

# Въведение в молекулярната фармакоепидемиология

Доц. Илко Н. Гетов  
Фармацевтичен факултет, МУ, София

## Резюме

Молекулярната фармакоепидемиология изучава начина, по който генетичният профил влияе на резултата от лекарствената терапия. Основните области на проучване са честотата на генетични полиморфизми, оценка на взаимодействията ген-лекарство и значението на провежданите генетични тестове сред популации в зависимост от експозицията им на лекарства. За клиничната практика особено полезни са дискусиите и анализът на механизма, по който гените биха могли да повлияят или модифицират лекарствения отговор.

## Abstract

Molecular pharmacoepidemiology focuses on the effects of genetics on clinical outcomes from drug use. The main areas of interest are the population prevalence of single nucleotide polymorphism, assessing the gene-drug interactions and genetic tests in exposed and unexposed to drugs. It will be very useful for real clinical practice to discuss and analyze the mechanism by which genes can affect drug response.

## Въведение

Едно от главните предизвикателства пред фармакоепидемиологията и клиничната фармакология е да установят защо дадени индивиди или групи от индивиди отговарят по различен начин на определена лекарствена терапия. Тези разлики засягат както благоприятните ефекти от лечението, така и нежеланите реакции. Райденберг<sup>1</sup> отбелязва, че при избор на лекарствен продукт и дозировка предписващият трябва да се съобрази с индивидуалните различия в резултатите от лечението, като взема предвид не на последно място и генетичния профил на пациента.

## Същност и обхват

Молекулярната фармакоепидемиология изучава начина, по който генетичният профил влияе върху клиничните ефекти на лекарствата, прилагани в популациите. Въз основа на изследвания върху човешкия геном е установено наличието на 30 000 различни сегменти – гени. Съществува полиморфизъм на генома на отделните индивиди – замяна на един или повече нуклеотиди от ДНК-последователността с други. Счита се, че съществуват

около 10 милиона полиморфни форми. Това допринася в голяма степен за сложността на геномната структура и поставя нови предизвикателства пред молекулярната фармакоепидемиология.

Молекулярната фармакоепидемиология се фокусира върху клиничните резултати от лекарствената употреба. Тя се занимава с въпроси, свързани с честотата на генетичните вариации в популацията, с оценка на влиянието им върху изхода от заболяването, оценка на влиянието ген-лекарство и ген-ген върху риска от развитие на заболяване, както и с оценяване на ползата от генетичния скрининг на популациите, които са експонирани или ще бъдат експонирани на влиянието на лекарството. Много от методите на молекулярната фармакоепидемиология съвпадат с тези на общата фармакоепидемиология, но се наблюдават и някои специфични особености. Разликите се дължат на спектър от потенциални генетични влияния върху резултата: вероятността отговорният за реакцията към лекарството ген да не е предположения от нас, а съседен на него; възможността множество гени да влияят върху отговора, а също така и взаимодействието ген-лекарство-околна среда.

## Клинични проблеми на молекулярната фармакоепидемиология

Клиничните проблеми пред тази наука трябва да се обвържат с механизма на въздействие на гените върху реакцията към лекарството.

Съществуват три главни начина за повлияване – фармакокинетичен, фармакодинамичен и взаимодействие ген-лекарство, което се наблюдава в даден стадий от заболяването.

Фармакокинетичният подход изучава влиянието на генетичната програма върху метаболизма, абсорбцията и разпределението на лекарството. Промени в метаболизма могат да доведат или до инактивиране на лекарствения продукт, или до превръщане на неактивен (предшественик) премедикамент в активната му форма. Гените, отговорни за вариациите в метаболизма, кодират различни ензимни системи. Установено е например, че промени в активността на ензимната система

цитохром P450, която участва в метаболизма на много лекарства, водят до различни последици. При увеличена активност на ензима при пациенти, лекувани с антипсихотици,<sup>2</sup> има 4 пъти по-голяма вероятност, впоследствие, за преодоляване на страничните ефекти да се приемат антипаркинсонови препарати. При намалена активност на ензима се наблюдава намалена способност за трансформиране на молекулите. Такъв е случаят с кодеин, който при намалена активност на ензимната система не може да се превърне в активния си метаболит морфин. В допълнение трябва да се отбележи, че гените, които повлияват абсорбцията и разпределението, могат да окажат влияние върху лекарствените нива в тъканните мишени. Пример са гените, кодиращи транспортните белтъци.

