

©Коллектив авторов

ФАРМАКОМЕТАБОНОМИКА – НОВЫЙ ПОДХОД К ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Д.Л. Маслов*, Е.Е. Балашова, П.Г. Лохов, А.И. Арчаков

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича,
119121, Москва, Погодинская ул., 10; эл. почта: tyt1@hotmail.ru

Фармакометабономика – наука, реализующая персонализацию лекарственной терапии на основе анализа совокупности низкомолекулярных веществ (метаболитов) биологических жидкостей пациента. В обзоре описана история возникновения этой науки, её позиционирование по отношению к другим “-омным” наукам, раскрыт подход, реализуемый ею в определении индивидуальной терапевтической дозы лекарственных веществ. Описана техническая реализация фармакометабономики на основе прямого масс-спектрометрического анализа метаболитов плазмы крови. Проведен сравнительный анализ с уже существующими в клинике методами персонализации лечения, а именно, фармакогенетикой и терапевтическим лекарственным мониторингом. Обсуждены перспективы внедрения фармакометабономики в клиническую практику.

Ключевые слова: фармакометабономика, метабономика, фармакогенетика, масс-спектрометрия, персонализированная медицина, терапевтический лекарственный мониторинг

DOI 10.18097/PBMC20176302115

ВВЕДЕНИЕ

В основе концепции традиционной лекарственной терапии лежит постулат о незначительной вариативности реакции организма пациентов на фармакологические препараты. Основываясь на этом постулате, дозы и режим приёма лекарств рассчитываются, отталкиваясь от усреднённых, среднестатистических показателей. Обобщённо этот подход можно описать как лечение “среднестатистической таблеткой” “среднестатистического пациента”.

Однако, данный подход, не учитывающий индивидуальные особенности системы биотрансформации лекарственных препаратов, во многих случаях не оправдывает себя. Согласно опубликованным статистическим данным, для 30-60% пациентов рекомендованная производителем доза и график приема некоторых лекарств не эффективны, а примерно у 30% из них развиваются побочные реакции [1–4] (рис. 1). Это обусловлено как индивидуальной вариативностью (генетический полиморфизм; индивидуальные особенности метаболизма; возраст; пол; вредные привычки; расовые и этнические особенности; наличие сопутствующих заболеваний, трансформирующих действие лекарства и т.д.), так и неправильно выбранной методикой лечения (несогласованное применение разнообразных лекарственных препаратов; широкое применение дженериков и т.д.). Комбинация действий всех этих факторов может вызывать изменение как фармакокинетики, так и фармакодинамики применяемых лекарственных средств, приводя к снижению эффективности проводимой лекарственной терапии и росту побочных реакций [5]. Всё это указывает на необходимость выбора метода лекарственной терапии с учётом максимально возможного числа индивидуальных показателей с целью повышения её эффективности и безопасности.

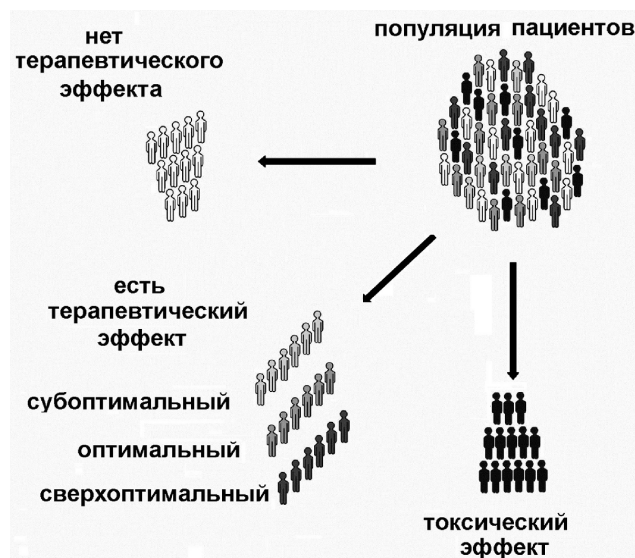


Рисунок 1. Распределение эффекта действия лекарственного вещества в популяции. Эффект, оказываемый лекарственными препаратами, используемыми в современной клинической практике, при приёме их пациентами в рекомендуемой производителем дозе распределяется следующим образом: у части пациентов не отмечено каких-либо изменений, у другой части наблюдается возникновение токсического эффекта, у третьей части – эффект соответствует ожидаемому, но варьирует от слабого (субоптимальный эффект) до превышающего требуемый эффект (сверхоптимальный эффект). Процентное соотношение этих групп варьирует в зависимости от принимаемого лекарственного средства.

Подобный адресный подход лежит в основе персонализированной медицины – применение индивидуального подхода в лечении каждого пациента [6]. Одной из основных задач персонализированной медицины является нахождение наиболее эффективного лекарственного препарата

* - адресат для переписки

для конкретного пациента и определение его оптимальной терапевтической дозы и режима приёма. Идея персонализации лекарственной терапии отнюдь не нова. Клиницисты при выборе метода лекарственной терапии уже давно принимают во внимание как индивидуальные характеристики (возраст, вес, пол и т.д.), так и клинические и лабораторные показатели (данные биохимических анализов, информация о сопутствующих заболеваниях, семейной предрасположенности и т.д.) [7]. Однако развитие таких направлений как генетика, молекулярная биология, биохимия позволяют поднять данный подход на более эффективный уровень.

Данный обзор посвящен новому подходу в персонализации лекарственной терапии, а именно фармакометабономике (ФМ). Рассмотрены сильные и слабые стороны её применения в клинике, описаны способы её реализации, проведён сравнительный анализ с существующими методами персонализации лекарственной терапии, а именно, фармакогенетикой (ФГ) и терапевтическим лекарственным мониторингом (ТЛМ).

