности диагностики превосходит зарубежные аналоги, а стоимость его ниже минимум в 5 раз. Можно сказать, что это социально значимый продукт.

Виктор Дмитриев, генеральный директор АРФП:

— Безусловно, пайплайн российских разработчиков, впрочем, как и зарубежных, определяется целой совокупностью факторов, как внешних (демографические, социальные и т.д.), так и внутренних, определяемых стратегией каждой конкретной компании. Так, компания, накопившая серьезный опыт, например, в педиатрии или гинекологии, — и с точки зрения технологий производства, и с точки зрения последующего продвижения в медицинском сообществе, — будет и в будущем стремиться создавать новые продукты в этих терапевтических направлениях. Кстати, обратная связь от практикующих врачей часто становится поводом для совершенствования имеющихся и создания новых лекарств.

Ведущие российские компании постоянно корректируют свои портфели, заменяя старые дженерики на более современные и брэндированные, и даже выводят единичные инновационные препараты. Сейчас в России существует потенциал для разработки инновационных препаратов, прежде всего в вирусологии, иммунологии и онкологии.

Ни для кого не секрет, что при существующих объемах продаж и прибыли даже у ведущих российских предприятий ресурсы российских разработчиков на инновационную деятельность ограничены. Поэтому, создавая новый препарат, производитель хочет быть уверенным, что его продукт будет востребован, в том числе и со стороны государства. Только так можно окупить затраты и выйти на нужную норму рентабельности. В этом контексте мы думаем, что заказ от государства должен быть одним из движущих факторов инновационной деятельности, задавать вектор, причем не только в сегменте дорогих инновационных препаратов, но и социально значимых «молодых» дженериков. К тому же правительства западных стран систематически выделяют своим производителям гранты на разработку инновационных лекарств. Российских же производителей государство не только не финансирует, но и не допускает к участию в бюджетных закупках. Последний пример — препарат Миланфор компании «Фарм-Синтез» (первый в мире аналог оригинального препарата Велкейд) — не был допущен к участию в аукционе на поставку во II полугодии 2009 г. по программе «Семь нозологий». Формальное объяснение — несоответствие требованиям законодательства. Как с этим увязываются призывы к созданию инновационных продуктов и импортозамещению? Поэтому мы считаем, что инновационный путь развития экономики страны в целом и российской фармпромышленности в частности невозможно реализовать без государственной поддержки.

вает снижение затрат на лечение, причем затраты на проведение тестов весьма умеренны, поскольку генетические микрочипы недороги. Не меньше заинтересованы в разработке генетических тестов фармацевтические компании: благодаря стратификации пациентов резко повышается эффективность производимых ими ЛС. В качестве примера можно привести ситуацию с препаратом цетуксимаб — таргетным препаратом, использующимся в лечении колоректального рака и других злокачественных новообразований. В последнее время появились публикации о его неэффективности и даже потенциальной опасности его применения у группы пациентов с определенными типами мутации опухоли — K-RAS. Цетуксимаб активен у больных, опухоль которых содержит немутированный ген K-RAS. В случае же если происходит мутация, то он перестает быть «диким». В этом случае Цетуксимаб неэффективен (или, возможно, даже вреден). Сущность этой мутации и механизмы развития отрицательного эффекта от применения Цетуксимаба подробно описаны Н.В.Жуковым на http://netoncology.ru/news/1610/.

В странах ЕС генетическое тестирование с целью индивидуализированного подбора терапии стало повседневностью в онкологии. Специалисты считают, что в ближайшие годы генетическое тестирование станет рутинной процедурой и в других областях медицины.

В *таблице* приведены ЛС, решение о назначении которых принимается после генетического тестировании (или тестирования на маркеры, опосредованно указывающие на соответствующий генетический статус). Для некоторых из приведенных в таблице ЛС генетические тесты в странах ЕС являются обязательными (например, в Германии, Австрии, Франции и др.). *Таблица* составлена на основе Европейского открытого отчета по оценке ЛС Европейского агентства по лекарственным средствам (EMEA) (http://www .emea. europa.eu/ humandocs/ Humans/ EPAR/ abilify/abilify.htm), а также официальных инструкций по применению препаратов (по состоянию на июнь 2009 г.).

