

УДК: 615.1:57:364-787.22:615.15 (2)

М.Н. Кобец, О.В. Филипцова ПРОБЛЕМА ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ МЕДИЦИНЫ И МЕСТО ПРОВИЗОРА В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ НОВЫХ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Кобец М.Н., Филипцова О.В. Проблема персонализации медицины и место провизора в условиях развития новых биофармацевтических технологий // Украинский медицинский альманах. – 2014. – Том 17, № 1. – С. 27-30.

Представлена обобщенная информация опросов провизоров относительно их знаний в области фармакогенетики и видения своего места в продвижении фармакогенетических тестов в клиническую практику. Обсуждается отношение больных к проведению такого тестирования. Проведен анализ современного состояния введения фармакогенетических тестов в различных странах мира. Приведены примеры алгоритмов взаимодействия провизоров, клиницистов и пациентов.

Ключевые слова: персонализация медицины, фармакогенетика, провизор.

Кобець М.М., Філіпцова О.В. Проблема персоналізації медицини та місце провизора в умовах розвитку нових біофармацевтичних технологій // Український медичний альманах. – 2014. – Том 17, № 1. – С. 27-30.

Представлена узагальнююча інформація опитування провізорів відносно їх знань в галузі фармакогенетики та бачення свого місця в просуванні фармакогенетичних тестів в клінічну практику. Обговорюється відношення хворих до проведення такого тестування. Проведено аналіз сучасного стану введення фармакогенетичних тестів в різних країнах світу. Наведені приклади алгоритмів взаємодії провізорів, клініцистів та пацієнтів.

Ключові слова: персоналізація медицини, фармакогенетика, провизор.

Kobetz M.N., Filipstova O.V. The problem of personalized medicine and a role of a pharmacist under new biopharmaceutical technologies development // Украинский медицинский альманах. – 2014. – Том 17, № 1. – С. 27-30.

The generalized information of pharmacists polling in relation to their knowledge about pharmacogenetics and understanding their place in promoting pharmacogenetic tests into clinical practice is presented. Patients attitude to such tests conducting is discussed. The analysis of a modern state pharmacogenetics tests introduction in different countries of the world has been performed. Algorithms examples of pharmacists, clinicists and patients interactions are shown.

Kew words: medicine personalization, pharmacogenetics, pharmacist.

Введение. Проблема индивидуального подхода к лечению является ключевой в современной медицине. За рубежом исследование по персонализации медицины особенно интенсивно проводятся в последнее время. Это связано с целым рядом важных открытий в области молекулярных механизмов действия лекарственных средств на фармакодинамическом (рецепторы) и фармакокинетическом (ферменты) уровне и пониманием индивидуальности этих реакций. Возник целый ряд новых пограничных направлений, таких как фармакогенетика, фармакогеномика, фармацевтическая биотехнология и т.д. Требуется развитие образовательных программ для студентов фармацевтического и медицинского профиля и повышение квалификации специалистов, уже работающих в системе здравоохранения [28].

На постсоветской территории, к сожалению, назначение и прием лекарственных препаратов все еще проводится без учета индивидуальных потребностей конкретного пациента. В то же время необходимость изменений менталитета современного провизора и его адаптации к внедрению биологических, в частности, генетических, новаций осознана [1]. Имеется положительный, хотя, и крайне недостаточный опыт взаимодействия генетиков, клиницистов и провизоров.

Целью настоящего исследования является анализ мировой ситуации по информированности

специалистов, работающих в области фармации, в отношении фармакогенетических технологий и внедрению последних в клиническую практику (выполнено по инициативной тематике).

Как известно, фармакогенетика занимается изучением межиндивидуальных различий в реакции на лекарственные препараты вследствие генетических вариаций между людьми, и соответственно, является важным звеном в персонализации медицины. Актуальность фармакогенетического тестирования очевидна в связи с возникновением побочных эффектов лечения при недоучете генетического полиморфизма систем, вовлеченных в метаболизм лекарственных средств. Так, при анализе голландскими учеными причин побочных эффектов было показано, что в 39,5% случаев они возникали вследствие генетических факторов. Необходимость фармакогенетической экспертизы была инициирована непосредственно медперсоналом [27]. Особенно очевидны побочные эффекты в связи с генетическими вариациями между людьми при лечении онкобольных [3]. В связи с этим, в последние годы фармакогенетическую информацию целенаправленно включают в спецификацию к распространенным лекарственным препаратам. Так, в США этой процедурой занимается Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration*) [5]. Примером фармакогенетически маркированных препаратов яв-

ляются цитостатики 6-меркаптопурин и иринокан [19].

