



# МЕДИЦИНА БУДУЩЕГО. ФАРМАКОГЕНЕТИКА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-КАРДИОЛОГА

Докладчик: студент 5 курса лечебного  
факультета

староста СНК Клинической фармакологии

А.В.Котович

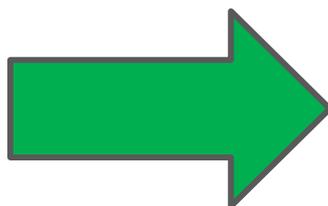
Минск 2022

# ЧТО ТАКОЕ ФАРМАКОГЕНЕТИКА?

**Клиническая фармакогенетика – это раздел клинической фармакологии и клинической генетики, изучающий генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ**



**Ген**



**Белок**

**Меняется ген**



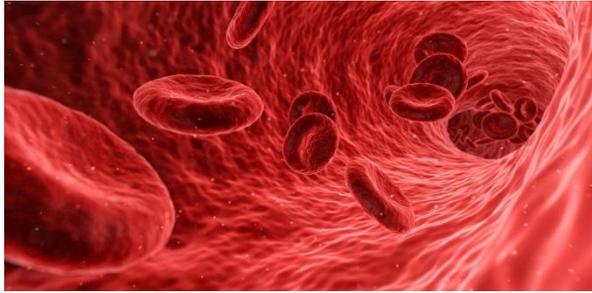
**Меняется белок**

**Меняется белок**

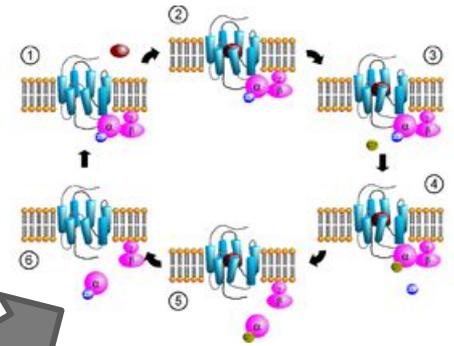


**Меняется ответ на  
лечение**

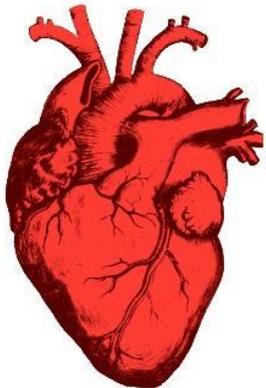
# ГЕН ВЛИЯЕТ НА...



