



Академия
профилактической
медицины

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ И ПРЕВЕНТИВНАЯ МЕДИЦИНА:
ВОПРОСЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ БИОБАНКОВ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ

THE WHITE PAPER

Разработано Академией профилактической
медицины Казахстана: www.academypm.org

Настоящий документ был подготовлен по инициативе Академии профилактической медицины Казахстана. Автором является Алмаз Шарман, профессор медицины, президент Академии профилактической медицины (https://en.wikipedia.org/wiki/Almaz_Sharman). За дополнительной информацией относительно проекта, пожалуйста, обращайтесь по адресу: 05008, Казахстан, г. Алматы, ул. Ключкова 66, тел +7(727)375 9203; academypm@outlook.com.

Академия профилактической медицины Казахстана была основана в 1995 году группой ведущих специалистов здравоохранения и ученых-медиков Казахстана. Академия является неправительственной, мульти-дисциплинарной, многопрофильной организацией, объединяющей специалистов общественного здравоохранения, врачей-клиницистов и научных исследователей Казахстана. Более подробно об Академии профилактической медицины можно узнать из сайта академии: www.academypm.org.

Министру здравоохранения
Республики Казахстан
Биртанову Е.А.

Уважаемый Елжан Амантаевич!

Разрешите поблагодарить за возможность участвовать рабочей группе по вопросам персонализированной медицины и в совещании, которое состоялось 9 февраля в Назарбаев университете. Данная проблема имеет большую актуальность, и я приветствую возможность проведения углубленных исследований фармакогеномики на базе Центра наук о жизни Назарбаев университета, а также перспективы коммерциализации разрабатываемых лекарств в партнерстве с создаваемым инвестиционным фондом.

Представляю Вашему вниманию видение Академии профилактической медицины Казахстана касательно вопросов продвижения персонализированной и превентивной медицины, а также вопросов регулирования биобанков и генетических исследований. Надеюсь идеи и предложения, изложенные в настоящем документе, окажутся полезными в дальнейшем развитии данного приоритетного направления.

С уважением,



Алмаз Шарман, профессор медицины
Президент Академии Профилактической Медицины

Оглавление

Персонализированная медицина и ее возможности в современном мире	5
Перспективы фармакогеномики.....	8
Полногеномный сиквенс – перспективы для медицины	11
Установление связей генотип-фенотип и основа создания биобанков.....	14
Создание биобанка: организационные вопросы.....	15
Регуляторные и этические вопросы создания биобанка	17
Вопросы нормативно-правового регулирования персонализированной медицины и создания биобанков	19
Приложение: Письмо в компанию Sanofi по поводу публикации в газете «Мегаполис».....	23

Персонализированная медицина и ее возможности в современном мире

Медицина всегда была в какой-то степени персонализированной. Врачи ставили диагнозы и назначали лечение не только на основании лишь симптомов, но также принимая во внимание особенности пациентов, такие как половую принадлежность, историю болезни и привычки. Между тем, среди нас существуют определенные невидимые, но важные различия. Даже если по внешности две женщины существенно не различаются, у одной рак молочной железы распространяется гораздо быстрее, чем у другой. Генетическая предрасположенность обуславливает то, что лишь у определенных людей некоторые лекарства вызывают угрожающие жизни кровотечения. У одних людей рак толстой кишки лечится более эффективно, чем у других.

Указанные различия в определенной степени связаны с генетическими особенностями уникальными для каждого человека. Персонализированная медицина призвана выявить эту генетическую уникальность и обеспечить целенаправленное лечение, особое для каждого пациента, а не для среднестатистического больного. Такой подход позволяет использовать информацию, имеющуюся в вашем геноме, для того, чтобы разработать индивидуализированный подход к выявлению, лечению и предупреждению заболеваний. Персонализированную медицину можно обозначить как «правильное лечение правильному пациенту в правильное время».

Например, если гены говорят о том, что имеет место повышенный риск рака толстой кишки, то вероятно такому пациенту следует чаще проводить колоноскопию – эндоскопическое исследование толстой кишки, а также уменьшить количество потребляемого мяса. Если будет установлена генетическая предрасположенность к заболеваниям сердца, то необходимо повысить физическую активность и, возможно, начать принимать лекарства, снижающие уровень холестерина.

В 2003 году произошло знаменательное событие: был полностью расшифрован геном человека. Это было осуществлено главным образом, благодаря совместным усилиям американских и британских ученых при участии научных групп ряда других стран. Значимость данного открытия заключается в том, что понимание того, как гены кодируют белки станет ключом к решению большинства проблем, связанных с болезнями и старением.

Восприимчивость к болезням и к некоторым лекарствам, а также многие другие характеристики имеют под собой генетическую основу. Изучение этой идеи лежит в основе персонализированной медицины, которая обладает множеством преимуществ для индивидуальных пациентов, населения в целом, системы здравоохранения, биомедицинской науки, экономики и общества.



Генетические мутации могут неблагоприятным образом сказаться на здоровье, поскольку они вызывают нарушения белков. Например, нарушения могут касаться ферментов, которые помогают пищеварению в желудке. Результатом нарушений может оказаться плохое переваривание пищи и вытекающие отсюда последствия. Также нарушения могут касаться и других белков, таких как гемоглобин, который отвечает за перенос кислорода по организму, половых гормоны – эстрогена и тестостерона.

Поскольку гены передаются от одного поколения другому, становится ясным, почему генетические мутации наследуются. Если та или иная болезнь обнаруживается в двух и более поколениях, то врач может сказать, что у

пациента имеет место семейная предрасположенность к данному заболеванию.

Многие редкие заболевания, такие как муковисцидоз или серповидно-клеточная анемия вызваны мутациями конкретных генов. Определенные гены также ответственны за некоторые формы рака. За последние два десятилетия ученым удалось разработать генетические тесты, которые позволяют выявлять мутации, вызывающие ряд наследственных заболеваний. Эти тесты позволяют предупредить указанные заболевания и более эффективно бороться с ними. Например, генетические тесты также доступны молодым парам. Они могут узнать о рисках того, что их ребенок унаследует генетические мутации, вызывающие те или иные заболевания, а также то, какова вероятность, что ребенок унаследует саму болезнь.

Большинство современных генетических тестов требует небольшого количества крови или слюны, которые можно изучить в лаборатории. Для выяснения наличия тех или иных мутаций необходимо с помощью специальных методов выделить из крови или слюны молекулу ДНК. Один из методов заключается в том, что ДНК помещают на специальную пластинку, которая напоминает компьютерный микрочип. Поэтому в генетических исследованиях применяют слово генетический микрочип.

В отличие от редких заболеваний, ситуация гораздо сложнее с более распространенными заболеваниями, такими как рак, диабет или заболевания сердца. Учеными установлено, что риски развития указанных заболеваний связаны не с отдельными генами, а скорее с комбинацией множества генов. Наряду с этим, важную роль играют особенности образа жизни и влияния внешней среды. Вместе с тем, наш геном содержит генетические вариации, которые позволяют защитить нас от определенных заболеваний.

Важную роль играет также непосредственное окружение генома – те химические вещества, которые окружают ДНК. Их изменения носят названия эпигенетическими, и они могут играть важную роль в том, каким образом геном выполняет свою функцию.

Перспективы фармакогеномики

Если пойти в аптеку, то обнаруживается там огромное количество лекарств, которые созданы на понимании того, что они приблизительно одинаково воздействуют на всех людей. Например, лекарства, которые снижают артериальное давление, влияют на такие механизмы, как обратное всасывание соли и воды в почках. Лечение диабета направлено на высвобождение инсулина из поджелудочной железы и повышение чувствительности к нему мышечной и жировой ткани.