Фармакогенетика предоставляет провизору три возможные области деятельности: 1) разработку методик и определение направлений исследований, 2) оценку значимости фармакогенетических тестов в клинической практике и 3) проведение образовательных мероприятий и развитие инфраструктуры по внедрению фармакогенетических тестов [11].

Большую роль в соответствии провизора современным требованиям играет его постоянный квалификационный рост, хотя в ряде случаев сами провизора не осознают важности повышения квалификации. В частности, имеются данные по влиянию ведения портфолио о повышении квалификации провизоров на качество работы аптек. В исследовании, проведенном в Англии, участвовали провизора со стажем работы от 0,1 до 21 года. Результаты показали, что учет квалификационных записей не влиял на деятельность провизора. Наиболее опытные участники исследования в меньшей степени могли объяснить изменения в своей практической деятельности после прохождения тренингов. Был сделан вывод о необходимости дальнейших исследований для выяснения роли саморегулирующего поведения провизора [17]. В Шотландии в исследовании по учету времени, затраченному на повышение квалификации, приняли участие 543 провизора. Было показано, что 9,8% респондентов никогда не проходили курсов повышения квалификации. Остальные участники исследования в зависимости от сектора занятости затратили на квалификационный рост в среднем от 45 до 68 ч [23]. Комплексное исследование по оценке отношения к повышению профессиональной квалификации фармацевтов показало, что подобные мероприятия одобряются фармацевтическим сообществом не повсеместно и не всецело, особенно, в случаях квалификационных перепроверок. Всего в анализ было включено 22 работы, выполненных с 2000 по 2010 гг. в Великобритании [9]. Канадские исследователи считают необходимым внутри- и междисциплинарное сотрудничество при проведении мероприятий по повышению квалификации специалистов, занятых в сфере здравоохранения [12]. Показано, что двумя основными факторами мотивации прохождения тренинговых программ студентами фармацевтических учебных заведений были получение знаний и опыта, а также желание овладеть специализированными навыками [6]. Эти данные явно свидетельствуют о том, что далеко не все мероприятия по повышению квалификации провизоров необходимы и полезны самим субъектам такого взаимодействия.

По-другому рассматривается провизорами обучение новым биотехнологическим подходам в фармацевтике. При *on-line* опросе 580 провизоров США выразили положительное отношение к фармакогенетическому тестированию. Большинство опрошенных (87%) считало, что

проведение подобной диагностики будет способствовать снижению числа побочных эффектов и оптимальному дозированию препаратов. Более половины (57%) считало, что консультирование больных и разъяснение им результатов фармакогенетических тестов входит в их задачи. В то же время многие из опрошенных (65%) выразили опасение по поводу того, что фармакогенетические тесты могут использоваться с целью аннулирования медицинских страховок [26]. Для сравнения можно привести результаты опроса, проведенного в США среди генетических консультантов и клинических генетиков. Было показано, что 12% генетических консультантов и 41% клинических генетиков способствовали проведению фармакогенетического тестирования у своих пациентов, что является сравнительно высоким уровнем на данном раннем этапе массового внедрения этой диагностики. Почти все опрошенные имели представление о фармакогенетике, однако, лишь 28% консультантов и 58% клинических генетиков были хорошо подготовленными в области фармакогенетического тестирования. Около половины генетических консультантов (52%) и клинических генетиков (46%) считали, что внедрение в клиническую практику фармакогенетического тестирования является их задачей, однако, 17% и 19% опрошенных из этих двух групп не рассматривали данную деятельность компонентом своей работы [16].

Разъяснительная работа и доступное обучение студентов и действующих провизоров по конкретным фармакогенетическим методикам, в частности, по дозированию варфарина на основании генотипирования пациентов, показали высокую результативность. Так, уровень компетентности участников исследования, определенный после заполнения ими контрольных листов, составил $97\% \pm 3\%$. Таким образом, даже краткие образовательные курсы могут быть эффективны для проведения персонализированной диагностики и интерпретации результатов фармакогенетического тестирования [10]. Другими авторами была изучена эффективность повышения квалификации по фармакогенетике, которую преподавали 272 провизорам в течение 2 месяцев. Однако, результаты исследования показали, что среднее улучшение составило всего 0,7 балла по тестовой системе множественного выбора 11 вопросов [13].