1. ФАРМАКОМЕТАБОНОМИКА – “-ОМНЫЙ” ПОДХОД К ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

1.1. “-омные” науки

Современная наука характеризуется наличием нескольких основных научных направлений, так называемых “-омных” наук. Подобная ситуация является следствием разработки и применения исследователями эффективных технологических платформ, позволяющих в рамках научного исследования описать биологический объект на различных уровнях организации – от генов до низкомолекулярных веществ [8]. В зависимости от выбранного уровня, исследование будет относиться к геномике, транскриптомике, протеомике или метаболомике.

Самой первой из “-омных” наук еще в 90-х годах прошлого столетия возникла геномика, которая

изучает гены и их взаимодействие друг с другом в норме и патологии. 14 апреля 2003 г. Международный консорциум объявил о завершении работ по расшифровке генома человека. Наступила так называемая “постгеномная эра”, основная задача которой стоит в выяснении того, как эта генетическая информация реализуется на других уровнях организации биологического объекта, а именно транскриптомном, протеомном и метаболомном (рис 2), и, в конечном счёте, проявляется в фенотипе человека [9].

Транскриптомика, по сути, являясь функциональной геномикой, изучает образование первичных транскриптов, процессы сплайсинга и определение количества каждой индивидуальной мРНК. К задачам транскриптомики относится изучение независимых от геномных сигналов факторов, влияющих на формирование структуры и динамики транскриптома (совокупность транскриптов всех генов, экспрессирующихся в какой-либо клетке на какой-либо стадии её развития).

Протеомика – наука, изучающая белковый состав биологических объектов, а также модификации и структурно-функциональные свойства белковых молекул. Протеомный анализ направлен на одновременное изучение многих индивидуальных белков, совокупность которых характеризует исследуемый объект в целом.

Метабомика является последней из основных “-омных” наук и логическим завершением в системном исследовании биологических объектов. Изучая совокупность низкомолекулярных веществ, являющихся субстратами, интермедиатами и продуктами биохимических реакций, метаболомика описывает молекулярный фенотип биологического объекта, в котором отражены не только “реализованный” геном, но и результаты воздействия на организм различных внешних (“негеномных”) факторов: образ жизни, диета, сопутствующие заболевания, проводимая терапия, воздействие разнообразных природных факторов, обитающих в теле человека микроорганизмов и т.д. [10, 11]. Таким образом, именно метаболом наиболее

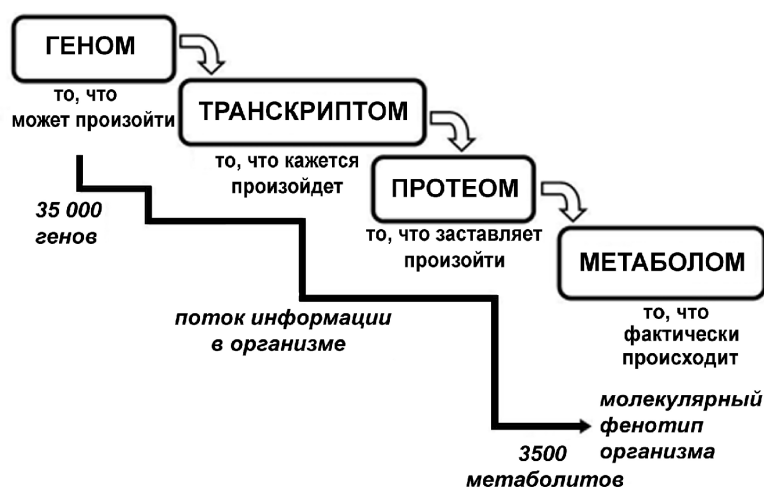


Рисунок 2. Последовательная взаимосвязь “-омных” наук, отражающая поток информации, заложенной в генах, к молекулярному фенотипу организма - метаболому. Адаптировано из [9].

полно отображает текущий физиологический статус организма, что делает его наиболее перспективным в плане клинического применения среди других “-омных” наук.

Современная метаболомика характеризуется широким применением основанных на масс-спектрометрии методов, наиболее распространёнными из которых являются метаболитический фингерпринтинг (fingerprinting, то есть отпечаток) и метаболитическое профилирование [12].

Метаболитический фингерпринтинг – это классификация биопроб на основе паттернов, формируемых набором масс метаболитов и их количественными характеристиками. Количественными характеристиками являются, как правило, концентрации метаболитов, отображённые в виде интенсивностей масс-спектрометрических пиков. В случае использования дополнительных методов предварительного анализа биопроб в формировании паттерна могут быть включены и другие показатели (время задержки в случае применения ВЭЖХ и т.д.). Данный подход прежде всего направлен не на идентификацию метаболитов, а на сравнительный анализ формируемых паттернов, которые претерпевают изменения при различных внешних воздействиях на организм или при генетических аномалиях.

Метаболитическое профилирование – это количественный анализ метаболитов, относящихся к одному химическому классу веществ или определённому биохимическому пути, который проводится с целью поиска биомаркеров заболеваний, исследования целевых групп метаболитов, диагностики или поиска мишеней для воздействия лекарств. Имея целевую направленность, метаболитическое профилирование нашло широкое применение в практической медицине.

1.2. Фармакометабономика – прикладное направление метаболомики

Одним из прикладных направлений метаболомики в области клинической практики является фармакометабономика (ФМ). ФМ анализирует метаболитный профиль, фокусируя свое внимание на изучение метаболитов, аффилированных с фармакодинамикой и фармакокинетикой

лекарственных средств; выявление факторов, влияющих на метаболизм лекарств; обнаружение биомаркеров, связанных с характером ответа организма на введение лекарственных препаратов и т.д. [13]. Обнаружение и анализ выявленных ассоциаций между степенью ответной реакции организма на введение лекарственных препаратов и метаболомом позволяет ФМ конструировать предсказательные модели ответа организма [14]. Эта информация делает возможным выбор наиболее эффективных препаратов и расчёт оптимальных доз лекарственного средства для конкретного больного ещё до их применения [15, 16]. Мониторинг метаболома во время проведения курса медикаментозной терапии повышает её эффективность, позволяя контролировать всю совокупность реакций организма, вызванных как введением самого фармакологического вещества, так и ответ организма на различные внешние факторы (кишечная микрофлора, действие факторов окружающей среды и т.д.) [17, 18] (рис. 3).