Однако геномные исследования позволили установить, что указанные лекарства далеко в неодинаковой степени влияют на людей и болезни. В зависимости от нашего генотипа, мы можем быть более восприимчивыми к некоторым лекарствам, или менее восприимчивыми к ним. От этого также зависит то, вызовут ли лекарства побочные эффекты. Благодаря изучению генома, можно установить в какой степени то или иное лекарство будет эффективным или безопасным для конкретного пациента.

На основании таких знаний сегодня становится возможным разрабатывать более эффективные и целенаправленные лекарства. Вместо того, чтобы оценивать множество химических веществ на предмет их



воздействия на те или иные болезни, исследователи сегодня могут использовать геномную информацию для того, чтобы разрабатывать лекарства, влияющие на конкретные механизмы развития болезни. Считается, что разработанные таким путем лекарства более целенаправленно будут влиять на болезни, вызывая при этом гораздо меньше нежелательных побочных эффектов. Уже сегодня имеются конкретные примеры таких лекарств, которые успешно применяются для лечения лейкемии и рака молочной железы. Однако это еще не все. Персонализированная медицина – это не просто более эффективные лекарства. Ожидается, что в течение предстоящего десятилетия будут разработаны специальные генетические тесты, которые позволят предсказать и упредить развитие некоторых распространенных заболеваний. Все это приведет к концу традиционного понимания медицины, которое основано на принципе «один размер для всех». Начинается эра точной и персонализированной медицины.

Существующий подход в разработке лекарств предусматривает то, что все пациенты с определенной патологией одинаково реагируют на фармакологическую основу лекарств. При этом пациентам назначают такие лекарства чаще всего в стандартной дозировке, при этом не принимая во внимание то, что они лишь в 30 – 60 процентах случаев оказываются эффективными.

Одно из важнейших направлений, где персонализированная медицина могла бы оказаться востребованной – это лечение рака. Известно, что рак – это не одно заболевание, а сотни различных заболеваний, каждое из которых имеет уникальную генетическую особенность. Такие особенности лежат в основе того, что онкологических пациентов можно подразделять в зависимости от генетической природы ракового процесса, от которых в свою очередь зависят особенности лечения.

Сегодня, точная молекулярная диагностика позволяет установить конкретные мишени раковых клеток, против которых можно создавать так называемые таргетные противораковые препараты. Их применение позволяет значительно увеличить выживаемость среди пациентов, страдающих раком кожи, толстой кишки, головного мозга, грудной железы и крови.

Персонализированная медицина предоставляет огромные возможности в вопросах улучшения качества лечения болезней. На основе точной геномной диагностики можно идентифицировать отдельные группы пациентов с различными генетически-детерминированными заболеваниями. На основе этого возможно создание лекарств, направленных на борьбу с причинами болезней, а не их последствиями.

Важным является идентификация генов, обуславливающих чувствительность к некоторым распространенным фармацевтическим препаратом. При этом важно учитывать этнические особенности. Примером является широко применяемый лекарственный препарат Plavix (Clopidogrel), который как было показано в многочисленных клинических испытаниях,

снижал смертность от ишемического инсульта, инфаркта миокарда и других видов сосудистой ишемии на 8,7% больше, чем у пациентов, получавших аспирин (5,32% с Clopidogrel в сравнении с 5,83% на аспирине).

Существует масса неопровержимых данных, свидетельствующих о том, что применение Clopidogrel у лиц с генетически-детерминированной сниженной метаболизацией данного препарата из-за аллели CYP2C19-LOF сопряжено с серьезными клиническими рисками, а не просто нарушением агрегации тромбоцитов. Недавно было продемонстрировано, что среди лиц, проживающих в восточной Азии (у корейцев, в частности), отмечается достаточно высокая распространенность носителей аллели, сопряженной с потерей антитромбоцитарной функции что ассоциируется с более высокой частотой сосудистой ишемии и клинических осложнений. Именно это явилось причиной того, что FDA настояло на размещении предупреждения об указанных рисках во вкладышах препарата Plavix. В связи с вышеизложенным, ранее о необходимости генетического анализа метаболизации Clopidogrel у лиц казахского этноса указывалось компании производителю данного препарата (см. приложение).

У фармакогеномики есть серьезная экономическая составляющая. По данным транснациональной аудиторской компании PricewaterhouseCoopers, в 2009 году общий рынок персонализированной медицины в Соединенных Штатах оценивался в 232 миллиарда долларов США. Ежегодный рост рынка оценивается в 11 процентов, что позволит к 2020 году удвоить объем рынка более 500 миллиардов долларов США.

Персонализированная медицина, в частности, ее трансляция в практику, приобрела особую актуальность в последние годы в связи с инициативами президента Обамы, благодаря которым американское правительство ежегодно выделяет несколько миллиардов долларов на ускоренное внедрение фундаментальных научных открытий. В частности, речь идет о ежегодных государственных ассигнованиях в 666 миллионов долларов на проект Cures Accelerated Network, который совместно с крупными фармацевтическими и биотехнологическими компаниями призван ускорять разработку и внедрение биотехнологических лекарств, созданных на основе геномных технологий, для лечения распространенных болезней, таких как рак и диабет.

Полногеномный сиквенс – перспективы для медицины

Комбинация различных генов и окружающая среда играют важную роль как в развитии и прогрессировании распространенных заболеваний (таких, как диабет, рак, болезни сердца, инсульт, депрессия и астма), так и в индивидуальной реакции на фармакологические препараты. Для идентификации генетических факторов этих заболеваний, можно в принципе получить полный сиквенс (нуклеотидную последовательность) необходимых генов группы здоровых и больных индивидуумов, а затем провести сравнительный анализ генетической последовательности двух групп.

До недавнего времени этот подход был неосуществим. Тем не менее, завершение проекта «Геном человека» в 2003 году дало возможность лучшего понимания этнического разнообразия и природы сложных заболеваний и индивидуальных реакций на препараты, что в свою очередь дало толчок развитию «персонализированной медицины».

С тех пор, стоимость сиквенирования генома резко упала. Поскольку сейчас мы в состоянии быстро и недорого сиквенировать полный геном, появляется возможность проводить всеобъемлющую, генетическую оценку рисков и персонализировать лечение.

Несмотря на то, что технический прогресс привел к значительному сокращению расходов на сиквенирование, остается неясным как интерпретировать и применять в клинических целях генетическую оценку рисков, основанной на генетической информации небольшого количества индивидуумов, полученной учеными в области генетики. Основная причина заключается в наличии скудной базы данных структурных генетических вариаций.

В последнее время результаты исследований открывают новые возможности для более успешного применения результатов анализа генетической информации в клинических целях. Ранее исследовательская группа под руководством доктора Ashley из университета Стэнфорда (Ashley et al, Lancet, May 2010) сообщила о сиквенсе генома 40-летнего индивидуума с наследственной предрасположенностью к сосудистым заболеваниям и к ранней внезапной смерти. Такие данные сиквенирования представляют собой клиническую ценность. Исследователи идентифицировали аллели генов, связанных с такими заболеваниями, имеющими место в семье человека как остеоартрит, сосудистые заболевания и ранняя внезапная смерть. Они также обнаружили аллели генов, связанные с заболеваниями, которые не наблюдались в его семье, такие как избыточное накопление железа, заболевания щитовидной и паращитовидной желез. Кроме того, информация о некоторых генах позволяет прогнозировать вероятную реакцию пациента на определенные лекарства против сердечных заболеваний. Эта информация особенно ценна, поскольку данный индивидуум предрасположен к сердечно-сосудистым заболеваниям.