Опрос 284 канадских практикующих провизоров в отношении их видения фармакогенетики и своей роли по ее внедрению в медицинскую практику показал, что более 95% готовы рекомендовать проведение фармакогенетических тестов потенциальным клиентам, однако, лишь незначительное число опрошенных (7,7%) обладали необходимыми для этого знаниями. Большинство провизоров (96,6%) указали на необходимость дополнительного фармакогенетического обучения [8].

Кросс-секционное исследование австралий-

ских провизоров показало их слабую подготовку в области фармакогенетики. Была выявлена обратная зависимость между уровнем осведомленности специалиста и стажем его работы. Так, провизора с наибольшим опытом работы имели меньше всего знаний относительно фармакогенетического тестирования. Большинство респондентов считали, что оптимальнее всего проводить соответствующие курсы и семинары во время обучения в ВУЗах, а не в системе последипломного образования и повышения квалификации [20].

Имеющиеся данные по отношению к фармакогенетическому тестированию самих пациентов в целом показали их заинтересованность. Рандомизированный телефонный опрос американского населения выявил, что 90% респондентов крайне положительно отнеслись к возможности наличия у медицинского персонала результатов их фармакогенетических тестов. Несколько меньше опрошенных (74%) одобрили предоставление подобных результатов провизорам [15]. Опрос лиц, страдающих хроническими заболеваниями, или имеющих больных членов семьи, показал положительное отношение к проведению фармакогенетических тестов и наиболее полной информированности врачей и провизоров [14].

К сожалению, до настоящего времени даже в развитых странах мира ситуация такова, что специалисты в области здравоохранения, включая провизоров, считая фармакогенетическое тестирование необходимым звеном персонализации медицины, в большинстве случаев не обладают достаточными знаниями по корректному назначению и дозированию лекарственных средств, а также неэффективно взаимодействуют с коллегами (врачи, генетические консультанты и др.) [21]. Однако, имеется и положительный опыт постепенного внедрения фармакогенетического тестирования в практическую медицину. Так, пилотная программа персонализированного подхода к назначению антиагреганта клопидогрела включала два этапа. Вначале пациенту, обращавшемуся в аптеку за соответствующим препаратом, предлагали принять участие в фармакогенетическом тестировании. После получения его согласия провизор проводил неинвазивную процедуру забора биологического материала (буккальный эпителий полости рта) для генотипирования гена цитохрома CYP2C19, ответственного за метаболизм соответствующего действующего вещества. После получения результатов тестирования провизор получал интерпретацию результатов у лечащего врача и корректно проводил подбор дозы препарата пациенту [22]. В Испании разработан и одобрен протокол мониторинга противосудорожных препаратов, включающей соответствующие

фармакогенетические тесты [2]. Внедрение фармакогенетического тестирования в одну из клиник США включило выполнение в течение года 136 соответствующих анализов. В организацию деятельности входило проведение образовательных семинаров для провизоров. Разработанный фармакогенетический мониторинг был плавно интегрирован в уже имеющуюся в клинике систему фармакокинетического контроля. Результаты фармакогенетических тестов отправляли к координирующему провизору, в компетенции которого была выдача письменной трактовки анализа и индивидуальный подбор лечения [7]. В ряде случаев помимо описания положительного фармакогенетического опыта, предпринимались попытки оценки экономической эффективности проведения фармакогенетического тестирования вследствие снижения частоты побочных эффектов, в частности, при назначении варфарина [18].

Первый шаг на пути к разработке протоколов введения фармакогенетических тестов в клиническую практику был сделан в 2001 г., когда при назначении антидепрессантов стали рекомендовать генотипирование по гену цитохрома CYP2D6. Однако, несмотря на ранний оптимизм, фармакогенетическое тестирование до настоящего времени ограничено использованием только в нескольких клинических направлениях, в частности, онкологии и психиатрии [25]. Необходимо понимать, что до внедрения определенного фармакогенетического теста в медицинскую практику необходимым является проведение рандомизированных клинических испытаний для оценки его пригодности в качестве лабораторного теста, разработка клинических руководств по его использованию и образовательных программ для соответствующих специалистов [24]. Подобные клинические исследования уже выполнены для некоторых лекарственных препаратов, в частности, варфарина [4]. В некоторых случаях персонализированный подход в отношении одного заболевания должен включать ряд фармакогенетических тестов в связи с многофакторностью болезни, примером чего является типирование нескольких генов при назначении лечения при шизофрении [29].