Впервые возможность применения ФМ в практической медицине описали Clayton и соавт. [19]. Исследователями было выдвинуто предположение о возможном предсказании характера метаболизма вводимого фармакологического препарата по анализу метаболитического профиля пациента ещё до введения лекарства в организм [19]. В качестве фармакологического вещества был взят парацетамол. Выбор именно этого препарата был основан на том, что парацетамол широко применяется в лечебной практике, обладает низкой токсичностью, процесс его метаболизма достаточно хорошо изучен, а продукты распада быстро выводятся с мочой.

Для проведения эксперимента были отобраны 99 здоровых взрослых добровольцев, не курящих и не принимающих никаких лекарств. У каждого из них был взят анализ мочи до и после приёма парацетамола. Анализ метаболитического профиля образцов до введения в организм парацетамола позволил выявить наличие в моче некоторых обследуемых большого количества сульфата *n*-крезола (p-cresol sulfonate) – продукта жизнедеятельности бактерий, обитающих в кишечнике. В ходе дальнейшего исследования выяснилось, что высокий уровень этого вещества в первоначальной пробе (до введения парацетамола) чётко коррелирует со сниженным уровнем

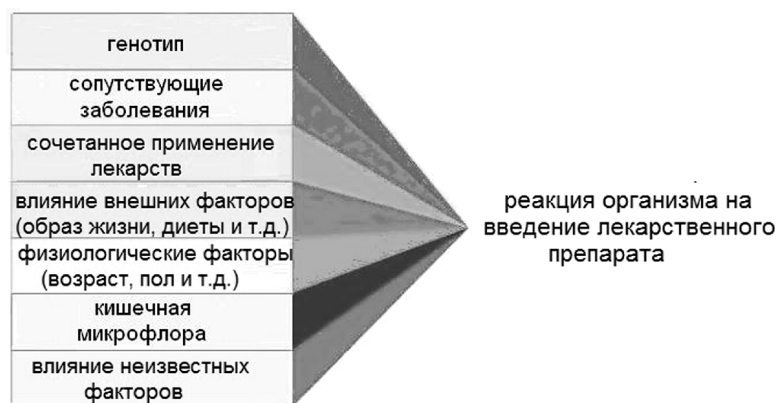


Рисунок 3. Факторы, влияющие на “ответ” организма на лекарственное вещество.

сульфонатов парацетамола во второй пробе (после введения парацетамола). На основании этих результатов авторы пришли к выводу о том, что *n*-крезол и парацетомол являются конкурентными субстратами (процесс сульфонирования парацетамола конкурирует с сульфонированием *n*-крезола), что и привело к изменению метаболизма введённого лекарственного препарата. Таким образом, для достижения сходного эффекта доза парацетамола у таких пациентов должна быть изменена.

Важный вывод, который сделали авторы, проанализировав полученные результаты, заключается в том, что показателем отклонений метаболизма потенциального лекарства (в частности парацетамола) еще до его введения в организм, может выступать соотношение различных метаболитов между собой. Подобный подход позволил другой группе исследователей предположить аналогичный подбор индивидуальной дозы для других лекарственных препаратов, важную роль в метаболизме которых играет сульфонирование (введение сульфогруппы – SO_3H): миноксидил (minoxidil), тамоксифен (tamoxifen) и т.д., что и было в дальнейшем подтверждено [17]. Позднее способность ФМ предсказывать индивидуальные отличия в метаболизме была показана и для других классов лекарственных соединений [20-22]. Все эти эксперименты показали важность и необходимость учета индивидуальных особенностей организма, влияющих на метаболизм фармакологических средств.

Одним из основных звеньев метаболизма лекарств в организме человека является система цитохромов P450 (CYP). Активность ферментов данной группы оказывает решающее значение на фармакокинетику лекарственных средств, определяя степень их эффективности/токсичности [23-25]. В связи с этим анализ активности представителей семейства цитохромов имеет определяющее значение для выбора оптимальной дозы целого ряда фармакологических препаратов. Наиболее частой причиной изменения активности цитохромов являются мутации аллелей. Исследования данного направления являются одной из приоритетных задач фармакогенетики. Однако, в большинстве случаев, анализ метаболомного профиля также может быть использован с целью предсказания эффективности/токсичности действия лекарственного препарата. Примером подобного подхода может служить определение содержания в плазме 4-бета-гидроксистерола, уровень которого напрямую коррелирует с активностью цитохрома CYP3A [26]. Эта информация важна при установлении оптимальной дозы лекарств, метаболизируемых с участием данного цитохрома.

Перспективной областью применения ФМ в клинической практике является и поиск биомаркеров различных заболеваний. Особенно актуальной эта задача является на первых, ещё бессимптомных, стадиях развития заболевания или в случае наличия у пациента сложно диагностируемых заболеваний [27, 28]. Многие из этих заболеваний

изменяют характер метаболизма лекарств, снижают их эффективность, увеличивают вероятность и силу проявления побочных эффектов [29]. Информация о наличии этих заболеваний помогает скорректировать проводимую терапию (заменить лекарство на его аналог, скорректировать график приёма и т.д.).

Таким образом, анализ метаболомного профиля, определение уровня как отдельных метаболитов, так и группы метаболитов в пробе, их совокупность или соотношение позволяют предсказать эффективность лекарственной терапии, помогают выбрать наиболее оптимальные дозу и график приёма еще до применения. Выполнение мониторинга метаболома во время проведения лечения помогает оценить эффективность выбранной терапии, позволяя внести необходимые корректировки.

2. ТЕХНИЧЕСКАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ ФАРМАКОМЕТАБОНОМИКИ (ФМ)

Являясь одним из направлений прикладной метаболомики, ФМ наследует от неё основные особенности метаболомного анализа биологических жидкостей организма [30]. В зависимости от поставленных задач все используемые в метаболомике подходы можно разбить на две большие категории: направленные и ненаправленные. Направленный метаболомный анализ (targeted metabolomics) сфокусирован на идентификации и измерении содержания в пробе заранее выбранных, чаще всего биохимически валидированных метаболитов. Ненаправленный подход (untargeted metabolomics) характеризуется всесторонним анализом всех зарегистрированных метаболитов в образце (метаболом). Метаболом представляет собой интегральный показатель состояния организма, сформированный в результате взаимодействия различных факторов (геном, микробиом, воздействие факторов окружающей среды и т.д.). Несмотря на сложность интерпретации, анализ метаболома является наиболее информативным показателем. Данный подход наиболее оптимален для ФМ. Многофакторная зависимость метаболома определяет его высокую вариабельность. Данные особенности налагают требования к жёсткой стандартизации регламента забора биоматериала и протокола анализа метаболитов при проведении анализа.

В настоящее время метод ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) и метод масс-спектрометрии (МС) являются наиболее распространенными методами исследования метаболомного профиля. Одним из основных недостатков ЯМР, препятствующим его широкому применению в ФМ, является низкая чувствительность метода. Данный метод позволяет определить содержание лишь тех метаболитов, чья концентрация в пробе относительно велика [31].

Метод МС отличается уникальным сочетанием высокой селективности и чувствительности, позволяя обнаруживать метаболиты с высокой точностью [32, 33]. Именно данный метод является наиболее оптимальным для ФМ.

Техническая реализация ФМ, а именно, анализ метаболитов биопробы, осуществляется при помощи масс-спектрометров. Почти все крупнейшие фирмы научного приборостроения (“Fisons Instruments”, “Hewlett Packard”, “YEOL”, “Varian”, “Spectrospin”, “Finigan Mat”, “Brucker”, “Atomika Instruments”, “M-SCAN”, “G\B Scientific Inc.”) изготавливают пригодное для этого оборудование, различающееся между собою по техническим параметрам: методу детектирования, точности измерения масс, диапазону измерения масс веществ, разрешающей способности спектров, методу ионизации веществ (электроискровой, матричной лазерной десорбции/ионизации (MALDI), электрораспыления (ESI), электронного удара (EI) и химической ионизации (CI)) и т.д.

Масс-спектрометры могут быть интегрированы с другим оборудованием (газовые и жидкостные хроматографы, капиллярный электрофорез) для предварительного разделения метаболитов и повышения эффективности детектирования. Предварительное фракционирование метаболома пробы значительно упрощает идентификацию метаболитов, повышая чувствительность метода, и поэтому часто используется в научных исследованиях. Детальное описание используемых в метаболомике масс-спектрометрических методов и особенностей их применения приведено в публикации Лохова и Арчакова [12]. Однако широкий спектр применяемого для предварительного разделения оборудования, чьи технические характеристики варьируют в значительных пределах, снижает вероятность создания универсального протокола, позволяющего добиться воспроизводимости полученных результатов. Невозможность выполнения этого требования существенно ограничивает применение данных методов в широкой клинической практике.

Остановимся на наиболее перспективном, с точки зрения практического применения, способе анализа метаболитов – методе прямой масс-спектрометрии (МС).

Прямой масс-спектрометрический анализ подразумевает непосредственное внесение анализируемого биоматериала в источник ионизации масс-спектрометра без какого-либо предварительного разделения анализируемых веществ. Отсутствие предварительного разделения метаболитов кардинально упрощает анализ, снижает время его проведения до 5 мин, увеличивает воспроизводимость получаемых результатов, что является необходимым условием для применения ФМ в клинической практике. Отсутствие же эффективного разделения метаболитов компенсируется применением современных масс-спектрометров высокого разрешения. Так, применение гибридного квадруполь-времяпролетного масс-спектрометра позволяет методом прямой масс-спектрометрии детектировать в крови до двух тысяч ионов метаболитов (рис. 4). Поскольку метаболом человека содержит примерно две тысячи основных метаболитов [34], можно утверждать, что масс-спектр, полученный методом прямой МС, отражает почти весь метаболом человека. Так, Лохов и соавт., используя электроспрейный источник ионизации (ЭИИ) и прямую МС, провели метаболомный анализ крови больных раком простаты и лёгкого [35-37]. Результаты этих и подобных исследований показали высокую эффективность прямой МС, которая также была подтверждена её сравнительным анализом с наиболее распространенным “непрямым” способом, а именно ВЭЖХ, сопряженной с масс-спектрометром [38]. Таким образом, прямая МС является наиболее привлекательной для создания клинических фармакометабономных лабораторных тестов.

