



Д.А. СЫЧЕВ<sup>1</sup>, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, dmitry.alex.sychev@gmail.com  
 Д.В. ИВАЩЕНКО<sup>1</sup>, к.м.н., научный сотрудник отдела персонализированной медицины научно-исследовательского центра, karin05doc@yandex.ru  
 К.Б. МИРЗАЕВ<sup>1</sup>, к.м.н., старший научный сотрудник, заведующий отделом персонализированной медицины научно-исследовательского центра, dvi1991@yandex.ru

## Методология проведения клинических исследований в области персонализированной медицины: фокус на фармакогенетику

**Ключевые слова:** фармакогенетика, персонализированная медицина, методология, дизайн исследований

Sychev D.A., Ivashchenko D.V., Mirzaev K.B.

The article describes the rules for conducting research in the field of personalized medicine and in particular – pharmacogenetics. Basic research designs in this area are presented. The main barriers to the introduction of personalized approaches to the selection of pharmacotherapy in real clinical practice are considered.

**Keywords:** pharmacogenetics, personalized medicine, methodology, research design

**В статье описаны правила проведения научных исследований в области персонализированной медицины, в частности фармакогенетики. Приводятся основные дизайны исследований в этой области. Рассмотрены основные барьеры для внедрения персонализированных подходов к подбору фармакотерапии в реальной клинической практике.**

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

### Введение

Персонализированная медицина – комплексное научное направление, изучающее индивидуальные особенности диагностики, лечения и реабилитации пациента на основании молекулярно-генетических факторов с учетом этнической принадлежности [1]. Применение персонализированного подхода в перспективе позволит существенно оптимизировать фармакотерапию. Эффективный препарат в дозе, достаточной для лечения заболевания и безопасной с точки зрения нежелательных реакций, – вот цель персонализированного подхода [1]. Для практической реализации персонализации активно изучаются «омиксные» технологии (OMICS): геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика, эпигеномика [2]. Биомаркеры в каждом научном разделе OMICS изучаются в связи с рисками заболеваний, эффективности препаратов, медицинских вмешательств, безопасности терапии. Наибольшее внимание уделяется генетике. Фармакогенетика – наука, в рамках которой исследуется эффективность и безопасность лекарственных средств в за-

висимости от генотипа пациента [1]. Термин «фармакогенетика» в настоящее время заменяют словом «фармакогеномика», означая, что учеными для каждого вида фармакотерапии одновременно рассматриваются полиморфизмы нескольких генов или даже полногеномное секвенирование [1].

Фармакогеномика изучает полиморфные варианты генов, продукты экспрессии которых связаны с метаболизмом и механизмом действия препарата [2]. Соответственно, выделяют фармакокинетические и фармакодинамические генетические факторы. Фармакокинетические факторы являются общими для многих групп препаратов независимо от механизма действия: в первую очередь это ферменты печени семейства цитохрома P450, транспортные белки – гликопротеин-P, OATP1B1. Данные белки отвечают за всасывание, метаболизм, транспорт и выведение лекарств из организма. К фармакодинамическим факторам относятся рецепторы, ферменты метаболизма субстанций, связанных с эффектом лекарственного средства, белки-переносчики и т. п. [1]. Очевидно, что изучение фармакокинетических генетических факторов гораздо более универсально, чем фармакодинамических.

В 2016 г. Европейское агентство по регулированию лекарственных средств (European Medicines Agency) выпустило предвари-

## Персонализированная медицина – комплексное научное направление, изучающее индивидуальные особенности диагностики, лечения и реабилитации пациента на основании молекулярно-генетических факторов

тельную версию документа, регламентирующего область фармакогенетических исследований и фармакогенетического тестирования – Guideline on good pharmacogenomic practice [3]. Данный документ не является пионерским – в 2013 г. Food and Drug Administration (FDA) опубликовало рекомендации для фармацевтических компаний по проведению фармакогенетических исследований ЛС, выводимых на рынок [4]. GPP EMA в общем во многом повторяет американский документ: он содержит базовую часть о фармакогенетике как науке, сведения по дизайнам фармакогенетических исследований, правилам взятия и хранения биоматериала. Кроме того, в обоих документах есть руководство по внесению фармакогенетической информации в инструкции по применению ЛС.

Наличие данных регуляторных документов подчеркивает важность правильного использования фармакогенетических знаний как в науке и фарминдустрии, так и среди организаторов здравоохранения и практикующих врачей.