Фармакодинамичният подход изучава отговора на лекарствената мишена. Типичен пример е наличието на полиморфизъм при  $\beta_2$ -адренергичните рецептори.<sup>3</sup> При изследване, проведено във връзка с употреба на  $\beta$ -агонисти при пациенти с астма, се установява намаление на ефикасността на лекарствата при регулярна употреба в сравнение с употребата само при нужда. Тези изводи са въз основа на рандомизирано клинично проучване. След проведен генетичен анализ се наблюдава понижаване на ефикасността при пациенти с мутация  $\beta_2$ -AR16. Намаление на ефикасността не се наблюдава при регулярна употреба от пациенти с друг тип мутация и при пациенти, употребяващи нерегулярно лекарствата.

Резултатите показват, че генетичните полиморфизми, засягащи лекарствения метаболизъм, могат да повлияят отговора към лекарството, както и че ефектът им зависи от начина на прием. Това е доказателство за значението на всяка характеристика на терапията – продължителност, дозировка, честота на прием, регулярност и т.н.

Полиморфизмът може да засегне и взаимодействието ген-лекарство, което влияе в даден стадий на заболяването. Пример за това са антихипертензивни препарати, повлияващи натриевата екскреция. Те имат различни ефекти в зависимост от податливостта на пациента, което е установено след проучване случай-контрола.<sup>4</sup> То показва, че пациенти с полиморфна вариация на  $\alpha$ -адуцин се повлияват по-благоприятно от терапията в сравнение с пациенти, при които такива промени липсват.

### Приложение на молекулярно-фармакоепидемиологичните проучвания

При изследванията в молекулярната фармакоепидемиология, касаещи подобряване на лекарствената употреба, подходящ обект на проучване са лекарства с тесен терапевтичен индекс.

Типичен пример е препаратът варфарин, от групата на оралните антикоагуланти, при който се наблюдава увеличение на смъртността (тромбоемболия/кървене) при недостатъчна доза или минимално предозироване. Изследването включва като първа стъпка фармакогенетичен анализ, който има за цел да покаже ефекта на полиморфната форма CYP20 на ензима върху метаболизма на варфарин. Следва случай-контрола проучване, което доказва, че ензимните промени засягат случаите, при които се прилагат по-ниски дози. Последващото кохортно проучване показва повишен риск от кървене при пациенти с поне една промяна в ензима. Предполага се, че подобрения в терапията могат да се направят, ако в алгоритъма на изчисляване на дозата се включат и данни от генетични изследвания.<sup>5</sup>

### Методологични проблеми на молекулярната фармакоепидемиология

Пред молекулярната фармакоепидемиология стоят проблемите на общата фармакоепидемиология, но освен това и проблеми, свързани с потенциалните генетични варианти, които могат да променят отговора на даден организъм към лекарството.

Оказва се, че допълнително влияние оказва расовото и етническото смесване на изучаваните популации. Така методологичните проблеми се свързват със статистически грешки от тип I и II. Изследванията на молекулярната фармакоепидемиология се основават на идентифицирането на предполагаеми гени. Това налага използването на генни технологии и подходящ качествен контрол на изследванията, който да осигури наличието на данни с висока степен на достоверност и клинично приложение.

За откриване на гените се използват два основни подхода – изследване на кандидат-гени и широко геномно сканиране. При първия подход гените се избират по вероятна връзка с лекарствения отговор, а при втория се изследват големи последователности от ДНК. Първият подход използва информацията от молекулярната биология, биохимия, физиология и фармакология, за да се покаже връзката между генотипа и получените резултати. При втория подход се използва широк спектър от информацията от генетични и геномни изследвания, за да се търсят гени с ефект върху фенотипа, който ни интересува. За да се идентифицират тези гени е нужна информация, която може да не е налична. Вторият подход не разчита на предварителни знания за гените. Двата подхода се влияят от множество фактори.