Выводы: Таким образом, на основе анализа мирового опыта по внедрению современных биофармацевтических технологий с целью персонализации медицины, можно сделать заключение о многогранной и значительной роли провизора в организации системы предоставления фармакогенетических услуг населению и разработке ее четкого алгоритма.

Дальнейшие исследования предполагают углубленный анализ ситуации в Украине с целью возможности развития фармакогенетической инфраструктуры страны.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Горбачева А. Персонализированная медицина: этические проблемы и риски // Гуманитарные научные исследования. – 2012. – № 6 (URL:<http://human.snauka.ru/2012/06/1409>).
2. Aldaz A. Pharmacokinetic monitoring of antiepileptic drugs / A. Aldaz, R. Ferriols, D. Aumente et al. // Farm. Hosp. – 2011. – Vol.35, No.6. – P.326-339.
3. Alnaim L. Therapeutic drug monitoring of cancer

- chemotherapy / L. Alnaim // J. Oncol. Pharm. Pract. – 2007. – Vol.13, No.4. – P.207-221.
4. **Anderson J.L.** Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation / J.L. Anderson, B.D. Horne, S.M. Stevens [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol.116, No.22. – P.2563-2570.
 5. **Beier M.T.** Pharmacogenetics: has the time come for pharmacists to embrace and implement the science? / M.T. Beier, M. Panchapagesan, L.E. Carman // Consult. Pharm. – 2013. – Vol.28, No.11. – P.696-711.
 6. **Bucci K.K.** Factors motivating pharmacy students to pursue residency and fellowship training / K.K. Bucci, K.K. Knapp, L.K. Ohri, P.J. Brooks // Am. J. Health Syst. Pharm. – 1995. – Vol.52, No.23. – P.2696-2701.
 7. **Crews K.R.** Development and implementation of a pharmacist-managed clinical pharmacogenetics service / K.R. Crews, S.J. Cross, J.N. McCormick et al. // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2011. – Vol.68, No.2. – P.143-150.
 8. **de Denus S.** An evaluation of pharmacists' expectations towards pharmacogenomics / S. de Denus, N. Letarte, T. Hurlimann et al. // Pharmacogenomics. – 2013. – Vol.14, No.2. – P.165-175.
 9. **Donyai P.** British pharmacy professionals' beliefs and participation in continuing professional development: a review of the literature / P. Donyai, R.Z. Herbert, P.M. Denicolo, A.M. Alexander // Int. J. Pharm. Pract. – 2011. – Vol.19, No.5. – P.290-317.
 10. **Drozda K.** A pharmacogenetics service experience for pharmacy students, residents, and fellows / K. Drozda, Y. Labinov, R. Jiang et al. // Am. J. Pharm. Educ. – 2013. – Vol.77, No.8. – P.175.
 11. **El-Ibiary S.Y.** Potential roles for pharmacists in pharmacogenetics / S.Y. El-Ibiary, C. Cheng, B. Alldredge // J. Am. Pharm. Assoc. – 2008. – Vol.48, No.2. – E.21-29.
 12. **Fleet L.J.** Continuing professional development and social accountability: a review of the literature / L.J. Fleet, F. Kirby, S. Cutler et al. // J. Interprof. Care. – 2008. – Vol.22, Suppl.1. – P.15-29.
 13. **Formea C.M.** Development and evaluation of a pharmacogenomics educational program for pharmacists / C.M. Formea, W.T. Nicholson, K.B. McCullough et al. // Am. J. Pharm. Educ. – 2013. – Vol.77, No.1. – P.10.
 14. **Haddy C.A.** Consumers' views of pharmacogenetics-A qualitative study / C.A. Haddy, H.M. Ward, M.T. Angley, R.A. McKinnon // Res. Social Adm. Pharm. – 2010. – Vol.6, No.3. – P.221-231.
 15. **Haga S.B.** Consideration of patient preferences and challenges in storage and access of pharmacogenetic test results / S.B. Haga, K. Kawamoto, R. Agans, G.S. Ginsburg // Genet. Med. – 2011. – Vol.13, No.10. – P.887-890.
 16. **Haga S.B.** Survey of genetic counselors and clinical geneticists' use and attitudes toward pharmacogenetic testing / S.B. Haga, J.M. O'Daniel, G.M. Tindall et al. // Clin. Genet. – 2012. – Vol.82, No.2. – P.115-120.