В настоящей статье рассматриваются основные аспекты планирования и проведения фармакогенетического исследования.

### Правило формулировки научного вопроса. Метод PICO

Первым шагом при планировании любого научного исследования является постановка научного вопроса. Этот этап опреде-

ляет: контингент пациентов для изучения, тип вмешательства и контроль (сравнение), способы измерения эффективности (безопасности), а также наиболее подходящий дизайн научного исследования. Общеизвестным подходом является правило PICO(S) [5].

Общая структура правила PICO(S) представлена в *таблице 1*. Оно является универсальным для любых научных исследований – как экспериментальных, так и клинических.

Рассмотрим применение данного правила. В первую очередь необходимо определить целевой контингент (Population) для изучаемого вмешательства или прогностического фактора. Это могут быть пациенты с определенным диагнозом, представители конкретной этнической группы или возрастной категории и т. п. Тип вмешательства (Intervention) – изучаемый метод терапии или профилактики, который будет сравниваться с альтернативным (Control). Эффективность (безопасность) исследуемого метода будет измерена заранее определенными критериями – исходами (Outcome), например смертность, эпизоды развития неблагоприятных побочных реакций. В результате будет сформулирован научный вопрос, для ответа на который будет подобран соответствующий дизайн исследования (Study) [6].

В персонализированной медицине в качестве Intervention, как правило, рассматри-

**Таблица 1.** Правило PICO(S) для формулировки вопроса при планировании научного исследования

Пункт	Расшифровка	Определение
P	Patient, Population, Problem	Как описывается группа пациентов (популяция, теоретическая проблема), наиболее близкая к цели моего исследования?
I	Intervention, Prognostic factor, Exposure	Какой тип вмешательства, прогностический фактор или внешнее воздействие будет изучено?
C	Comparison or alternative intervention	С чем именно будет сравниваться изучаемый тип вмешательства?
O	Outcome	Что является результатом применяемого вмешательства?
S	Study	Какой тип исследования (методологически) необходимо использовать для достижения цели?

Таблица 2. Фазы клинических испытаний

Параметр	Фаза I	Фаза II	Фаза III	Фаза IV
Количество участников	10–20	100	до 1000	тысячи
Тип участников	Здоровые добровольцы	Больные	Больные	Больные
Изучаемые параметры	Фармакокинетика. Безопасность	Безопасность. Эффективность (плацебо-контроль). Сравнение дозировок	Безопасность. Эффективность (плацебо-контроль, сравнение с аналогами). Сравнение дозировок	Безопасность. Эффективность. Соотношение «риск-польза»

вается прогностический фактор – наличие биомаркера определенного типа. Изучается его влияние на лечение определенным препаратом (методом воздействия) – и в таком случае сравнением (Comparison) станет группа пациентов без данного биомаркера. Но дизайн может усложняться – например, использование лекарственного средства, подобранного на основе результатов фармакогенетического тестирования, становится Intervention, а эмпирический подбор терапии – Comparison. Ниже будут рассмотрены дизайны исследований, применяемые в персонализированной медицине в целом и в фармакогенетике в частности.

#### Фармакогенетические исследования незарегистрированных лекарственных средств

Указания на прогностическую значимость генетических факторов для фармакокинетики и/или фармакодинамики ЛС могут выявляться еще на доклинической стадии клинических испытаний. Так, если *in vitro* устанавливается факт метаболизма субстанции определенным изоферментом цитохрома P450, это является основанием для того, чтобы рассмотреть фармакогенетическое тестирование в первой фазе клинических испытаний. Основные характеристики 4 фаз клинических испытаний представлены в *таблице 2*. В I фазе изучается фармакокинетика нового препарата на здоровых добровольцах. Это является отличной возможностью получить сведения о влиянии полиморфных вариантов генов, кодирующих фармакокинетические факторы, на концентрацию препарата в плазме крови. Если в первой фазе генетические

факторы прогнозируют изменения параметров фармакокинетики ЛС более чем в 50% случаев, фармакогенетическое тестирование рекомендуется использовать на последующих стадиях исследования нового препарата. Во II и III фазах можно установить роль генетического фактора в эффективности и безопасности ЛС, разработать рекомендации по дозированию у носителей определенных генетических полиморфизмов. Однако проведение фармакогенетического тестирования не является обязательным во время клинических испытаний и по усмотрению производителя ЛС может не проводиться. В таком случае вклад генетических факторов в фармакокинетику и фармакодинамику препарата приходится устанавливать на постмаркетинговой стадии [7].