ТАБЛИЦА **ЛС, перед применением которых в странах ЕС проводится генетическое тестирование**

Лекарственное средство	Показание/ область применения	Тест	Описание теста	Вывод	Статус	Примечание
Абакавир	ВИЧ/СПИД	На побочные реакции	Наличие аллели HLA-B*5701. Тестируется кровь	При положительном результате не применять	Обязательный	Положительный результат примерно у 5% контингента
Азатиоприн	Иммуно-супрессия	На побочные реакции	Дефицит тиопурин-метилтрансферазы. Тестируется кровь	При положительном результате не применять	Обязательный	Положительный результат примерно у 0,3 % контингента
Цетуксимаб	Онкология/ Рак кишки	На эффективность	Определение мутации гена K-RAS. Тестируется проба ткани	Применять только при отсутствии мутации	Рекомендательный	Немутированный K-RAS примерно у 40% контингента
Дазатиниб	Онкология/ Острый лимфоидный лейкоз	На эффективность	Выявление филадельфийской хромосомы (с помощью ПЦР). Тестируется кровь	Применять только при положительном тесте	Обязательный	Положительный результат примерно у 30% контингента
Эрлотиниб	Онкология/ Рак легкого	На эффективность	Повышенная экспрессия рецепторов эпидермального фактора роста /HER1. Тестируется проба ткани	Применять только при РЭФР-позитивных опухолях	Обязательный	РЭФР-позитивные опухоли встречаются у 30% пациентов с острым лимфоидным лейкозом
Гефитиниб	Онкология	На эффективность	Повышенная экспрессия рецепторов эпидермального фактора роста / HER1. Тестируется проба ткани	Применять только при РЭФР-позитивных опухолях	Обязательный	
Иматиниб	Онкология/ Острый лимфоидный лейкоз + хронический миелолейкоз	На эффективность	Выявление филадельфийской хромосомы (с помощью ПЦР). Тестируется кровь	Применять только при положительном тесте	Обязательный	Положительный результат примерно у 30% пациентов с острой лимфоидной лейкемией
Лапатиниб	Онкология/ Рак молочной железы	На эффективность	Повышенная экспрессия HER2, иммуногистохимия. Тестируется проба ткани	Применять только при положительном тесте	Обязательный	Повышенная экспрессия HER2 встречается у 25% пациенток
Маравирок*	ВИЧ/СПИД	На эффективность	Тест на резистентный, соединяющийся с рецептором CCR5 ВИЧ. Тестируется кровь	Применять только при положительном тесте	Обязательный	

ТАБЛИЦА (продолжение) **ЛС, перед применением которых в странах ЕС проводится генетическое тестирование**

Лекарственное средство	Показание/область применения	Тест	Описание теста	Вывод	Статус	Примечание
Меркаптопурин	Онкология	На побочные реакции	Дефицит тиопурин-метилтрансферазы. Тестируется кровь	Не применять при положительном тесте	Рекомендательный	Положительный результат примерно 2 0,3% контингента
Нилотиниб	Онкология/ Хронический миелолейкоз	На эффективность	Выявление филадельфийской хромосомы (с помощью ПЦР). Тестируется кровь	Применять только при положительном тесте	Обязательный	Положительный результат примерно у 95% пациентов
Панитумумаб*	Рак/Рак кишки	На эффективность	Определение мутации гена K-RAS. Тестируется проба ткани	Применять только при отсутствии мутации	Обязательный	Немутированный K-RAS примерно у 40% контингента
Тамоксифен	Онкология/ Рак молочной железы	На эффективность	Определение соотношения экспрессии пары генов (HOXB13-IL17BR). Тестируется проба ткани	В зависимости от результата монотерапия или комбинация с адъювантной химиотерапией	Рекомендательный (рекомендация National Cancer Institute)	
Трастузумаб	Онкология/ Рак молочной железы	На эффективность	Повышенная экспрессия HER2 опухолевыми клетками; выявление протеинов HER2. Тестируется проба ткани	Применять только при положительном тесте	Обязательный	Повышенная экспрессия HER2 встречается у 25% пациенток

* Не зарегистрированы в России