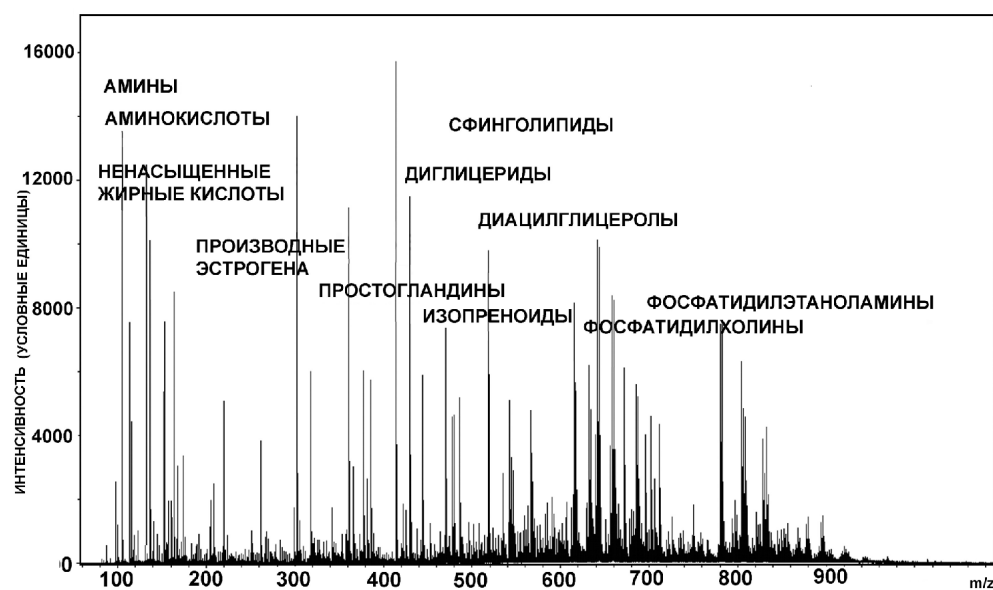


Рисунок 4. Масс-спектр положительно заряженных метаболитов плазмы крови (метаболом плазмы крови). Масс-спектр получен прямой инъекцией метаболитов в электроспрейный источник ионизации квадруполь-времяпролетного масс-спектрометра. Диапазон детекции масс ионов метаболитов m/z 50-1000. На масс-спектрограмме указаны области регистрации основных групп метаболитов.

3. ФАРМАКОМЕТАБОНОМИКА (ФМ) ПРОТИВ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ (ФГ) И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА (ТЛМ)

Одной из наиболее актуальных задач современной лекарственной терапии является повышение её эффективности и снижение риска развития побочных эффектов. Пожалуй, наиболее эффективным методом достижения данной цели на сегодняшний момент является персонализация лечения, то есть учёт всех индивидуальных особенностей организма пациента при назначении и проведении терапии. В настоящее время можно отметить два наиболее распространенных подхода, которые успешно применяются в современной клинической практике с целью индивидуального подбора наиболее эффективных фармакологических средств и доз: фармакогенетика (ФГ) и фармакомониторинг (терапевтический лекарственный мониторинг – ТЛМ), сравнение с которыми позволит понять преимущества и недостатки ФМ.

3.1. Сравнительный анализ фармакометабономики (ФМ) и фармакогенетики (ФГ)

Одной из основных задач ФГ является оптимизация лекарственной терапии путём выявления генетических факторов, определяющих индивидуальные особенности реакции организма на действие лекарственных препаратов [17]. В основе ФГ лежит постулат о том, что основным источником разнообразия реакций организма является полиморфизм генов, определяющих фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных веществ [39, 40]. Приведём несколько примеров положительного применения данного подхода в клинической практике.

Дитилин – миорелаксант, применяемый в хирургической практике. В норме препарат расщепляется сывороточной холинэстеразой. Модификация аллелей гена, кодирующего холинэстеразу, может привести к остановке дыхания (действие дитилина подобно действию яда кураре). Выявление аллели с мутацией в данном гене позволяет избежать фатальных для пациента последствий.

Другой пример касается широко применяемого в клинической практике антикоагулянта варфарина. Основную роль в его метаболизме играют цитохромы CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 и CYP1A2 [41]. Наличие в геноме пациента аллелей R144C (CYP2C9*2) и I359L (CYP2C9*3) приводит к ощутимому снижению активности цитохромов (до 90% при гомозиготных вариантах). Замедление метаболизма варфарина приводит к повышению его концентрации в плазме крови, что вызывает развитие геморрагических осложнений [42, 43]. Выявление пациентов с этими “медленными” аллелями до начала приёма препарата позволяет скорректировать дозу варфарина, что способствует снижению частоты осложнений при сохранении требуемого терапевтического эффекта [44, 45].

Схожие ситуации описаны и для целого ряда других лекарств: правастатина (полиморфизм белка-переносчика эфиров холестерина) [43], нейролептиков (полиморфизм дофаминового рецептора D3) [46], гидрохлортиазида (полиморфизм аддуцина) [47], сальбутамола (полиморфизм адренорецептора) [48] и т.д.

Результаты этих работ подтвердили важность выявления генетически детерминированных реакций организма на лекарственные вещества. Однако, такая прямая связь генов с фенотипом носит исключительный характер, и в подавляющем большинстве случаев гены лишь определяют возможные направления развития биохимических реакций в организме, которые могут существенно модулироваться негеномными факторами [17] (рис. 3). Одним из показательных примеров модулирующего влияния внешних факторов является действие компонентов сока грейпфрута на экспрессию изофермента CYP (CYP3A4) и соответственно на фармакокинетику многих лекарств, в катаболизме которых принимает участие данный цитохром [17]. К факторам, повсеместно распространенным в популяции и оказывающим модулирующее действие на лекарственную терапию, относятся также табакокурение и алкоголизм. Известно, что индукция печеночных ферментов системы CYP под действием никотина и алкоголя приводит к усилению метаболизма ряда лекарственных препаратов, что ускоряет их инактивацию и приводит к снижению эффективности их действия [49]. Это относится в первую очередь к снотворным, болеутоляющим, противодиабетическим средствам [50]. Люди, постоянно употребляющие алкоголь, становятся невосприимчивы к действию обезболивающих препаратов и средств для наркоза [51]. Алкоголь может ускорять всасывание некоторых лекарственных средств из пищеварительного тракта, создавая в организме более высокие концентрации препарата, чем при обычном приеме. Это, в свою очередь, может приводить к передозировке лекарственного средства и развитию токсических реакций [52]. Алкоголь имеет свойство усиливать действие антикоагулянтов, которые применяются в лечении сосудистых заболеваний. В результате повышается вероятность возникновения обильных внутренних кровотечений [53]. Курение снижает эффективность ряда антиангинальных и бронходилатирующих препаратов [54], антидепрессантов и транквилизаторов [55]. Установлено, что никотин снижает диурез [56] поэтому при назначении лекарственных препаратов, выводящихся через почки, можно ожидать замедления скорости их элиминации. Другим показательным примером ограничения в применении ФГ являются опухолевые заболевания. В этом случае реакция организма на некоторые препараты во многом модулируется влиянием опухоли, а не информацией, заложенной в геноме [15].