#### Дизайны фармакогенетических исследований уже зарегистрированных лекарственных средств

Планирование дизайна исследования в области персонализированной медицины зависит от поставленной цели. Как правило, можно проследить определенную последовательность существующих дизайнов в сторону усложнения – это зависит от работанности проблемы.

В качестве примера в данной статье будут рассмотрены фармакогенетические исследования. Биомаркерами выступают полиморфные варианты генов.

Первым этапом при планировании фармакогенетического исследования является поиск генов-кандидатов – генов, продукты транскрипции которых оказывают влияние на фармакокинетику или фармакодинамику лекарственных средств. Как правило,



данный этап включает анализ литературы – большинство генов-кандидатов известны и активно изучаются.

В случае если в литературе нет данных о влиянии генетических полиморфизмов на эффективность и безопасность данного препарата, требуется проведение собственного исследования.

### **Сравнительное когортное исследование с постериорным анализом (post-hoc, рис. 1)**

Это наиболее распространенный дизайн фармакогенетического исследования. В данном случае популяцией являются пациенты (Р) с конкретной нозологией, при которой показан прием изучаемого препарата (I). Контролем (С) выступает либо группа «плацебо», либо прием альтернативного ЛС. В качестве исхода (O) оцениваются параметры эффективности и безопасности терапии в обеих группах. И на завершающем этапе проводится анализ ассоциации генотипа пациента по изучаемому полиморфному маркеру с исходами терапии. В результате удается установить, есть ли ассоциация между носительством полиморфного варианта и исходами фармакотерапии. Для осуществления данного дизайна не требуется генотипировать участников исследования непосредственно при включении. Таким образом, можно провести генотипирование выборки уже завершеного исследования. Основным недостаток – нельзя повлиять на количество носителей полиморфного варианта, которое может оказаться недостаточным для статистического анализа [7].

### **Сравнительное когортное исследование с обязательным генотипированием участников до включения**

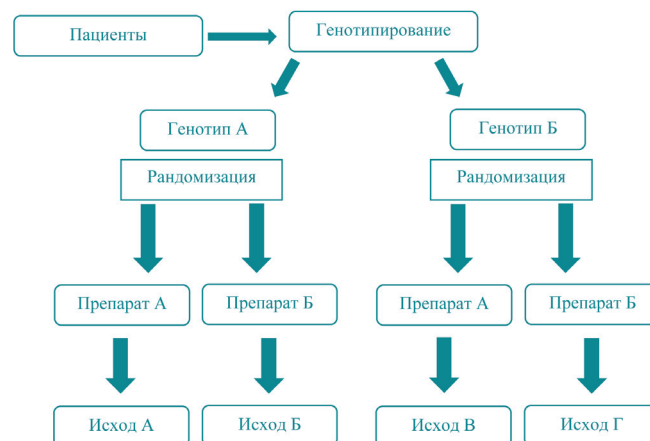
#### **Первый вариант. Постериорный анализ (post-hoc, рис. 2)**

При данном дизайне генотипирование проводится до включения в исследование, но не влияет на назначение фармакотерапии. Как правило, цель генотипирования в начале исследования – формирование равноценных по количеству подгрупп с «диким» генотипом и полиморфным вариантом (стратификация по генотипу). Это не-

**Рисунок 1.** Сравнительное когортное фармакогенетическое исследование с постериорным анализом



**Рисунок 2.** Сравнительное когортное фармакогенетическое исследование с обязательным генотипированием участников до включения – постериорный анализ



обходимо, когда влияние генотипа на лечение уже установлено и требуется более точное его изучение. Набор выборки для исследования происходит длительно. Относительно быстро достигается требуемое количество носителей «дикого» генотипа. Затем проводится скрининг потенциальных участников, он нацелен на выявление полиморфного варианта, остальные отсеиваются [7].

В данном примере формулировка вопроса по правилу PICO происходит следующим образом. Популяция (Р) – пациенты с показаниями к лечению данным препаратом. Оцениваемое вмешательство (I) – терапия исследуемым препаратом в зависимости от генотипа. Контроль (С) – лечение альтернативным препаратом в зависимости от генотипа. Такая формулировка становится возможной, так как подгруппы генотипов



набраны специально для сравнительного анализа, дизайн изначально застраховывает от недостаточного набора участников с полиморфным вариантом. Исходы (O) – ассоциация генотипа с эффективностью и безопасностью исследуемого и альтернативного препарата [7].