По результатам исследования удалось разработать диаграмму, характеризующую генетические риски заболеваний данного конкретного пациента. На данной диаграмме размеры текста, которым обозначены болезни, соответствуют степени генетических рисков их развития. Сплошные стрелки указывают на взаимосвязь между болезнями, обусловленными генетическими факторами. Помимо генетических причин, важную роль в развитии заболеваний играют факторы окружающей среды. Они представлены по окружности диаграммы. Прерывистыми стрелками указаны направления, по которым факторы внешней среды влияют на те или иные болезни. Размеры текста, а также размеры кружков указывают на степень влияния факторов внешней среды на риски развития болезней.



Ранее, две независимые исследовательские группы, впервые, использовали полный сиквенс генома для диагностики в семьях с наследственными заболеваниями заболеваний на молекулярном уровне, (Roach, J.C. et al. 2010). Эти результаты можно считать первым фактом потенциального применения сиквенирования генома и персонализированной медицины, как части современной медицины. Новые доступные методы сиквенирования потенциально могут облегчить диагностику целого ряда заболеваний. Зная, какие мутации имеют место у каждого пациента, врачи получают возможность персонализировать лечение, выбирая в качестве мишеней терапии только дефектные молекулярные пути, таким путем минимизируя нежелательные побочные эффекты при лечении.

Таким образом, мы теперь можем не только сиквенировать последовательность всего генома человека, но и использовать эти данные в терапии каждого отдельного пациента. В сочетании с другими источниками информации, геном открывает возможности для прогнозирования наиболее распространенных болезней человека, и реакцию организма на то или иное лекарство. Геномы могут стать движущим фактором для персонализации медицинской помощи пациентам.

Персонализированной медициной является применение генетических и молекулярных данных в улучшении качества оказания медицинской помощи, содействии разработкам и клиническим испытаниям новых продуктов, помощи в определении предрасположенности человека к определенной болезни или состоянию, а также в разработке целевых стратегий профилактики болезней.

В дополнении к выявлению новых аллелей генов и кодирующих последовательностей, так или иначе связанных с развитием болезней, индивидуальными реакциями на препараты, а также взаимодействиям генов с окружающей средой, предрасположенность к болезням может определяться и различными этническими вариантами однонуклеотидного полиморфизма (SNP). Поэтому при оценке генетического риска определенных болезней знания генетических различий между этносами имеет немаловажное значение. На сегодняшний день, сиквенированы последовательности геномов людей трех различных географических регионов: йоруба Африки, двух индивидуумов северо-западного европейского происхождения, а также индивидуумов из Китая и Кореи.

До сих пор не сиквенированы геномы представителей казахов и других этнических групп, проживающих в Казахстане. Предполагается, что такая информация поможет выявить общие этнические генетические вариации, которые могут играть важную роль в генетической предрасположенности к определенным заболеваниям, распространенным в Казахстане.

Установление связей генотоп-фенотип и основа создания биобанков

Представление о том, что общие человеческие черты (фенотип), такие как восприимчивость к болезням, включают в себя генетический компонент, является укоренившимся в человеческой истории и литературе. Идея о том, что генетические факторы способны модулировать реакцию на чужеродные вещества, в том числе лекарственные препараты и пищевые продукты, была предложена в начале двадцатого века известным английским физиологом Гарродом в своем исследовании «врожденных ошибок метаболизма» (Garrod AE. *Inborn Errors of Metabolism*. 2. Henry Frowde and Hodder Stoughton; London: 1923). Это понимание на 50 лет опередило первые описания об изменчивости в ответ на лекарственную терапию, вызванную одиночными вариантами гена. Во второй половине двадцатого века произошел резкий скачок в нашем понимании того, каким образом генетическая предрасположенность обуславливает заболевание человека и модулирует ответы на терапию лекарственными препаратами.

Эти идеи в настоящее время развиваются от теоретических изысканий и гипотез, применимых только к некоторым клиническим условиям, до современной медицинской практики. Быстрое развитие технологий, способствующих получению и анализу различных данных (геномы, протеомы) содержит значительный потенциал для значительного расширения этой линии рассуждений, направленных на популяризацию идеи персонализированной медицины, которая предусматривает не только лечение, но и профилактику заболеваний.

Выявление связи генотипа с индивидуальными особенностями отдельных личностей и конкретными заболеваниями создает уникальные возможности не только в вопросах раннего выявления этих заболеваний, но и их предупреждения. Большие перспективы связываются с созданием целенаправленных лекарств против множества болезней.

Выявление устойчивых связей генотип-фенотип является ключевой задачей в процессе трансформации этого видения в реальность. Доказательство таких связей требует сбора больших количеств биологических образцов в целях геномного тестирования и установления связи генома с фенотипическими характеристиками. На сборе и хранении больших количеств био-образцов лежит идея создания функционально совместимых биобанков по всему миру.

Большие возможности в вопросах сбора фенотипической информации заложены в информационной системе здравоохранения, в рамках которой заполняются электронные записи пациентов. Поскольку развитие информационных систем является приоритетным для здравоохранения, развитие биобанков следует привязать к данному важному тренду.

Создание биобанка: организационные вопросы

Сбор информации в целях выявления связи генотипа с фенотипическими особенностями предусматривает два ключевых подхода – opt-in и opt-out. В первом случае ведется активный рекрутинг участников исследований, которые сдают био-образцы, подписывая специальное письмо-согласие и одновременно предоставляя информацию о своих медико-демографических и других характеристиках.

Подход opt-out предусматривает то, что массив данных заимствуется из медицинских учреждений, в которых заведомо хранятся био-материалы от пациентов, к которым «привязана» медико-демографическая информация. Важным условием является полная де-идентификация пациентов, что позволяет соблюдать конфиденциальность. Данный подход является на сегодняшний день наиболее распространенным, однако он требует соблюдения важных условий конфиденциальности и этических требований.

Основными этапами создания генетического биобанка являются следующие:

Разработка программ подготовки и обработки био-образцов

Разработка синтетических дериватов (баз медико-демографических данных без персонифицированной информации)

Внедрение и валидация методологии де-идентификации

Проведение анализа по вопросам этики и работа над рекомендациями:

- Постоянный контроль со стороны Институционального этического комитета (IRB);
- Обеспечение условия, по которому все пациенты должны получать информацию о проекте, а также могут реализовать свое право отказаться от участия в сборе информации;
- Разработка плана комплексного обучения персонала, задействованного в сборе био-материалов и медико-демографических данных;
- Проведение мониторинга и текущей внешней оценки