Перечисленные примеры показывают, что игнорирование негеномных факторов, влияющих на лекарственное вещество в организме, может привести к серьезным последствиям для здоровья

пациента. Таким образом, данный подход, при всех своих плюсах, может быть применен лишь в ограниченном числе случаев, когда доказана прямая зависимость между модификациями определенных аллелей генов и возникшей вследствие этого изменённой реакцией организма.

К ограничениям ФГ можно отнести и невозможность выполнения мониторинга состояния организма при проведении выбранного метода терапии и, соответственно, коррекции лечения при необходимости.

В отличие от ФГ, ФМ строит свои выводы на результатах анализа метаболического профиля, который является наиболее информативной характеристикой процессов, происходящих в организме индивида. Анализ метаболома позволяет учесть влияние всех возможных факторов (как эндогенных, так и экзогенных), оказывающих влияние на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных веществ, комплексно оценить “ответ” организма на лекарственную терапию ещё до начала её применения. ФМ, выполняя мониторинг метаболома в процессе лечения, позволяет оценить эффективность проводимой терапии, что при необходимости делает возможным коррекцию проводимого курса лечения [10].

3.2. Сравнительный анализ фармакометабономики (ФМ) и терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ)

ТЛМ можно определить как комплекс мероприятий, направленных на установление и поддержание диапазона наиболее оптимальной концентрации лекарственного вещества и его метаболитов в плазме крови или других биологических жидкостях организма конкретного пациента, при котором необходимый терапевтический эффект будет максимальным, а токсический – минимальным [57].

Первые упоминания о подходе к выбору дозы применяемого фармакологического препарата в зависимости от индивидуальных особенностей организма пациента можно отнести к 70-м годам прошлого столетия, когда впервые было продемонстрировано улучшение терапевтического действия лекарства при использовании его не в “среднестатистической” дозе, а в дозе, рассчитанной в зависимости от веса пациентов [58].

Наиболее часто этот подход используется при случае применения фармакологических препаратов, обладающих терапевтическим эффектом в очень узком диапазоне концентраций или при сильных индивидуальных вариациях фармакокинетических свойств применяемых лекарственных средств (вследствие сочетанных патологий у пациентов, лекарств – лекарственных взаимодействий, вследствие физиологических различий (пол, возраст и т.д.) и других факторов) [59].

ТЛМ реализуется путём регистрации в крови концентрации лекарственного вещества и, используя фармакокинетическую модель, рассчитанную для конкретного лекарства, производится

корректировка дозы лекарства для конкретного пациента. В настоящее время терапевтический лекарственный мониторинг активно используется в клинической практике. В частности, в странах западной Европы и США запрещено назначать любые сильнодействующие лекарственные препараты (психотропные лекарства, антидепрессанты и пр.) и препараты длительного применения (гипотензивные, противоастматические, кардиостимуляторы и пр.) без контроля их концентрации в крови пациента (www.iatdmct.org, www.bps.ac.uk). В России ТЛМ подлежат всего пятьдесят лекарственных веществ (приказ Минздрава России от 21 февраля 2000 г. №64). Очевидно, что очень ограниченный список лекарств, обязательных для ТЛМ в России, является вынужденно ограниченным, так как применение ТЛМ приводит к существенному удорожанию лечения.

Важно отметить, что при имеющихся сходных задачах (нахождение оптимальной индивидуальной дозы принимаемого фармакологического препарата) подходы к её решению методами ТЛМ и ФМ имеют существенные отличия. Задача ТЛМ – определить индивидуальную оптимальную концентрацию лекарственного вещества в крови пациента, отталкиваясь от полученных ранее среднестатистических значений наиболее эффективной концентрации в крови среднестатистического пациента. Однако, такой подход нельзя назвать полностью персональным, скорее это “полуперсональный” или “псевдоперсональный” подход. ТЛМ посредством измерения концентрации препарата в крови позволяет скорректировать индивидуальную дозу принимаемого лекарства для конкретного пациента. Однако, важно отметить, что при ТЛМ остается без внимания такой важный показатель как фармакодинамика лекарственного вещества (взаимоотношение между концентрацией препарата в плазме и оказываемым им фармакологическим эффектом). Например, наличие генетических модификаций, вызывающих изменение клеточных рецепторов или транспортных белков лекарственных веществ, приводит к существенному снижению эффекта от лекарственной терапии [60].

Другим ограничением ТЛМ является невозможность предсказать эффективность/токсичность выбранной лекарственной терапии до начала применения препарата. Как уже отмечалось ранее, средний показатель эффективности применяемой лекарственной терапии в настоящее время составляет немногим более 60% [1-4]. Другими словами, терапевтический эффект среднестатистической концентрации лекарства оказывается слабо выраженным или даже токсическим у значительной группы людей.

ФМ, основанный на анализе метаболома, позволяет не только выбрать наиболее эффективное лекарственное средство и подобрать оптимальную дозу еще до применения препарата, но также осуществлять мониторинг эффективности его действия, учитывая как фармакокинетику, так и фармакодинамику лекарственного препарата. Именно поэтому только персонализацию лекарственной терапии на основе ФМ можно считать истинной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение эффективности лечения пациентов путём персонализации заключается в приведении лекарственной терапии к индивидуальным особенностям организма пациента. Методы, такие как ФГ и ТЛМ, позволяющие в той или иной степени осуществить такой подход, уже применяются в лечебной практике. Однако ФГ имеет достаточно большие ограничения и сложности в практическом применении, главными из которых являются: отсутствие учёта влияния негеномных факторов на проявление терапевтического эффекта лекарственных препаратов, генетическая вариабельность у различных этнических групп и полигенный характер ответной реакции организма на подавляющее большинство лекарств.

ТЛМ хорошо зарекомендовал себя в клинической практике, где успешно применяется для определения индивидуальных особенностей фармакокинетики лекарств у конкретных больных. Однако ТЛМ подходит лишь для пациентов, имеющих среднестатистический “ответ” на лекарственную терапию. Отсутствие возможности учёта фармакодинамических характеристик лечебных препаратов не позволяет провести “истинную” персонализацию лечения с помощью ТЛМ.

