

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
БАШКИРСКИЙ ГОСУДРАСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

**Д.С. Прокофьева, А.Х. Нургалиева,
Д.Д. Надыршина, Э.К. Хуснутдинова**

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

учебное пособие

Уфа
РИЦ БашГУ
2017

УДК 575
ББК 28.04

Рецензент: д-р биол. наук, профессор **Т.В. Викторова**
(заведующая кафедрой биологии Башкирского государственного
медицинского университета, г. Уфа).

**Прокофьева, Д.С., Нургалиева, А.Х., Надыршина Д.Д.,
Хуснутдинова, Э.К.**

Фармакогенетика: учебное пособие / Д.С. Прокофьева – Уфа:
РИЦ БашГУ, 2017. – 97 с.

ISBN 978-5-7477-3293-9

В учебном пособии представлены основные аспекты фармакогенетики, как самостоятельной науки; приведены ключевые фармакокинетические и фармакодинамические процессы; рассмотрены свойства лекарственных средств; отражены генетические закономерности наследования фармакологического ответа; дана характеристика генам, белковые продукты которых вовлечены в фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств; рассмотрены основные аспекты фармакологического теста и предъявляемые к нему требования для внедрения в клиническую практику; раскрыто понятие персонализированная медицина.

УДК 575
ББК 28.04

ISBN 978-5-7477-3293-9

© Прокофьева Д.С.,
Нургалиева А.Х.,
Надыршина Д.Д.,
Хуснутдинова Э.К., 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление	3
Список сокращений	4
Введение	5
1. Фармакокинетика лекарственных средств	7
1.1. Основные механизмы всасывания лекарственных средств	7
1.2. Распределение лекарственных средств в организме	8
1.3. Связывание лекарственных средств с белками крови и тканей	10
1.4. Выведение лекарственных средств и их метаболизм	11
1.4.1. Летальный синтез	12
1.4.2. Процессы превращения лекарственных средств в организме:	14
I фаза биотрансформации	
1.4.3. Конъюгация ксенобиотиков и метаболитов: II фаза биотрансформации	21
1.5. Фармакокинетика липофильных и гидрофильных лекарственных средств в организме	25
2. Фармакодинамика лекарственных средств	26
3. Взаимосвязь между фармакокинетикой и фармакодинамикой лекарственных средств	33
4. Роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа	41
4.1. Генетические факторы, влияющие на фармакокинетику лекарственных средств	43
4.1.1. Роль полиморфных вариантов генов, кодирующих транспортеры лекарственных средств, в фармакологическом ответе	51
4.1.2. Роль полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты I фазы биотрансформации лекарственных средств, в фармакологическом ответе	56
4.1.3. Роль полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты II фазы биотрансформации лекарственных средств, в фармакологическом ответе	64
4.2. Генетические факторы, влияющие на фармакодинамику лекарственных средств	69
4.3. Изменение фармакологического ответа при наследственных заболеваниях	75
5. Фармакогенетический тест	77
6. Персонализированная медицина	92
Список использованной и рекомендуемой литературы	95

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЛС	– Лекарственное средство
ГЭБ	– Гематоэнцефалический барьер
НАДФ	– Никотинамидадениндинуклеотидфосфат
ФАД	– Флавинадениндинуклеотид
НАДФН	– Восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат
АТФ	– Аденозинтрифосфат
ЖКТ	– Желудочно-кишечный тракт
АД	– Артериальное давление
FDA	– Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов
МИК	– Минимальная ингибирующая концентрация
ЕМ	– Extensive metabolism
PM	– Poor metabolism
IM	– Intermedium metabolism
UM	– Ultraextensive metabolism
НЛР	– Нежелательные лекарственные реакции
ЦНС	– Центральная нервная система
ОАТ	– Органические переносчики анионов
ОАТР	– Органические анион-транспортирующие полипептиды
ОСТ	– Органические переносчики катионов
НПВС	– Нестероидные противовоспалительные средства
ДПДГ	– Дигидропиримидин дигидрогеназа
ТРМТ	– Тиопурин S-метилтрансфераза
АДГ	– Алкогольдегидрогеназа
ALDH	– Альдегиддегидрогеназа
UGT	– УДФ-глюкуронилтрансфераза
NAT	– N-ацетилтрансфераза
ТРМТ	– Тиопурин S-метилтрансфераза
SULT	– Сульфотрансфераза
ЕРАХ	– Эпоксидгидроксилаза
GST	– Глутатион-S-SH-трансферазы
<i>ADRB1</i>	– Ген β 1-адренорецептора
ХСН	– Хроническая сердечная недостаточность
ОПН	– Острая почечная недостаточность

ВВЕДЕНИЕ

Учебное пособие создано в связи с необходимостью представить основные аспекты фармакогенетики в отдельном руководстве, в котором можно найти основные фармакокинетические и фармакодинамические процессы лекарственных средств и их генетический контроль студентам биологических факультетов. В пособие описаны необходимые требования к фармакологическому тесту для его внедрения в клиническую практику. Раскрыто понятие персонализированной медицины. Материал раскрыт в легко воспринимаемой форме с использованием схем, таблиц и рисунков.

Цель учебного пособия – обучение основам фармакогенетики.