Заедно с традиционните кохортни проучвания и проучванията случай-контрола, в молекулярната фармакоепидемиология се използва и проучване-случай, което изучава взаимодействието между

гените и лекарствата. Този вид проучвания се основават на предположение, че няма зависимост между употребата на лекарството и генната вариабилност в пациенти, които не са заболели, ако това не е доказано, и елиминират затрудненията при включването на контролна група.

Ключов проблем е възпроизводимостта на данните от изследвания на популации за значението на гаден полиморфизъм като етиологичен фактор. За да получим достоверни данни от изследването на асоциации, трябва да се вземат предвид фактори, които повлияват анализа и интерпретацията – адекватен размер на извадката, подходящ дизайн на проучването и охарактеризиране на популациите.

Подходите за оценка на грешките тип I и II нар. "геномен контрол", при които се използват тест статистики, получени от изучаването на несвързани биомаркери.

Един от начините за избягване на грешки тип II е извършване на големи многоцентрови изследвания и събиране на данни за генотипа на голяма относително хомогенна популация или мета-анализ.

Въпреки че вероятността популационното смесване да е значителен източник на отклонения в изследванията, съществуват редица аналитични методи за генна идентификация, чрез които да се заобиколят проблемите, идващи от генетичната структура на популацията. Един такъв подход е "на структурираната асоциация", при който се идентифицират индивиди, които са взели алели от различни популации или етноси. Този подход позволява чрез изучаване на генотип по ло-

куси, които не са свързани по местоположение с интересувания ни ген, да се получи информация за популационната структура.

### Заклучение

Молекулярната фармакоепидемиология спомага за подобряване на грижата за пациента и на резултатите от лекарствената терапия, но изисква те да са тествани в подходящи контролирани проучвания. Тези подходи трябва да оправдаят и финансовите средства, вложени за генетични тестове в клиничната практика. Трябва да се отчитат и етичните, законовите и социалните проблеми, свързани с генетичните изследвания, които включват достъп до здравни услуги и информирано съгласие на пациентите. Важно е да се отбележи, че генетичните и групи биомаркери самостоятелно не могат да дадат пълно обяснение на вариабилността в индивидуалните лекарствени отговори.

### Литература

1. Reidenberg MM. Evolving ways that drug therapy is individualized. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 197-202.
2. Schillevoort I et al. Antipsychotic-induced extrapyramidal syndromes and cytochrome P450 2D6 genotype: a case-control study. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 235-40.
3. Israel E et al. The effect of polymorphisms of the beta(2)-adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 75-80.
4. Psaty BM et al. Diuretic therapy, the alpha-adducin gene variation, and the risk of MI or stroke in persons with treated hypertension. *JAMA* 2002; 287: 1680-9.
5. Higashi MK et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; 287: 1690-8.

Желяя да се абонаiram за:

**Кардиология** НАУКА  
Абонамент за 6 броя годишно **30.00 лв.**

**Пулмология** НАУКА  
Абонамент за 4 броя годишно **20.00 лв.**

**Ендокринология** НАУКА  
Абонамент за 4 броя годишно **20.00 лв.**

Сумата от.....(словом.....)  
.....) лв. изпращайте на:

по банков път

УниКредит Булбанк АД,  
получател "Хавитис" ООД  
IBAN: BG37 UNCR 9660 1020 7014 29,  
BIC код: UNCR BGSF

или

с пощенски запис на  
адрес:  
„Хавитис“ ООД, ПК 602  
София 1000

Попълненият талон с копие от платежно нареждане  
или пощенски запис изпращайте на адрес:  
„Хавитис“ ООД, ПК 602, София 1000

Име.....

Презиме.....

Фамилия.....

ЕГН..... УИН.....

Специалност.....

Адрес за получаване на абонамента:

пощенски код.....град/село.....

област.....община.....

ж.к. ....

ул.....№.....

бл. ....вх. ....ет. ....тел. (вкл. код).....

факс (вкл. код).....GSM.....

e-mail.....

Данни за издаване на фактура:

Фирма: .....

БУЛСТАТ ..... Идент № по ЗДДС .....

МОЛ .....

Адрес: .....

.....