ФМ, используя анализ метаболитов биологических жидкостей организма, позволяет предсказать и оценить метаболизм лекарственных препаратов у конкретного пациента, что позволяет подобрать наиболее эффективное лекарство в оптимальной дозе для конкретного больного ещё до начала приема фармакологических препаратов [61]. Мониторинг метаболома во время проведения терапии позволяет следить за ходом лечения, при необходимости внося коррекцию. Перспективным направлением применения ФМ в клинической практике является и оценка риска возникновения заболевания. Так, мониторинг метаболома плазмы группы пациентов, у части из которых в дальнейшем развился сахарный диабет, помог выявить список метаболитов, изменение содержания которых коррелировало с началом и развитием заболевания [62].

Таким образом, можно утверждать, что применение ФМ в широкой клинической практике является перспективным, так как именно ФМ позволяют реализовать основной принцип персональной медицины – “правильное лекарство для правильного пациента и с правильной дозой” [63].

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013-2020 годы.

ЛИТЕРАТУРА

- Aspinall M.G., Hamermesh R.G. (2007) Harvard Business Review, **85**(10), 108-117.
- Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. (1998) JAMA, **279**(15), 1200-1205.
- Piquette-Miller M., Grant D.M. (2007) Clin. Pharmacol. Ther., **81**(3), 311-315.
- Patidar D., Rajput M.S., Nirmal N.P., Savitri W. (2013) Interdiscip. Toxicol., **6**(1), 41-46.
- Alomar M.J. (2014) Saudi Pharmaceut. J., **22**(2), 83-94.
- Hoffmann W., Krafczyk-Korth J., Völzke H., Fendrich K., Kroemer H.T. (2011) Personalized Medicine, **8**(2), 111-113.
- Ghosh S., Drummond H.E., Ferguson A. (1998) BMJ, **317**(7151), 120-121.
- Toyoda T., Wada A. (2004) Bioinformatics, **20**(11), 1759-1765.
- Dunn W.B., Broadhurst D.I., Atherton H.J., Goodacre R., Griffin J.L. (2011) Chem. Soc. Rev., **40**(1), 387-426.
- Kaddurah-Daouk R., Kristal B.S., Weinshilboum R.M. (2008) Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., **48**(1), 653-683.
- Russell C., Rahman A., Mohammed A.R. (2013) Therapeutic Delivery, **4**(3), 395-413.
- Лохов П.Г., Арчаков А.И. (2008) Биомед. химия, **54**, 497-511. DOI:10.1134/S1990750809010016
- Kim H.J., Yoon Y.R. (2014) Transl. Clin. Pharmacol., **22**(1), 8-10.
- Monte A.A., Brocker C., Nebert D.W., Gonzalez F.J., Thompson D.C., Vasiliou V., Jortani, S. (2014) Human Genomics, **8**(1), 16.
- Nicholson J.K., Wilson I.D., Lindon J.C. (2011) Pharmacogenomics, **12**(1), 103-111.
- Yan S.-K., Liu R.-H., Jin H.-Z., Liu X.-R., Ye J., Shan L., Zhang W.-D. (2015) Chinese J. Natural Med., **13**(1), 3-21.
- Guțiu I.A., Andrieș A., Mircioiu C., Rădulescu F., Georgescu A.-M., Cioacă D. (2010) Romanian J. Internal Med., **48**(2), 187-191.
- Wishart D.S. (2008) Drugs in R and D, **9**(5), 307-322.
- Clayton T.A., Baker D., Lindon J.C., Everett J.R., Nicholson J.K. (2009) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **106**(34), 14728-14733.
- Kaddurah-Daouk R., Baillie R.A., Zhu H., Zeng Z.B., Wiest M.M., Nguyen U.T., Krauss R.M. (2010) Metabolomics, **6**(2), 191-201.
- Kaddurah-Daouk R., Baillie R.A., Zhu H., Zeng Z.B., Wiest M.M., Nguyen U.T., Krauss R.M. (2011) PLoS ONE, **6**(10), e25482.
- Trupp M., Zhu H., Wikoff W.R., Baillie R.A., Zeng Z.B., Karp P.D., Kaddurah-Daouk R. (2012) PLoS ONE, **7**(7), e38386.
- Phapale P.B., Kim S.-D., Lee H.W., Lim M., Kale D.D., Kim Y.-L., Yoon Y.-R. (2010) Clin. Pharmacol. Ther., **87**(4), 426-436.
- Rahmioglu N., Le Gall G., Heaton J., Kay K.L., Smith N.W., Colquhoun, I.J., Kemsley E.K. (2011) J. Proteome Res., **10**(6), 2807-2816.
- Shin K.-H., Choi M.H., Lim K.S., Yu K.-S., Jang I.-J., Cho J.-Y. (2013) Clin. Pharmacol. Ther., **94**(5), 601-609.
- Diczfalussy U., Kanebratt K.P., Bredberg E., Andersson T.B., Böttiger Y., Bertilsson L. (2009) Br. J. Clin. Pharmacol., **67**(1), 38-43.
- Wang-Sattler R., Yu Z., Herder C., Messias A.C., Floegel A., He Y., Illig T. (2012) Molecular Systems Biology, **8**(615), 615.
- Shah S.H., Kraus W.E., Newgard C.B. (2012) Circulation, **126**(9), 1110-1120.
- Wami W.M., Buntinx F., Bartholomeeusen S., Goderis G., Mathieu C., Aerts M. (2013) British Journal of General Practice: the journal of the Royal College of General Practitioners, **63**(609), 267-273.
- Dettmer K., Hammock B.D. (2004) Environmental Health Perspectives, **112**(7), A396-A397.