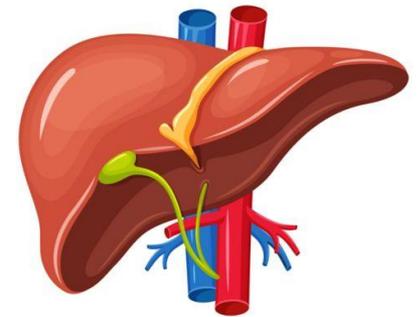
Транспортные белки



Сигнальные белки



Рецепторы тканей



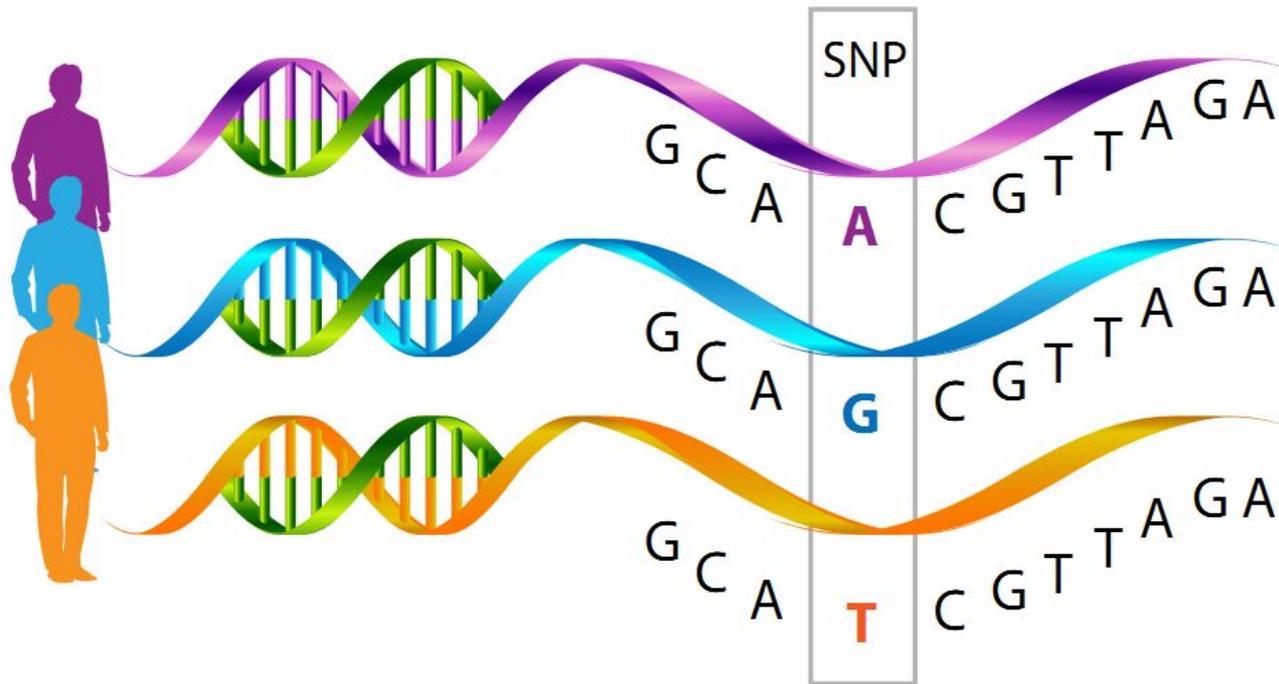
Изоферменты печени

# Влияние на CYP450/субстраты CYP450

- 1A2 (активация)
  - пища, приготовленная на открытом огне
  - курение (смолы, а не никотин)
  - цветная капуста
- 2C9 (ингибирование)
  - Клюква
- 2E1 (активация)
  - Алкоголь
- 3A4
  - Грейпфрут (ингибирование)
  - Зверобой (активация)
- 1A2
  - Кофеин
  - Тамоксифен
  - Парацетамол
  - Варфарин
  - Аспирин
- 2C9
  - Целекоксиб
  - Ибупрофен
  - Лозартан
  - S-варфарин
- 2E1
  - Парацетамол
- 3A4
  - Парацетамол
  - Амiodарон
  - Диазепам
  - Верапамил
  - Силденафил



# ВИДЫ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕНА



Single Nucleotide Polymorphism – однонуклеотидный полиморфизм. Замена одного азотистого основания в цепочке ДНК изменяет активность или экспрессию белка