 17. **Kostrzewski A.J.** The influence of continuing professional development portfolio records on pharmacy practice / A.J. Kostrzewski, S. Dhillon, D. Goodman, K.M. Taylor // Int. J. Pharm. Pract. – 2009. – Vol.17, No.2. – P.107-113.
 18. **Mahajan P.** Clinical applications of pharmacogenomics guided warfarin dosing / P. Mahajan, K.S. Meyer, G.C. Wall, H.J. Price // Int. J. Clin. Pharm. – 2013. – Vol.35, No.3. – P.359-368.
 19. **Maitland M.L.** TPMT, UGT1A1 and DPYD: genotyping to ensure safer cancer therapy? / M.L. Maitland, K. Vasisht, M.J. Ratain // Trends Pharmacol. Sci. – 2006. – Vol.27, No.8. – P.432-437.
 20. **McMahon T.** The perceptions of pharmacists in Victoria, Australia on pharmacogenetics and its implications / T. McMahon, J. Tucci // Pharm. Pract. (Granada). – 2011. – Vol.9, No.3. – P.141-147.
 21. **Nickola T.J.** The current and future state of pharmacogenomics medical education in the USA / T.J. Nickola, J.S. Green, A.F. Harralson, T.J. O'Brien // Pharmacogenomics. – 2012. – Vol.13, No.12. – P.1419-1425.
 22. **O'Connor S.K.** Exploratory planning and implementation of a pilot pharmacogenetic program in a community pharmacy / S.K. O'Connor, S.P. Ferreri, N.M. Michaels et al. // Pharmacogenomics. – 2012. – Vol.13, No.8. – P.955-962.
 23. **Power A.** Scottish pharmacists' views and attitudes towards continuing professional development / A. Power, B.J. Johnson, H.L. Diack et al. // Pharm. World Sci. – 2008. – Vol.30, No.1. – P.136-143.
 24. **Shin J.** Pharmacogenetics: from discovery to patient care / J. Shin, S.R. Kayser, T.Y. Langaee // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2009. – Vol.66, No.7. – P.625-637.
 25. **Swen J.J.** Pharmacogenetics: from bench to byte / J.J. Swen, I. Wilting, A.L. de Goede et al. // Clin. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol.83, No.5. – P.781-787.
 26. **Tuteja S.** Community pharmacists' attitudes towards clinical utility and ethical implications of pharmacogenetic testing / S. Tuteja, K. Haynes, C. Zayac et al. // Per. Med. – 2013. – Vol.10, No.8 (doi: 10.2217/pme.13.85).
 27. **van Puijenbroek E.** Spontaneous ADR reports as a trigger for pharmacogenetic research: a prospective observational study in the Netherlands / E. van Puijenbroek, J. Conemans, K. van Grootheest // Drug Saf. – 2009. – Vol.32, No.3. – P.255-264.
 28. **Vizirianakis I.S.** Pharmaceutical education in the wake of genomic technologies for drug development and personalized medicine / I.S. Vizirianakis // Eur. J. Pharm. Sci. – 2002. – Vol.15, No.3. – P.243-250.
 29. **Wilffert B.** Pharmacogenetics as a tool in the therapy of schizophrenia / B. Wilffert, R. Zaal, J.R. Brouwers // Pharm. World Sci. – 2005. – Vol.27, No.1. – P.20-30.

УДК: 615.011:547.272.35

І.В. Ковалевська

ВИЗНАЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ВОГЛІБОЗУ

Національний фармацевтичний університет

Ковалевська І.В. Визначення фізико-хімічних властивостей воглібозу // Український медичний альманах. – 2014. – Том 17, № 1. – С. 30-32.

Розробка лікарських препаратів для лікування сахарного діабету є перспективним напрямом розширення лікарського арсеналу засобів політропної дії. Метою роботи стало вивчення фізико-хімічних властивостей воглібозу. Результати мікроскопічного аналізу засвідчили, що субстанція воглібозу відноситься до кристалічної моноклінічної системи. Речовина добре розчиняється у воді. Дослідження змочування показало, що субстанція добре змочується гідрофільними розчинниками. Результати визначення температури плавлення дозволяють стверджувати, що воглібоз відноситься до термостабільних порошків, тому змін фізико-хімічних властивостей