Оценка содержания и функциональности базы данных перед регистрацией участников

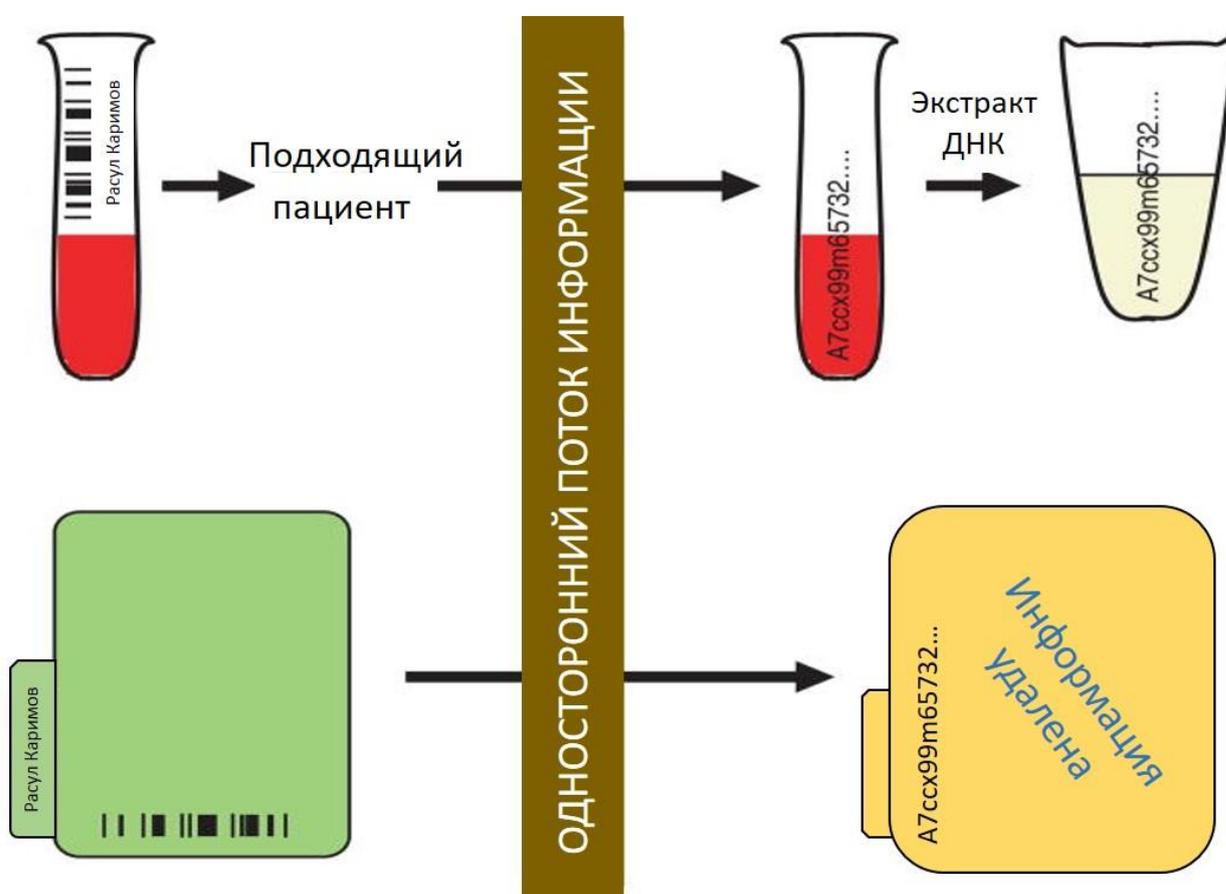
Создание Консультативного совета по вопросам этики, а также Научно-консультативного совета

Организация клинических и юридических процессов

Основные компоненты создания биобанка по принципу opt-out является де-идентификация образцов крови пациентов и создание «зеркальной» информационной базы, в которой отсутствует персональная информация о

пациенте. Такая база называется «синтетическим деривативом» - она должна гарантировать прерывание любой связи биологического образца (например, образца крови) с информацией, которая позволила бы идентифицировать пациента, которому принадлежит данный образец

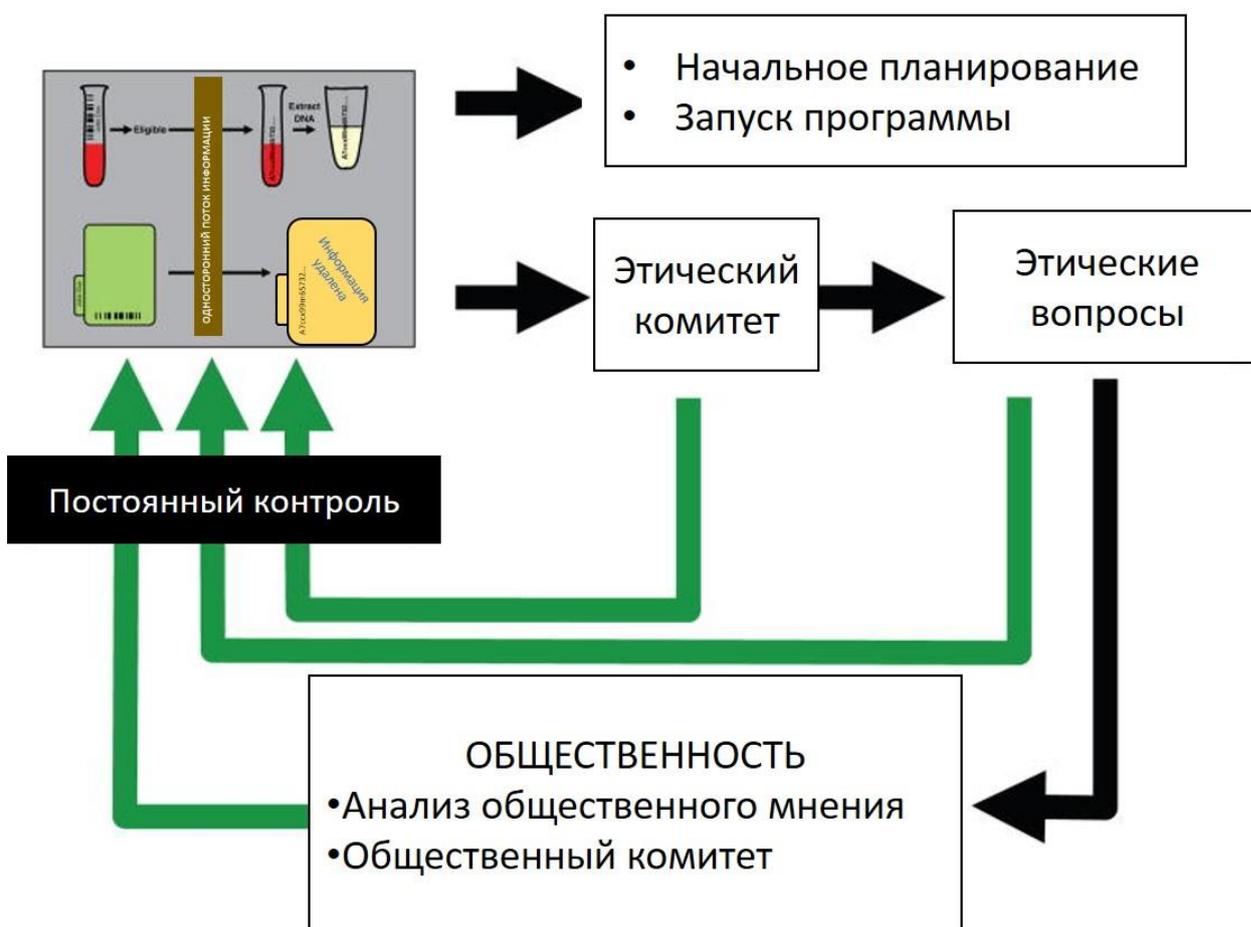
С этой целью личную информацию о пациенте заменяют на зашифрованный код из приблизительно 30 цифр и букв (Уникальный Идентификатор). Обычно такой код генерируется рандомизированно, для чего применяется специальная программа. Не менее важным является то, чтобы не создавалось возможности восстановления персональных данных из какого-либо Уникального Идентификатора. Данный процесс в схематичном виде представлен на рисунке внизу.



Регуляторные и этические вопросы создания биобанка

Международный опыт указывает на то, что использование де-идентифицированных биологических образцов вполне допустимо для научных исследований.

Для того, чтобы убедиться в том, что требования де-идентификации полностью соблюдаются, предлагается представленный ниже алгоритм, который предусматривает многоуровневый процесс с участием Институционального этического комитета, общественных советов, государственных органов, несущих юридическую ответственность и др. Часто принятие решений по такому важному вопросу требует формирования дополнительных согласовательных комиссий с участием госорганов и общественности, которые должны учитывать мнение общественности.



Важным в принятии решений по вопросу сбора биологических образцов и де-идентифицированной информации является согласование критериев включения и исключения. Ниже представлены критерии исключения. Одним из основных условий является исключение дубликатов био-образцов.