# CYP2C9\*1 RS35599367

CYP – цитохром р450

2 – семейство

C – подсемейство

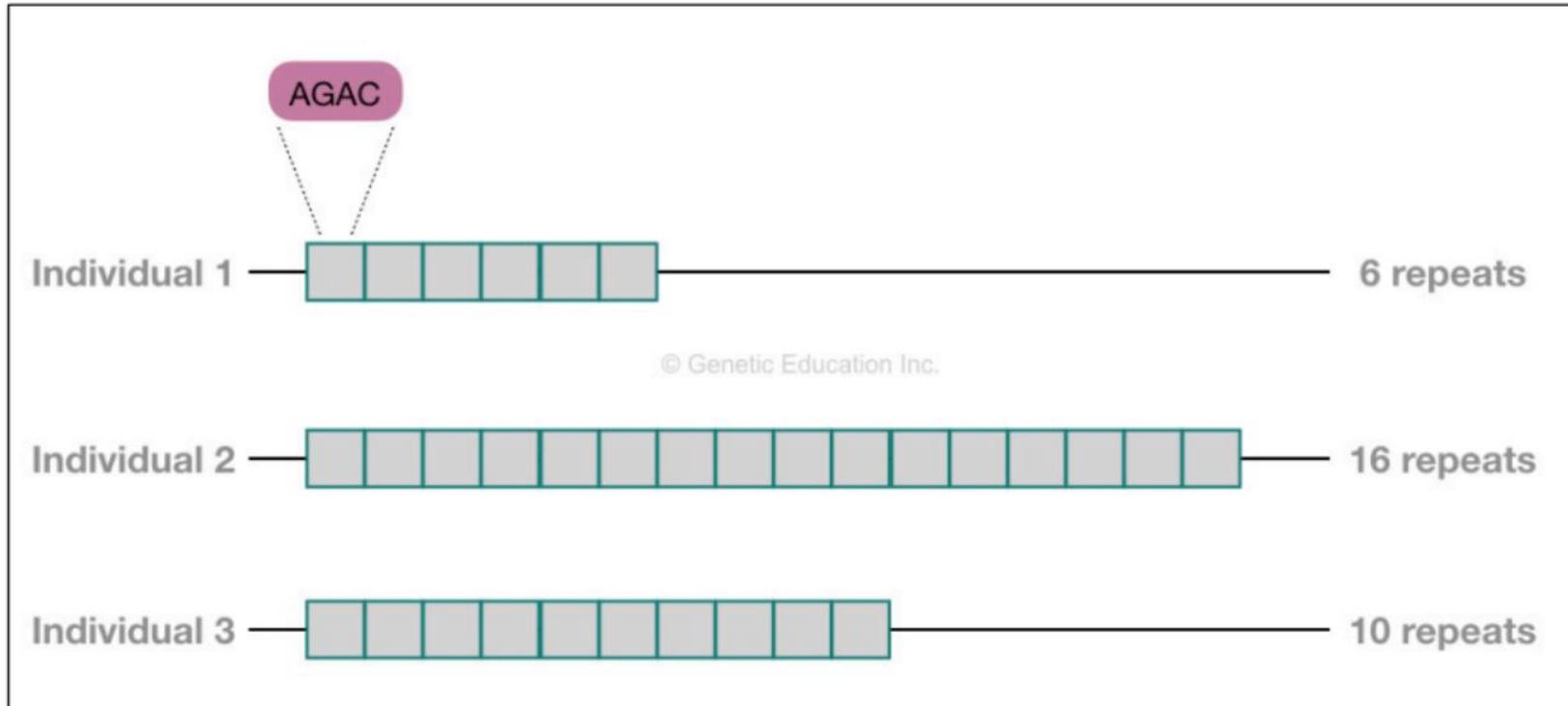
9- ген

\*1\*2 – аллели

rs – reference SNP – уникальный номер полиморфизма  
в базе данных



# COPY NUMBER VARIATION



Повторяющиеся копии участка ДНК. Удлиняется на 2,3 и более сегмента.