**Второй вариант. Назначение фармакотерапии в зависимости от генотипа (рис. 3)**

Данный вариант дизайна предполагает влияние генотипа на назначение фармакотерапии. В данном случае уже известно о влиянии вариантного генотипа на лечение конкретным препаратом. Цель – выявить,

действительно ли исследуемый препарат обладает преимуществом у пациентов данной категории по сравнению с альтернативным (или плацебо).

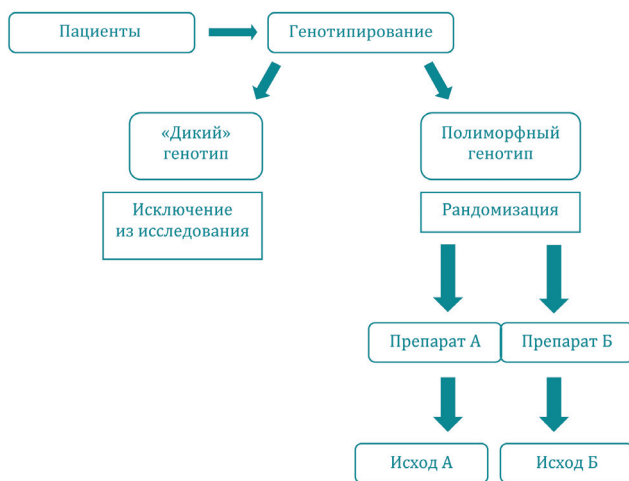
Генотипирование участников проводится до включения в исследование. Носители «дикого» генотипа исключаются. Популяция (P) представлена носителями полиморфного варианта, которым показан прием изучаемого препарата (или просто с конкретным заболеванием). Вмешательство (I) – прием изучаемого препарата. Контроль (C) – альтернативный препарат. Вместо другого препарата может быть использован исследуемый, но в другой дозировке. Основные исходы (O) – эффективность и безопасность исследуемого препарата по сравнению с альтернативным у носителей полиморфного варианта [7].

**Сравнительное исследование фармакогенетического подхода к назначению терапии с традиционным (рис. 4)**

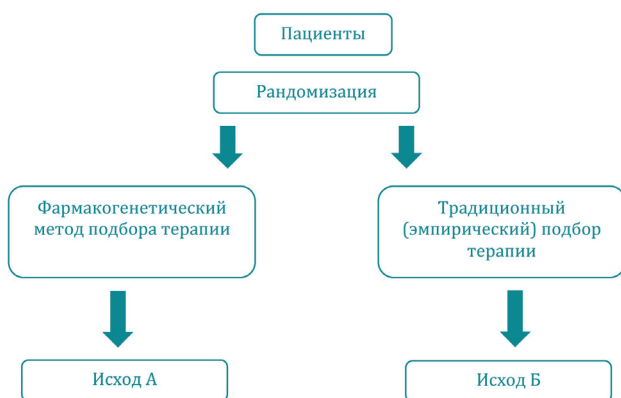
При наличии обширной доказательной базы о влиянии генетических полиморфизмов на эффективность и безопасность конкретного препарата возможно проведение сравнительного исследования двух подходов: традиционного и фармакогенетического. Это завершающий этап перед внедрением в клиническую практику фармакогенетического тестирования.

Вопрос по правилу PICO формулируется следующим образом. Популяция (P) – пациенты с показаниями к приему изучаемого препарата. Вмешательство (I) – подбор дозы препарата на основе результатов фармакогенетического тестирования. Контроль (C) – традиционный подбор дозы данного препарата. Исход (O) – оценка преимуществ персонализированного подхода в сравнении с эмпирическим [7]. Одного подобного исследования недостаточно. Для достижения наиболее высокого уровня доказательности необходим метаанализ нескольких исследований с таким дизайном.

**Рисунок 3.** Сравнительное когортное фармакогенетическое исследование с обязательным генотипированием участников до включения – изучение только полиморфного варианта генотипа



**Рисунок 4.** Сравнительное исследование фармакогенетического подхода к назначению терапии с традиционным



**Барьеры на пути к внедрению фармакогенетического тестирования в клиническую практику**



С развитием фармакогенетики и фармакогеномики все чаще ставится вопрос о внедрении фармакогенетического тестирования в клиническую практику как одного из наиболее эффективных инструментов персонализации лечения.

Несмотря на накопленные за последние десятилетия доказательства, существует ряд серьезных барьеров на пути к более широкому применению фармакогенетического тестирования, которые можно разделить на:

- научные;
- регуляторные/методологические;
- связанные с IT-технологиями;
- образовательные;
- социальные/этические.