Критерия включения и исключения

«Ручное» исключение

- Плохое качество био-образцов
- Недостаточное количество образцов крови

Автоматические исключения

- Несовершеннолетние
- Те лица, которые не подписали письмо-согласие, включая тех, кто поступил по показаниям неотложной помощи
- Био-образцы тех лиц, которые сделали отрицательный выбор
- Био-образцы, собранные вне медицинских учреждений
- Дубликаты био-образцов

Де-идентификация предусматривает удаление тех позиций, по которым можно потенциально «вычислить» принадлежность биологических образцов к тем или иным гражданам. Обычно информация, которая подлежит удалению с формированием «синтетических деривативов» базы данных включает следующую информацию:

- Фамилия, имя, отчество;
- Все географические подразделения меньше, чем районы областей и городов Алматы и Астана;
- Все элементы дат (за исключением года), непосредственно связанные с индивидуумом, в том числе дата рождения, дата обращения, даты выписки, дата смерти; все возрасты > 70 лет и все элементы дат (в том числе год), свидетельствующие об этом возрасте, за исключением того, что такие возрасты и элементы могут быть объединены в одну категорию ≥ 70 лет;
- Номера телефонов;
- Номера факсов;
- Адреса электронной почты;
- Номер страхового полиса (ФОСМС, добровольное страхование);
- Номер истории болезни;
- Номера учетных записей;
- Номера сертификатов/лицензий;
- Идентификаторы транспортных средств и серийные номера, включая номерные знаки;
- Идентификаторы устройств и серийные номера;
- Универсальные локаторы веб-ресурсов;
- Номера интернет – протоколов;
- Биометрические идентификаторы, в том числе отпечатки пальцев рук и образцы голоса;
- Фотографии в анфас и любые сопоставимые изображения.

Вопросы нормативно-правового регулирования персонализированной медицины и создания биобанков

Термины и Дефиниции

Термин «исследование» должен трактоваться следующим образом:

Исследование - это систематизированный научный процесс, включающий в себя научно-исследовательские разработки, а также тестирование и оценку, направленные на получение и обобщение знаний. Виды деятельности, соответствующие этому определению, должны отвечать целям и задачам деятельности биобанков, независимо от того, проводятся они в рамках научного исследования или нет.

Следующие правила определяют дефиницию *человеческого субъекта* следующим образом:

Человеческий субъект – это живой индивидуум, о котором исследователь получает информацию, являющуюся предметом научного исследования. Эта информация включает:

(1) данные, получаемые при медицинском вмешательстве или других видах взаимодействий с индивидуумом или

(2) идентифицируемая конфиденциальная информация

Медицинское вмешательство подразумевает как физические процедуры, при помощи которых осуществляется сбор данных (например, венепункция с забором крови), так и другие манипуляции с участием субъекта или факторов окружающей субъекта среды, которые выполняются для исследовательских целей. Медицинское вмешательство подразумевает физический контакт, а также межличностное взаимодействие между исследователем и субъектом.

К личной информации относится информация, предоставляемая о субъекте, при которой не осуществляется никакого наблюдения или не проводится запись. Кроме того, к личной относится информация, которая может быть предоставлена индивидуумом для конкретных целей, но не предназначена для оглашения общественности (например, медицинские документы). Личная информация должна быть индивидуально идентифицируемой (т.е. идентичность субъекта может быть установлена исследователем посредством связанной с субъектом информации) для того, чтобы получение информации происходило с участием человеческого субъекта (жирный шрифт добавлен для выразительности).

В рамках данного документа *кодирование* означает следующее:

(1) идентифицируемую информацию (такую как имя, ИИН или другой идентификационный номер), которая дает возможность исследователю легко установить личность субъекта, о котором собрана личная информация или взяты образцы биологического материала. Данная информация должна быть заменена числами, буквами, символами или их комбинациями (т.е. кодом);

(2) ключ для расшифровывания кода, позволяющий установить связь между идентифицируемой информацией и личной информацией или образцами биологического материала.

Термином *исследователь* обозначается любой человек, участвующий в проведении исследований. Предоставление закодированной личной информации и информации, касающейся образцов биологического материала (например, хранилища биологических тканей), допускается только лицам, вовлеченным в процесс исследований. Обратите внимание, что если лица, обеспечивающие кодирование информации или образцов биологического материала, вовлечены в другую деятельность, связанную с проведением данного исследования и с исследователями, получающими подобную информацию, то эту другую деятельность также необходимо принимать во внимание. Примеры включают в себя, но не ограничиваются такими, как: 1) исследование, интерпретацию или анализ данных, полученных из закодированной информации или образцов биологического материала; и 2) авторство презентаций или рукописей, связанных с исследованиями.

Руководство:

Согласно дефиниции человеческого субъекта, *получение* идентифицируемой конфиденциальной информации или идентифицируемых образцов биологического материала представляет собой исследования человеческих субъектов. *Получение* идентифицируемой конфиденциальной информации или идентифицируемых образцов биологического материала включает в себя, но не ограничивается следующим:

- 1) использование, изучение или анализ идентифицируемой конфиденциальной информации или идентифицируемых образцов биологического материала, предоставляемых из любого источника для исследовательских целей; а также
- 2) использование, изучение или анализ идентифицируемой конфиденциальной информации или идентифицируемых образцов биологического материала **уже находящихся** в распоряжении исследователя.

Личная информация или образцы биологического материала не могут считаться индивидуально идентифицируемыми в тех случаях, когда они не были связаны с конкретными индивидуумами непосредственно самими исследователем или косвенно при помощи системы кодирования. Например, ситуации, когда используются материалы, содержащие **только** закодированную личную информацию или образцы биологического материала, не рассматриваются в качестве исследований с использованием человеческих субъектов, если выполняются оба из следующих условий:

- (1) личная информация или образцы биологического материала отдельных индивидуумов не были собраны путем медицинского вмешательства или другого взаимодействия специально для приводящегося в настоящее время исследовательского проекта; а также
- (2) исследователь(и) не может легко установить личность человека, к которому относится закодированная информация или принадлежат образцы биологического материала, так как, например,
 - (a) исследователи и человек, зашифровывающий информацию, заключили между собой соглашение о том, что передача шифра ни при каких обстоятельствах не должна передаваться другим лицам до тех пор, пока индивидуумы не умерли (эти правила не требуются рассматривать и утверждать Институциональным этическим советом);
 - (b) существует институциональная или государственная политика и стандарты проведения процедур, согласно которым ни при каких обстоятельствах не допускается передача шифра исследователям, вплоть до смерти индивидуумов; или
 - (c) Существуют другие юридические требования, запрещающие передачу шифра исследователям вплоть до смерти индивидуумов.

Данные положения применимы как к существующей личной информации и образцам биологических материалов, так и к тем материалам, которые планируется собрать в будущем в рамках проводимых исследований. Ниже приведены примеры личной информации или образцов биологических материалов, которые собираются с научно-исследовательской целью для: (1) записей медицинской документации; (2) непрерывного сбора образцов биологических материалов для хранилища тканей (репозиторий).

В некоторых случаях исследователь, который получает закодированную конфиденциальную информацию или образцы биологического материала о живых лицах, находящихся под одним из условий пунктов 2 (a) - (c), указанных выше, может (1) неожиданно узнать личность одного или более живых лиц, или (2), по ранее непредвиденным причинам, полагать, что в настоящее время идентификация индивидуума представляет важность. В результате этого, исследователь получает доступ к установлению личностей, к которым относится ранее полученная конфиденциальная информация или образцы биологических материалов. В таком случае такая исследовательская деятельность руководствуется другими правилами по включению субъектов в исследование. Если требуется освобождение данного субъекта от участия в исследовании, требуется оценка ситуации и одобрение Институциональным этическим советом. Также требуется подписание информированного согласия субъектами, если Институциональный наблюдательный совет не одобрил отказ от информированного согласия.