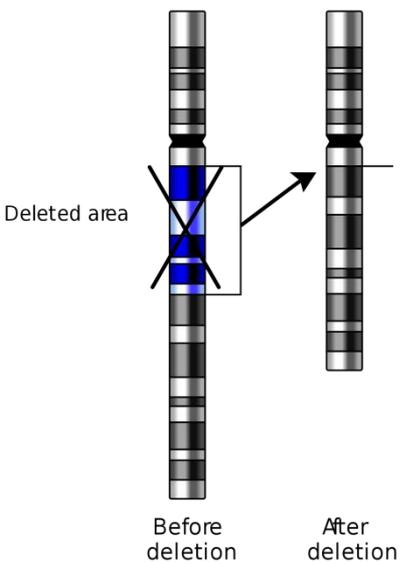
CYP2D6\*1/\*1

Нормальный метаболизм

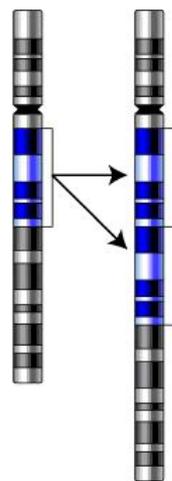
CYP2D6\*1/\*1x2

CYP2D6\*1/\*1x3

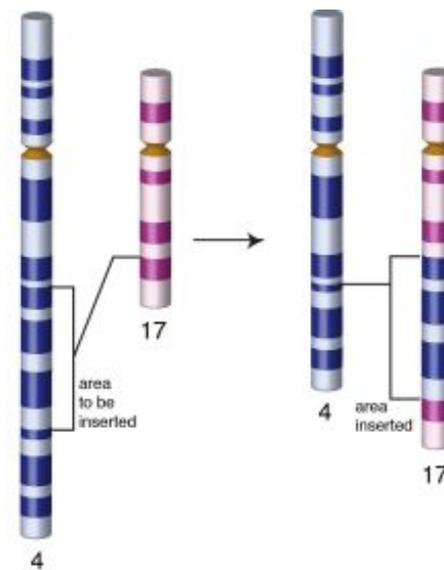
Быстрый и ультрабыстрый метаболизмы



Делеция



Дупликация



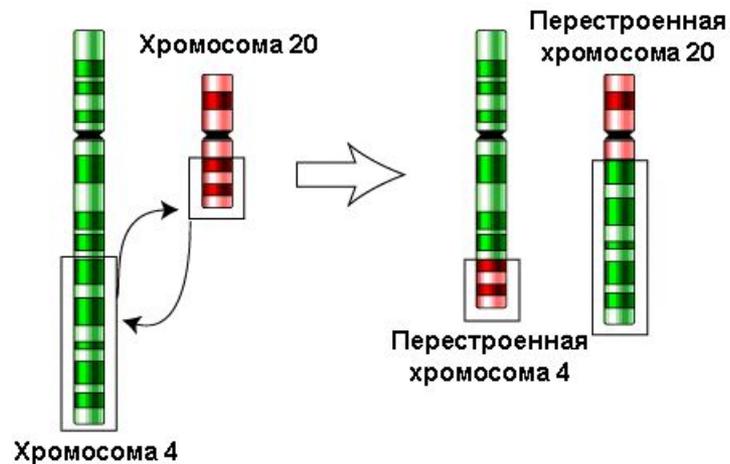
Инсерция



Сайленс

До транслокации

После транслокации



Транслокация

# КАК УЗНАТЬ ПРО ГЕНЫ?

## Ингибиторы АПФ, флувастатин, блокаторы рецепторов АТII. Прогнозирование нефропротективного эффекта ингибиторов АПФ при недиабетических заболеваниях. Генетические маркеры эффективности атенолола при артериальной гипертензии с гипертрофией левого желудочка

 <b>Комплексы анализов</b> ▾	<b>Описание</b> Подготовка			Артикул: <b>142ГП</b>
 <b>Анализы</b> ▲	<b>Исследуемый материал</b>	<b>Метод определения</b>		Срок исполнения: до 20 рабочих дней ?
COVID-19	Цельная кровь (с ЭДТА)	ПЦР, MLPA	Выдаётся описание результатов врачом-генетиком!	Цена: <b>79 руб. 72 коп.</b>
<b>Гематологические исследования</b> ▾	Прогнозирование нефропротективного эффекта ингибиторов АПФ при недиабетических заболеваниях. Генетические маркеры эффективности атенолола при артериальной гипертензии с гипертрофией левого желудочка или терапии флувастатином при ишемической болезни сердца. Определение наличия полиморфизма в гене ангиотензин-превращающего фермента.			Активация Windows Чтобы активировать Windows, зайдите в раздел "Параметры".
<b>Биохимические исследования</b> ▾				 <b>В корзину</b>
<b>Гормональные исследования</b> ▾	АСЕ (7011).			

# КАК УЗНАТЬ ПРО ГЕНЫ?

[www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org)



Publications

News

Downloads

Contact

Help



Search for a molecule, gene, variant, or combination



PharmGKB data are under a Creative Commons license. More details are in our [Data Usage Policy](#).  
Please [cite PharmGKB](#) if you use our information or images.

Drug Label  
Annotations

 810

Clinical Guideline  
Annotations

 168

Curated  
Pathways

 183

Annotated  
Drugs

 742

# ПОИСК ЛЕКАРСТВ

DRUGS(137) ⇅	CPIC	DPWG	OTHER
<input type="text"/> <a href="#">abacavir</a>	 <a href="#">HLA-B</a> 06/17/2021	 <a href="#">HLA-B</a> 02/10/2020	
<a href="#">aceclofenac</a>	 <a href="#">CYP2C9</a> 12/10/2021 <i>No recommendation</i>		
<a href="#">acenocoumarol</a>		 <a href="#">VKORC1</a> 02/11/2020  <a href="#">CYP2C9</a> 02/10/2020 <i>No recommendation</i>	



 The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy.

Wilke R A, Ramsey L B, Johnson S G, Maxwell W D, McLeod H L, Voora D, Krauss R M, Roden D M, Feng Q, Cooper-Dehoff R M, Gong L, Klein T E, Wadelius M, Niemi M, Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium (CPIC) in *Clinical pharmacology and therapeutics* (2012)  
PMID: [22617227](#) [PMC3384438](#) DOI: [10.1038/clpt.2012.57](#)

## Summary

Cholesterol reduction from statin therapy has been one of the greatest public health successes in modern medicine. Simvastatin is among the most commonly used prescription medications. A non-synonymous coding single-nucleotide polymorphism (SNP), rs4149056, in SLCO1B1 markedly increases systemic exposure to simvastatin and the risk of muscle toxicity. This guideline explores the relationship between rs4149056 (c.521T>C, p.V174A) and clinical outcome for all statins. The strength of the evidence is high for myopathy with simvastatin. We limit our recommendations accordingly.