#### **Научные барьеры**

Первый и главный барьер на пути к внедрению ФГ – это доказательство ассоциации носительства определенных аллельных вариантов с нарушением фармакологического ответа на лекарственный препарат. То есть выявление фармакогенетических биомаркеров персонализации, которые позволяют повысить клиническую эффективность лечения и снизить частоту нежелательных лекарственных реакций. «Золотым стандартом» доказательства клинической эффективности и безопасности ЛС являются рандомизированные двойные слепые контролируемые испытания (РКИ). Однако изучение фармакогенетических особенностей ЛС не укладывается в классические РКИ, и, как правило, фармацевтические компании не заинтересованы в подобных исследованиях. Это связано с ограничением целевой популяции и выделением подгрупп пациентов, кому может быть назначено ЛС. В настоящее время при проведении РКИ производители не обязаны изучать фармакогенетические особенности ЛС, но вместе с тем FDA и EMA поддерживают добровольную передачу данной информации.

По мнению экспертов, этот барьер может стать новой возможностью для фарминдустрии: в частности, многие ЛС снимаются с клинических испытаний на III фазе по причине недостаточной эффективности или серьезных неблагоприятных лекарст-

венных реакций. Применение фармакогенетического тестирования помогает выявить когорту пациентов, для которых препарат будет эффективен, и тех, кому не стоит назначать данный препарат из-за риска неблагоприятных лекарственных реакций, – и в дальнейшем позиционировать его на рынке в этом «свете». Наиболее показателен пример трастузумаба, который эффективен при раке груди только при положительном тесте на носительство полиморфного варианта гена HER-2 [8]. И ком-

**Фармакогенетическое тестирование – относительно молодая область в аспекте практического применения, и на многие вопросы еще только предстоит найти ответ. Но данный подход позволяет повысить эффективность и безопасность фармакотерапии.**

пания пошла по пути внесения фармакогенетической информации в инструкцию и «захвата» рынка производства продажи теста для выявления у пациентов носительства HER-2. Это не препятствует продажам ЛС на рынке – наоборот, трастузумаб занял собственную нишу. Но данный путь пока не очень популярен среди фармпроизводителей.

#### **Регуляторные/методологические барьеры**

Преимущественно в данную группу относятся проблемы отсутствия единой терминологии фармакогенетических исследований, общих правил сбора, транспортировки и хранения биоматериала, трудности интерпретации результатов [7, 8]. Даже рекомендации наиболее крупных регуляторных структур в мире – FDA и EMA – отличаются друг от друга [9]. Эксперты сходятся во мнении, что наличие многочисленных рекомендаций из разных источников дезориентирует практикующего врача, тормозит применение фармакогенетических тестов в рутинной практике. Решением может стать новый, «главенствующий» документ по преаналитике и правилам



проведения и интерпретации фармакогенетического тестирования. Но регуляторные органы каждой страны и различия законов, в которых функционируют системы здравоохранения, – еще одно важное препятствие. Еще один важный барьер – разные варианты представления результатов генотипирования в зависимости от лаборатории. Решение может находиться в создании единой сертификационной службы в

## Необходима разработка и установление единых правил проведения научных исследований, фармакогенетического тестирования и интерпретации его результатов.

национальном (по типу CLIA в США) или международном масштабе для аккредитации лабораторий на проведение фармакогенетического тестирования [8].

### **Барьеры, связанные с информационными технологиями**

Среда, в которой должны храниться и использоваться результаты фармакогенетического тестирования, – медицинские информационные системы и связанные с ними программы поддержки принятия решений. Реализация таких систем и есть серьезный барьер. Во-первых, генетические данные требуют защищенного места для хранения. Во-вторых, должны быть разработаны алгоритмы интерпретации результатов генотипирования, основанные на доказательных клинических рекомендациях. В-третьих, сама система должна быть удобной для пользователя, в доступной форме предоставляя врачу информацию о генетическом профиле пациента, предупреждая о нерекондованных действиях [9].