Кто должен определять, к какой категории относятся человеческие субъекты вовлечены в исследования

Следует утвердить правила и нормы, согласно которым определяется индивидуум или лицо, уполномоченное устанавливать, относится ли данное исследование с кодируемой информацией к категории исследования проводимого на человеческих субъектах. Лица, уполномоченные дать данное определение, должны быть хорошо осведомлены об этических и правовых условиях и правилах защиты человеческих субъектов. В дополнении к этому, необходимо обеспечить распространение соответствующей информации среди всех заинтересованных исследователей. Рекомендуются не наделять отдельных исследователей полномочиями, позволяющими независимо принимать решения особенно если затрагивается закодированная конфиденциальная информация или образцы биологического материала.

Что касается исследований, предусматривающих сбор личной информации и образцов биологических материалов, наиболее актуальным является следующее исключение:

«Исследования, включающие сбор или изучение имеющихся данных, документов, записей, образцов биологических материалов или диагностических образцов, если эти источники находятся в открытом доступе, или если информация записывается исследователем таким образом, что субъекты не могут быть идентифицированы, непосредственно или через идентификаторы, связаны с субъектами».

Определив, что исследовательская деятельность подразумевает включение человеческих субъектов, поскольку исследователи получают идентифицирующую информацию или образцы биологических материалов, необходимо проведение оценки, фокусирующейся на следующих пунктах: (1) **существуют ли на момент исследования** данные или образцы биологических материалов, требующие предоставления Институциональному этическому совету для получения разрешения на исключение, и (2) каким образом данные или информация **записывается** исследователями. Данное исключение не будет распространяться на исследователей, получившим идентификационную конфиденциальную информацию или образцы биологических материалов из существующих медицинских записей, получившим данные или информацию в завуалированной форме, так как система кодирования позволяет установить субъектов с помощью идентификаторов, связанных с ними.

Приложение: Письмо в компанию Sanofi по поводу публикации в газете «Мегаполис»

Благодарю Вас за письмо касательно моего интервью в газете «Мегаполис». Разрешите выразить свое почтение компании Sanofi и признательность за благотворное сотрудничество. Позвольте дать пояснения по существу моего интервью газете «Мегаполис».

Говоря о важности доказательной медицины, я действительно отметил впечатляющие масштабы клинических испытаний Plavix в рамках CAPRIE, CLARITY и ряда других проектов. Их результатом явилось то, что FDA и другие регуляторные агентства ряда стран одобрили Plavix для предупреждения и лечения ишемической болезни. Помимо приведенных Вами данных, хотелось бы отметить, что проект CAPRIE продемонстрировал, что Clopidogrel снижал смертность от ишемического инсульта, инфаркта миокарда и других видов сосудистой ишемии на 8,7% больше, чем у пациентов, получавших аспирин (5,32% с Clopidogrel в сравнении с 5,83% на аспирине). Исследование также показало, что Clopidogrel проявил способность предупреждать клинические случаи ишемической болезни у 24 из 1000 пациентов в сравнении с 19 на аспирине, то есть у 2-х из каждых 100 пациентов (The CAPRIE Steering Committee, 1996).

В своем интервью я упомянул Plavix (Clopidogrel) не только в контексте доказательной медицины, но главным образом в отношении фармакогеномики. Мне представляется, что генетический полиморфизм к данному препарату – это классический пример важности фармакогенетического тестирования для определения индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам и предупреждения осложнений.

Вариабельность индивидуальной чувствительности к Clopidogrel была известна еще с начала 1990-х годов (Savi P, Herbert JM, Pflieger AM, et al., 1992, Savi P, Combalbert J, Gaich C, et al., 1994, Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, et al., 2001, Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al., 2004, Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM., 2003).

В 2006 году было проведено перспективное исследование на 28 здоровых волонтерах и показано, что гены, кодирующие изоферменты цитохрома P450 (CYP), вовлеченные в метаболическую активацию Clopidogrel (генетические варианты CYP2C19*2, CYP2B6*5, CYP1A2*1F, and CYP3A5*3), являются ответственными за его способность вызывать АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Тогда же было установлено, что слабая агрегирующая способность была ассоциирована с аллелью CYP2C19*2, которую обозначили как аллель потерянной функции - loss-of-function – LOF (Hulot et al, 2006).

В последующем было опубликовано большое число исследований в таких престижных журналах, как Lancet, JAMA, N Engl J Med, в которых показано, что пациенты с коронарным синдромом, являющиеся носителями генетического варианта CYP2C19 “loss-of-function - LOF”, характеризовались 3-6-кратным повышением риска стеновых тромбозов, а также других осложнений на фоне лечения Clopidogrel. Наоборот, носители аллелей, ассоциированных с усиленной метаболизацией Clopidogrel, характеризовались 2-кратным повышением тромболизиса при инфаркте миокарда, а также риском кровотечений различной степени (Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al, 2009; Sibbing D, Stegheer J, Latz W, et al., 2009; Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al.; Giusti B, Gori AM, Marcucci R, et

al. 2009; Collet JP, Hulot JS, Pena A. 2009; Anderson JL, Mower CP, Horne BD, et al. 2009; Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, et al. 2008; Shuldiner AR, O'Connell JR, Gurbel PA, et al. 2009).

Поскольку результаты некоторых из указанных работ характеризовались достаточно широким доверительным интервалом, были проведены крупномасштабные мета-аналитические исследования для изучения взаимосвязи между генетическим вариантом CYP2C19*2 (loss-of-function - LOF) и осложнениями коронарной ишемии у пациентов – носителей данной аллели (гомозиготных и гетерозиготных), получавших терапию Clopidogrel (Hulot, Collet JP, Silvain et al, 2010; Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, et al. , 2010)

В глобальном мета-анализе (10 исследований в различных странах мира), проведенном группой Hulot, было показано, что из 11959 пациентов носителей аллелей CYP2C19*2 на Clopidogrel, двадцать восемь процентов характеризовались 30% повышением риска осложнений сосудистой ишемии в сравнении с неносителями данной аллели (9.7% в сравнении с 7.8%; нечетное отношение: 1.29; 95% доверительный интервал: 1.12 - 1.49; $p < 0.001$). Генетический вариант CYP2C19*2 также ассоциировался с повышенной смертностью (1.8% в сравнении с 1.0%; нечетное соотношение: 1.79; 95% доверительный интервал: 1.10 - 2.91; $p = 0.019$; $n = 6,225$) а также со стеновым тромбозом (2.9% в сравнении с 0.9%; нечетное соотношение: 3.45; 95% доверительный интервал: 2.14 - 5.57; $p < 0.001$; $n = 4,905$).

В другом крупномасштабном мета-анализе с использованием баз данных MEDLINE, Cochrane, EMBASE, опубликованном в Journal of American Medical Association, были проанализированы результаты лечения 9685 пациентов на Clopidogrel с явлениями сосудистой ишемии (Mega, Simon, Collet, et al. , 2010). Было продемонстрировано значительное увеличение частоты так называемых композитных коронарных осложнений, включая стеновые тромбозы, у носителей одной и двух аллелей CYP2C19 - LOF, ассоциированных с потерей функции метаболизации Clopidogrel. Следует отметить, что аналогичные результаты были получены в ряде других крупномасштабных исследований (Jin B, Ni HC, Shen W, 2011; Zabalza M, Subirana I, Sala J, 2012)

Что касается этнических особенностей, недавно был проведен мета-анализ клинических последствий носительства аллелей CYP2C19 –LOF среди различных этнических групп. В исследование включили 16 проспективных когорт из 7035 участников – носителей одной или двух аллелей CYP2C19-LOF, а также 13750 пациентов, не являющихся носителями данной аллели. Было показано, что носители аллели CYP2C19-LOF характеризовались значительно более высокими показателями клинических осложнений (риск смертности, инфаркта миокарда стенового тромбоза и др) на фоне терапии Clopidogrel (нечетное соотношение 1.42, 95% доверительный интервал: 1.13 - 1.78). Стратифицированный анализ указывает на то, что у лиц азиатской расы носительство аллели CYP2C19-LOF ассоциировано с более высокой частотой кардиологических осложнений на фоне приема Clopidogrel в сравнении с лицами европейской расы (OR 1.89, 95% доверительный интервал 1.32 - 2.72) (Jang JS, Cho KI, Jin HY, Seo JS et al, 2012).