Discussed In Paper 

**Molecules :** [simvastatin](#)

**Diseases :** [Muscular Diseases](#)



# Overview of the pharmacoeconomics of pharmacogenetics.

Dervieux Thierry, Bala Mohan V in *Pharmacogenomics* (2006)

PMID: [17184205](#) DOI: [10.2217/14622416.7.8.1175](#)

## Summary

Pharmacoeconomics and pharmacogenetics are two fields converging together as it is increasingly recognized that genetic markers predicting efficacy and toxicity to drugs can cost-effectively improve patient care. While pharmacogenetics aims at identifying genetic markers underlying the response to drugs, pharmacoeconomics aims at delivering healthcare cost-effectively. Several studies have investigated the potential cost-effectiveness of pharmacogenetic-based approaches. Recent evidences include screening for thiopurine methyltransferase gene polymorphisms to prevent azathioprine-induced myelosuppression, or screening for human leukocyte antigen (HLA)B5701 to prevent hypersensitivity reactions to abacavir therapy. Furthermore, examples suggesting a cost-effectiveness of markers predicting drug efficacy include screening the angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms for statins therapy, the alpha-adducin gene variant for diuretic therapy and the assessment of human epidermal growth factor receptor (HER2) expression for trastuzumab therapy. However, thus far, all these pharmacoeconomic analyses are exploratory and validations in prospective randomized clinical trials are warranted.

Discussed In Paper 



# ПОДБОР ЛЕКАРСТВА ПО ГЕНУ

← Back to all Prescribing Info

## Annotation of Guideline for atorvastatin and SLCO1B1

### Summary

Choose an alternative for patients with the SLCO1B1 521 CC or TC (rs4149056) genotype and with ADDITIONAL SIGNIFICANT RISK FACTORS for statin-induced myopathy. For patients without additional significant risk factors for statin-induced myopathy, advise the patients to contact their doctor in the event of muscle symptoms.

### Specify a genotype for specific annotations

Pick alleles for SLCO1B1

c.521 C ▾ c.521 C ▾

Alleles not present in the above pull-down menus have no guideline recommendation.

**Implications :** The risk of myopathy may be increased. The gene variation may lead to reduced atorvastatin transport to the liver, which may increase the atorvastatin plasma concentration.

**Phenotype (Genotype) :** Patient with the *SLCO1B1* 521 CC genotype

#### Recommendation :

- Patient has ADDITIONAL SIGNIFICANT RISK FACTORS for statin-induced myopathy:

1. Choose an alternative. Do not select simvastatin, as this is also affected by the SLCO1B1 gene variation. Rosuvastatin and pravastatin are influenced to a similar extent by SLCO1B1 polymorphisms, but are not influenced by CYP3A4 inhibitors such as amiodarone, verapamil and diltiazem. Fluvastatin is not influenced significantly by SLCO1B1 gene variation or CYP3A4 inhibitors.

Overview

Prescribing Info ●

Drug Label Annotations ●

Clinical Annotations ●

Variant Annotations ●

Literature ●

Pathways ●

Related To

Automated Annotations ●

Links & Downloads

# КАК МОЖНО ВНЕДРИТЬ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ?

- 1) Фармакогенетика для редких случаев. Рекомендовать сделать тест в лаборатории и интерпретировать через pharmGKB
- 2) Профильная фармакогенетика, поставить на поток генотипирование всех пациентов определённого профиля которым показан класс препаратов.



# КАК РАБОТАЕТ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ?

1

Установлен диагноз,  
назначено лечение

2

Проводится  
фармакогенетическое  
тестирование

3

Подобрано  
эффективное  
лекарство



# КАК РАБОТАЕТ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

1

Установлен диагноз,  
назначено лечение

2

Лечение не подходит,  
нежелательные реакции

3

После многих замен  
препарата проводится  
фармакогенетическое  
тестирование

4

Не факт что  
поможет



Правильный  
пациент



Правильный  
диагноз



Правильное  
лекарство



Правильная  
доза

БЛАГОДАРЮ ЗА  
ВНИМАНИЕ