31. Wishart D.S. (2008) TrAC Trends in Analytical Chemistry, **27**(3), 228-237.
32. Lei Z., Huhman D.V., Sumner L.W. (2011) J. Biol. Chem., **286**(29), 25435-25442.
33. Sumner L.W., Mendes P., Dixon R.A. (2003) Phytochemistry, **62**(6), 817-836.
34. Harrigan G.G., Goodacre R. (2003) Metabolic Profiling: Its Role in Biomarker Discovery and Gene Function Analysis (Harrigan G.G., Goodacre R., eds.). Boston, MA: Springer US. DOI:10.1007/978-1-4615-0333-0
35. Lokhov P.G., Dashtiev M.I., Moshkovskii S.A., Archakov A.I. (2010) Metabolomics, **6**(1), 156-163.
36. Lokhov P.G., Trifonova O.P., Maslov D.L., Archakov A.I. (2013) Eur. J. Cancer Prevention, **22**(4), 335-341.
37. Lokhov P.G., Kharybin O.N., Archakov A.I. (2011) Int. J. Mass Spectrometry, **309**, 200-205.
38. Lin L., Yu Q., Yan X., Hang W., Zheng J., Xing J., Huang B. (2010) The Analyst, **135**(11), 2970-2978.
39. Gutiu I.A. (2001) Farmacia, **XLXIX**(2), 53-66.
40. Schwarz U.I., Ritchie M.D., Bradford Y., Li C., Dudek S.M., Frye-Anderson A., Kim R.B., Roden D.M., Stein C.M. (2008) N. Engl. J. Med., **358**(10), 999-1008.
41. Cavallari L.H., Perera M.A. (2012) Future Cardiology, **8**(4), 563-576.
42. Lindh J.D., Holm L., Andersson M.L., Rane A. (2009) Eur. J. Clin. Pharmacol., **65**(4), 365-375.
43. de Grooth G.J., Zerba K.E., Huang S.P., Tsuchihashi Z., Kirchgessner T., Belder R., Vishnupad P., Hu B., Klerkx A.H., Zwinderman A.H., Jukema J.W., Sacks F.M., Kastelein J.J., Kuivenhoven J. (2004) J. Am. College Cardiol., **43**(5), 854-857.
44. Geisen C., Watzka M., Sittlinger K., Steffens M., Daugela L., Seifried E., Oldenburg J. (2005) Thromb. Haemost., **94**(4), 773-779.
45. Carlquist J.F., Horne B.D., Muhlestein J.B., Lappé D.L., Whiting B.M., Kolek M.J., Anderson J.L. (2006) J. Thromb. Thrombolysis, **22**(3), 191-197.
46. Bhathena A., Wang Y., Kraft J.B., Idler K.B., Abel S.J., Holley-Shanks R.R., Katz D.A. (2013) Translational Psychiatry, **3**(4), e245.
47. Turner S.T., Chapman A.B., Schwartz G.L., Boerwinkle E. (2003) Am. J. Hypertens., **16**(10), 834-839.
48. Kumar S.S., Kumar A.S.A., Padmapriya R., Chandrasekaran A. (2013) Ind. J. Pharmacol., **45**(1), 9-12.
49. Meyer J.M., Rodvold K.A. (1996) Infect. Med., **13**(6), 463-464.
50. Weathermon R., Crabb D.W. (1999) Alcohol Research & Health, **23**(1), 40-54.
51. Chapman R., Plaat F. (2009) Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain, **9**(1), 10-13.
52. Fagerberg J.H., Sjögren E., Bergström C.A.S. (2015) Eur. J. Pharm. Sci., **67**, 12-20.
53. Tatsumi A., Ikegami Y., Morii R., Sugiyama M., Kadobayash M., Iwakawa S. (2009) Biol. Pharm. Bull., **32**(3), 517-519.
54. Luczynska C., Wilson K. (1983) Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, **5**(7), 479-487.
55. Shea M.T., Pilkonis P.A., Beckham E., Collins J.F., Elkin I., Sotsky S.M., Docherty J.P. (1990) Am. J. Psychiatr., **147**(6), 711-718.
56. Леонова М.В. (2013) Consilium Medicum, **15**(1), 50-55.
57. Momper J.D., Wagner J.A. (2014) Clin. Pharmacol. Ther., **95**(2), 138-140.
58. Bowers L.D. (1998) Clin. Chem., **44**, 375-380.
59. Clarke W., McMillin G. (2006) Personalized Medicine, **3**, 139-149.
60. Mini E., Nobili S. (2009) Clinical cases in mineral and bone metabolism: the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases, **6**(1), 17-24.
61. Clayton T.A., Lindon J.C., Cloarec O., Antti H., Charuel C., Hanton G., Nicholson J.K. (2006) Nature, **440**(7087), 1073-1077.
62. Wang T.J., Larson M.G., Vasan R.S., Cheng S., Rhee E.P., McCabe E., Gerszten R.E. (2011) Nature Med., **17**(4), 448-453.
63. Sadee W. (1999) BMJ, **319**(7220), 1286.

Поступила: 06. 12. 2016.
Принята к печати: 08. 02. 2017.

PHARMACOMETABONOMICS – THE NOVEL WAY TO PERSONALIZED DRUG THERAPY

D.L. Maslov, E.E. Balashova, P.G. Lokhov, A.I. Archakov

Institute of Biomedical Chemistry,
10 Pogodinskaya str., Moscow, 119121 Russia; e-mail: tyt1@hotmail.ru

The review is devoted to pharmacometabonomics - a new branch of science focused on personalization of drug therapy through the comprehensive analysis of metabolites of patient's biological fluids. It considers the history of pharmacometabonomic, positioning to other "omic" sciences, and system approach, realized by this science, in determination of individual therapeutic dose of the drugs and also a technical implementation of pharmacometabonomic based on direct mass spectrometry of blood plasma metabolites. Special attention is paid to a comparative analysis of pharmacometabonomics and other main approaches to personalized therapy in the clinic, such as pharmacogenetics and therapeutic drug monitoring. Finally, prospects of pharmacometabonomics applications in clinical practice were also discussed.

Key words: pharmacometabonomics, metabolomics, metabonomics, pharmacogenomics, mass spectrometry, personalized medicine, therapeutic drug monitoring