Среди пациентов, получавших Clopidogrel по поводу коронарной интервенции, носительство даже одной аллели CYP2C19, ассоциированной с потерей функции

метаболизации, обуславливало повышенную частоту сердечно-сосудистых осложнений, таких как стеновый тромбоз. Частота стенового тромбоза у носителей CYP2C19-LOF составляла 11%, что вело к смертности у 50% носителей данной аллели. Кроме того, носители аллели CYP2C19*17 характеризовались повышенным риском кровотечений (Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al., 2009).

Поэтому ваше заключение о том, что «прямой корреляции фармако-генетических исследований с клиническими данными не выявлено» действительности не соответствует. Существует масса неопровержимых данных, свидетельствующих о том, что применение Clopidogrel у лиц с генетически-детерминированной сниженной метаболизацией данного препарата сопряжено с серьезными клиническими рисками, а не просто нарушением АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Именно это явилось причиной того, что FDA настояло на размещении предупреждения об указанных рисках во вкладышах препарата Plavix (Food and Drug Administration, 2010).

Ряд критиков такой позиции аргументируют, настаивают на том, что риски применения Clopidogrel преимущественно ассоциированы с альтернативными генетическими и другими факторами, такими как полиморфизм в способности абсорбировать препарат (Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al.), или другими вариантами в его метаболизации - 2B6 (Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al., 2009), а также с ролью рецептора P2Y12 и такими факторами, как ожирение и курение в качестве медиаторов нарушенной чувствительности к Clopidogrel.

Ключевая роль аллели CYP2C19-LOF в генезе сосудистой ишемии на фоне лечения Clopidogrel была доказана полногеномными исследованиями. В частности, изучению роли нуклеотидных полиморфизмов (SNPs) в способности Clopidogrel ингибировать тромбоцитарную агрегацию была посвящена недавняя работа группы Shuldiner AR. Они исследовали 400 тысяч SNP в связи с агрегацией тромбоцитов в течение 1 часа на 7-й день спустя приема последней дозы Clopidogrel (Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al., 2009). Было показано, что наиболее значительные полиморфизмы кластеризованы вокруг хромосомы 10q24 с аллелями CYP2C19*2 (LOF) ассоциированными с потерей антитромбоцитарной функции. Важно отметить, что данный SNP не был ассоциирован с базовой (без Clopidogrel) функцией агрегации тромбоцитов, что подтверждает тот факт, что CYP2C19 является главным геномным медиатором чувствительности к Clopidogrel.

Что касается распространенности генетической вариабельности, ассоциированной с потерей способности метаболизировать Clopidogrel, ранее Shuldiner et al указали на то, что около 30 процентов европейцев и более 40 процентов представителей африканской и азиатской расы являются носителями таких генетических вариантов (Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al. 2009; Sibbing D, Koch W, Gebhard D, et al. 2010). Недавно было продемонстрировано, что среди лиц, проживающих в восточной Азии, отмечается достаточно высокая распространенность носителей аллели CYP2C19*2 и *3, которые сопряжены с потерей антитромбоцитарной функции (Jeong YH, Tantry US, Kim IS, 2011). Как указывалось выше, у лиц восточноазиатского происхождения указанные особенности ассоциированы с более высокой частотой сосудистой ишемии и клинических осложнений (Jang JS, Cho KI, Jin HY, Seo JS et al, 2012).

В интервью газете «Мегаполис» я имел ввиду распространенность данной генетической вариации и, следовательно, нарушенной чувствительности к Clopidogrel среди европейцев. Вместе с тем, у нас практически нет данных по лицам казахского этноса, который не относится ни к европейской, ни к африканской расе, ни к тому, что по дефиниции авторов вышеуказанных исследований относится к азиатской группе (имелась ввиду восточно-азиатская группа).

Нам представляется, что изучение данного вопроса в Казахстане имело бы большое практическое значение в интересах безопасности лечения и более эффективного применения Plavix. В Центре наук о жизни Назарбаев университета имеются все технические возможности и необходимая компетенция для проведения таких исследований совместно с Национальным научным центром кардиохирургии Национального медицинского холдинга, входящего в состав АОО «Назарбаев университет».

В настоящее время в мире продолжают углубленные исследования генетических причин нарушений метаболизации Clopidogrel. В прошлом году групп Bouman et al. опубликовала в Nature Medicine исследование, в котором они установили медиатор тромбоцитарного эффекта Clopidogrel под названием PON1, который собственно и превращает его в активный метаболит (Bouman et al., 2011). Было показано, что существует генетический полиморфизм of PON1, PON1 Q192R, определяющий фармакокинетику Clopidogrel и повышенный риск тромбоза. Лица гомозиготные по PON1 QQ192 проявляли ограниченную способность подавления тромбоцитов. Генотипирование по PON1 позволило бы идентифицировать слабых респондентов на Clopidogrel и повышать эффективность клинического применения препарата.

Целесообразность рутинного генотипирования CYP2C19*2 для установления показаний антитромботической терапии с помощью Clopidogrel в настоящее время изучается в рамках проекта ARCTIC-GENE (Assessment With a Double Randomization of a Monitoring Adjusted Antiplatelet Treatment Versus a Common Antiplatelet Treatment for DES Implantation and Interruption Versus Continuation of Double Antiplatelet Therapy, One Year After Stenting).

Критики генотипирования CYP2C19 считают, что традиционный тест агрегации тромбоцитов после имплантации стента является более рациональной альтернативой для измерения генетически-детерминированной и внешней реакции тромбоцитов. Однако хотелось обратить внимание на результаты исследования группы Angiolillo на более чем 1000 пациентах с имплантированными стентами на фоне терапии Clopidogrel (Angiolillo DJ, et al, 2009). Спустя 1 год после стентирования лишь 1 из 6 тестов на агрегацию тромбоцитов обладали какой-либо прогностической значимостью в отношении стенового тромбоза. Причем прогностическая значимость этих тестов была гораздо хуже в сравнении с генотипированием и практически отсутствовала в отношении риска кровотечений.

Другой проблемой тестов на агрегацию тромбоцитов является непостоянство и динамичность результатов, зависящие от времени тестирования. Кроме того, отсутствует стандартная дефиниция субоптимального ответа тромбоцитов, а также нет консенсуса касательно метода измерения тромбоцитарной функции (Angiolillo DJ, et al, 2009). Между тем, генотипирование на CYP2C19 можно провести достаточно быстро до начала коронарной интервенции для того, чтобы идентифицировать пациентов с рисками тромбоза или кровотечения на фоне приема Clopidogrel. Таких пациентов затем легче мониторировать с помощью оптимальных тестов на агрегацию тромбоцитов. В качестве такового можно предусмотреть тест VerifyNow P2Y12, который уже применяют для мониторинга степени агрегации тромбоцитов у пациентов – носителей аллели CYP2C19*2 (Yamaguchi Y, Abe T, Sato Y, 2012).