### **Образовательные барьеры**

Недостаточная осведомленность практикующих врачей о возможностях фармакогенетики, нехватка знаний для интерпретации результатов тестирования также снижают доступность технологий персонализации для пациентов. Помимо развития тематических учебных курсов в медицинских университетах, включения образова-

тельных циклов в системы непрерывного профессионального образования, требуется свободное размещение информации для практикующих врачей: образовательные интернет-порталы, вебинары и т. д. Подобные программы для врачей уже доступны как за рубежом (в Университете Флориды, Калифорнийском университете), так и в России (цикл по повышению квалификации в рамках ДПО «Клиническая фармакогенетика» в ФГБОУ ДПО РМАНПО). Ключевую роль во внедрении фармакогенетического тестирования играет врач – клинический фармаколог. Компетентность клинического фармаколога в области фармакогенетики критична: именно он проводит организационные мероприятия по применению генотипирования в клинической практике, занимается интерпретацией тестов (в соответствии с приказом Минздрава России по специальности), информирует врачей о возможностях фармакогенетики для пациентов с конкретными нозологиями, то есть выступает основным связующим звеном между научным миром, системой здравоохранения и практикующими врачами в процессе внедрения фармакогенетики [7, 9].

### **Социальные и этические барьеры**

Важной социально-экономической проблемой считается раскрытие генетической информации страховым компаниям. Это может привести к увеличению тарифов на медицинское страхование определенных групп пациентов [8]. Данная проблема входит в разряд этических: следует решить, кто будет иметь доступ к результатам генотипирования и какие последствия это несет пациенту? В настоящее время ответа на эти вопросы нет.

Оплата фармакогенетического тестирования – еще одна нерешенная проблема. Несмотря на то что имеются положительные результаты фармакоэкономических исследований, где использование фармакогенетического тестирования позволяло снизить стоимость лечения за счет сокращения затрат на коррекцию последствий неэффективности терапии или нежелательных побочных реакций, далеко не все страховые компании и системы здравоохра-



ния готовы включить генотипирование в свои программы. Стоимость генетических тестов с каждым годом снижается, но тестирование все еще остается доступным широкому кругу пациентов со средним доходом [8].

### Заключение

Фармакогенетическое тестирование – относительно молодая область в аспекте практического применения, и на многие вопросы еще только предстоит найти ответ. Но данный подход позволяет повысить эффективность и безопасность фармакотерапии. Пока только для ограниченного количества ЛС, но с каждым годом их число увеличивается.

Необходима разработка и установление единых правил проведения научных исследований, фармакогенетического тестирования и интерпретации его результатов. Это позволит унифицировать подходы к персонализации на международном уровне, увеличит доверие к ней среди врачей и пациентов за счет более рационального и масштабного использования.

*Конфликт интересов. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект 16-15-00227 «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований по приоритетным йтематическим направлениям исследований».*

### ИСТОЧНИКИ

1. Collins F.S., Varmus H. A New Initiative on Precision Medicine // New England Journal of Medicine. 2015. – 372 (9). – P. 793-95. doi:10.1056/NEJMp1500523.
2. Tebani A., Afonso C., Marret S., Bekri S. Omics-Based Strategies in Precision Medicine: Toward a Paradigm Shift in Inborn Errors of Metabolism Investigations // International Journal of Molecular Sciences. 2016. – 17 (9) pii: E1555. doi:10.3390/ijms17091555.
3. Guideline on good pharmacogenomics practice. Draft. European Medicines Agency. 28 April 2016.
4. Clinical Pharmacogenomics: Premarket Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling. Guidance for industry. Food and Drug Administration. 2013.
5. Huang X., Lin J., Demner-Fushman D. Evaluation of PICO as a knowledge representation for clinical questions // AMIA Annu Symp Proc. 2006. – P. 359-63.
6. Van der Baan F.H., Klungel O.H., Egberts A.C., Leufkens H.G., Grobbee D.E., Roes K.C., Knol M.J. Pharmacogenetics in randomized controlled trials: considerations for trial design // Pharmacogenomics. 2011. 12(10). – P. 1485-92. doi: 10.2217/pgs.11.95.
7. Francis Lam Y.W. Scientific Challenges and Implementation Barriers to Translation of Pharmacogenomics in Clinical Practice // ISRN Pharmacology. 2013. 2013. P. 641089. doi: 10.1155/2013/641089.
8. Moyer A.M., Caraballo P.J. The challenges of implementing pharmacogenomic testing in the clinic // Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2017. 17(6). P. 567-577. doi: 10.1080/14737167.2017.1385395.
9. Klein M.E., Parvez M.M., Shin J.G. Clinical Implementation of Pharmacogenomics for Personalized Precision Medicine: Barriers and Solutions // J Pharm Sci. 2017. 106(9). P. 2368-2379. doi: 10.1016/j.xphs.2017.04.051.