В своем письме Вы отметили неправомерность использования термина «эмпирический». Данный термин можно интерпретировать как подход, основанный на

большом опыте. В данном случае я не вижу никаких противоречий данного термина с широкомасштабными и многоцентровыми исследованиями, о которых Вы сами упоминали и которые, по сути, и есть исследования, базирующиеся на опыте – эмпирике. Вместе с тем, насколько мне известно, Казахстан не был вовлечен в 3-ю фазу клинических испытаний Plavix. По этой причине, помимо международных клинических испытаний, немаловажную роль играет личный эмпирический опыт клинициста в данном случае доктора Юрия Пя и его коллег.

Прошу отметить, что в данном сообщении я выражаю исключительно собственное мнение. Мне не представляется необходимым привлечение иных специалистов «знакомых с международной литературой, а также с данными клинических исследований», поскольку таковым считаю себя, полагаясь исключительно на свой 30-летний опыт научного анализа с применением современных статистических методов, включая мета-анализ. Поэтому меня несколько удивил тон Вашего письма, несколько намекающего на мою научную некомпетентность.

Во всех своих высказываниях и общении с прессой я стараюсь оперировать научно-выверенными данными, основанными на критическом мышлении. На этих принципах я основывался, работая в крупных зарубежных академических центрах. Этим же принципам я намерен придерживаться, обучая студентов Назарбаев университета и молодых ученых Центра наук о жизни.

В целом, я считал, что мое интервью газете «Мегаполис» представляло вашу продукцию в выгодном свете, указывая на широкомасштабность клинических испытаний и на то, что Sanofi в своей деятельности придерживается принципов доказательной медицины. Факт отсутствия у определенной части пациентов способности адекватно метаболизировать Clopidogrel является неоспоримым, и Вы сами это признаете. В своем интервью я указывал на то, что у 30 процентов лиц отсутствует адекватная способность к метаболизации, полагаясь на конкретные научные литературные данные и подразумевая лиц европейского этноса (см. выше). То, какова распространенность таких аллелей среди лиц казахской национальности, и как это отражается на их АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и клинических проявлениях, пока остается неизвестным. Думаю, что это могло бы стать предметом важных и весьма интересных научных исследований.

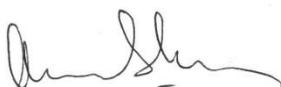
Прошу рассматривать данное сообщение как мой официальный ответ, который можно направить в газету «Мегаполис». Конечно, Вы сами имеете полное право обратиться к руководству газеты для выяснения деталей моего интервью. Я готов инициировать широкое обсуждение данной проблемы с привлечением заинтересованной медицинской и научной общественности. Если будет необходимо, для такого обсуждения можно привлечь ресурсы Назарбаев университета, Министерства здравоохранения и другие возможности. Полагаю, что это будет обсуждение на принципах транспарентности, критического научного анализа и доброй воли.

Вместе с тем, я предлагаю более конструктивный подход, а именно, совместное научное исследование распространенности аллелей CYP2C19 у лиц казахской и других национальностей, проживающих на территории Казахстана. В будущем мы готовы инициировать программу рутинного генотипического исследования пациентов, которым планируется назначение Plavix с тем, чтобы установить индивидуальную генетическую

чувствительность к препарату. В Центре наук о жизни Назарбаев университета есть все возможности для таких исследований с помощью генотипирования, RT-PCR и, если необходимо, с использованием секвенирования фрагментов ДНК. О том, что в этом вопросе мы получим поддержку у Министерства здравоохранения, указывает мое предварительное обсуждение с министром Салидат Каирбековой.

Думаю, что подход, основанный на фармакогеномике, является в данной ситуации наиболее приемлемым. Это отражало бы истинную заинтересованность в эффективности и безопасности лечения казахстанских пациентов, а также добрую волю и транспарентный подход как со стороны Центра наук о жизни, так и компании Sanofi.

С уважением,



Алмаз Шарман, профессор медицины

Список использованной литературы

1. Anderson JL, Mower CP, Horne BD, et al. Carriage of the CYP2C19*2 allele increases one-year risk of myocardial infarction among recipients of drug-eluting stents treated with clopidogrel (abstr). *J Am Coll Cardiol* 2009;53 Suppl A:A27.
2. Angiolillo DJ, Suryadevara S, Capranzano P, Zenni MZ, Guzman LA, Bass TA. Antiplatelet drug response variability and the role of platelet function testing: a practical guide for interventional cardiologists. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:1–14.
3. Bouman, H.J. Schömig E, van Werkum JW б et al. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy. *Nat. Med.* 17, 110–116 (2011).
4. Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009;373:309–17.
5. Collet JP, Hulot JS, Pena A. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009;373:309–17.
6. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug [safety announcement]. March 12, 2010. Available at: <http://www.fda.gov>.
7. Giusti B, Gori AM, Marcucci R, et al. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2009;103:806–11.
8. Goswami S, Cheng-Lai A, Nawarskas J. Clopidogrel and genetic testing: is it necessary for everyone? *Cardiol Rev.* 2012 Mar-Apr;20(2):96-100.
9. Hulot J. S., Collet JP, Silvain J , et al. Cardiovascular Risk in Clopidogrel-Treated Patients to Cytochrome P450 2CP19*2 Loss-of-Function Allele or Proton Pump Inhibitor Co-administration: A Systematic Meta-Analysis,” *Journal of American College of Cardiology* 56 (2010): 134–43
10. Hulot J-S. et al., Cytochrome P450 2C19 Loss-of-Function Polymorphism Is a Major Determinant of Clopidogrel Responsiveness in Healthy Subject. *Blood* 108, no. 7 (2006): 2244–47.
11. Jang JS, Cho KI, Jin HY, Seo JS, Yang TH, Kim DK, Kim DS, Seol SH, Kim DI, Kim BH, Park YH, Je HG, Jeong YH, Lee SW. Meta-Analysis of Cytochrome P450 2C19 Polymorphism and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among Coronary Artery Disease Patients of Different Ethnic Groups Treated With Clopidogrel. *Am J Cardiol.* 2012 Aug 15;110(4):502-8.
12. Jeong YH, Tantry US, Kim IS, Koh JS, Kwon TJ, Park Y, Hwang SJ, Bliden KP, Kwak CH, Hwang JY, Gurbel PA. Effect of CYP2C19*2 and *3 loss-of-function alleles on platelet reactivity and adverse clinical events in East Asian acute myocardial infarction survivors treated with clopidogrel and aspirin. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011 Dec 1;4(6):585-94.

13. Jin B, Ni HC, Shen W, Li J, Shi HM, Li Y. Cytochrome P450 2C19 polymorphism is associated with poor clinical outcomes in coronary artery disease patients treated with clopidogrel. *Mol Biol Rep*. 2011 Mar;38(3):1697-702.
14. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354–62.
15. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA*. 2010 Oct 27;304(16):1821-30.
16. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009;302:849–57.
17. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, et al. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation* 2010;121:512–8.
18. Sibbing D, Stegherr J, Latz W, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2009;30:916–22.
19. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360:363–75.
20. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1925–34.
21. Yamaguchi Y, Abe T, Sato Y, Matsubara Y, Moriki T, Murata M. Effects of VerifyNow P2Y12 test and CYP2C19*2 testing on clinical outcomes of patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Platelets*. 2012 Jul 3
22. Zabalza M, Subirana I, Sala J, Lluís-Ganella C, Lucas G, Tomás M, Masiá R, Marrugat J, Brugada R, Elosua R. Meta-analyses of the association between cytochrome CYP2C19 loss- and gain-of-function polymorphisms and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease treated with clopidogrel. *Heart*. 2012 Jan;98(2):100-8.