Задачи пособия:

- определить свойства лекарственных средств;
- раскрыть процессы фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств;
- определить роль генов, белковые продукты которых вовлечены в фармакокинетику и фармакодинамику лекарственного средства, в фармакологическом ответе;
- обучить понятию фармакологического теста и предъявляемым к нему требованиям;
- способствовать освоению понятия персонализированной медицины.

Фармакогенетика – это наука, которая изучает индивидуальные различия пациентов в ответ на применения различных лекарств, обусловленные наличием полиморфных вариантов и/или мутаций в генах, продукты которых вовлечены в такие важные процессы как, всасывание, метаболизм, выведение лекарств из организма, а также эффективность и токсичность от их применения. Данное направление, как самостоятельная наука, возникло на стыке экологической медицинской генетики и клинической фармакологии, в результате необходимости более эффективного и безопасного лечения пациентов с разными видами заболеваний.

Термин «фармакогенетика» был введен в 1958 г. немецким ученым Ф. Фогелем. Развитию фармакогенетики способствовало появление нежелательных лекарственных реакций и необходимость их анализа. При этом изучался не только конечный патологический фенотип, но и биохимические ступени метаболизма лекарства, что

давало возможность понять сущность нежелательных лекарственных реакций и их ключевые точки.

Генетическое разнообразие человека представляет собой необходимую основу для индивидуальных различий как в биотрансформации ксенобиотиков, к которым также относятся лекарственные средства, так и в ответе организма на воздействие лекарств. Следовательно, теоретической базой фармакогенетики является сведения о полиморфных вариантах и мутациях генов, вовлеченных в биотрансформацию лекарств, и генетический контроль их взаимодействия. Таким образом, основная задача фармакогенетики – изучение аллельных вариантов генов, определяющих индивидуальные особенности фармакокинетических и фармакодинамических процессов организма.

Расшифровка генома человека и прогресс фармакологии выдвинули фармакогенетику на одно из первых мест в персонализированной медицине. Индивидуальные вариации в ответе на лекарства осуществляются двумя путями. Во-первых, за счет фармакокинетических процессов (всасывания, транспортировки, метаболизма и выведения лекарства или его метаболитов). Во-вторых, за счет фармакодинамики лекарства. Вследствие аллельных вариаций наблюдаются различия в мишенях (рецепторах, энзимах) или метаболических путях.

Таким образом, фармакогенетика изучает любые генетически детерминированные вариации в ответе на лекарства в отношении эффективности и токсичности.

1. ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Фармакокинетика изучает различные этапы прохождения лекарства в организме: всасывание (абсорбция), связывание с транспортными белками, распределение по органам и тканям, биотрансформация (метаболизм), выведение (экскреция) лекарственного средства (ЛС) из организма.

1.1. ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВСАСЫВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Всасывание – это процесс поступления ЛС из места введения в кровь. Всасывание лекарственного вещества зависит от пути введения его в организм, лекарственной формы, физико-химических свойств (растворимости в липидах или гидрофильности вещества), а также от интенсивности кровотока в месте введения.

ЛС, принимаемые перорально, подвергаются всасыванию, проходя через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, что определяется их растворимостью в липидах и степенью ионизации. Различают 4 основных механизма всасывания: диффузия, фильтрация, активный транспорт, пиноцитоз.

Пассивная диффузия осуществляется через клеточную мембрану. Всасывание происходит до тех пор, пока концентрация лекарственного вещества по обе стороны биомембраны не сравняется. Подобным образом всасываются липофильные вещества (барбитураты, бензодиазепины, метопролол и др.), причем чем, выше их липофильность, тем активнее их проникновение через клеточную мембрану. Пассивная диффузия веществ идет без затраты энергии по градиенту концентрации.

Облегченная диффузия – это транспорт лекарственных веществ через биологические мембраны с участием молекул специфических переносчиков. При этом перенос лекарства осуществляется также по градиенту концентрации, но скорость переноса при этом значительно выше. Например, таким образом всасывается цианокобаламин. В осуществлении его диффузии участвует специфический белок – гастромукопротеид, синтезирующийся в желудке. Если продукция этого соединения

нарушена, то снижается всасывание цианокобаламина и, как следствие этого, развивается пернициозная анемия.

Фильтрация осуществляется через поры клеточных мембран. Этот механизм пассивного всасывания идет без затраты энергии и осуществляется по градиенту концентрации. Такой механизм всасывания характерен для гидрофильных веществ (например, атенолол, лизиноприл и др.), а также ионизированных соединений.

Активный транспорт осуществляется с участием специфических транспортных систем клеточных мембран. В отличие от пассивной диффузии и фильтрации активный транспорт процесс энергозатратный и способен осуществляться против градиента концентрации. В данном случае несколько веществ могут конкурировать за один и тот же транспортный механизм. Способы активного транспорта обладают высокой специфичностью, поскольку сформировались в процессе длительной эволюции организма для обеспечения его физиологических потребностей. Именно эти механизмы являются основными для осуществления доставки в клетки питательных веществ и выведения продуктов обмена.

Пиноцитоз представляет также разновидность всасывания с затратой энергии, осуществление которого возможно против градиента концентрации. При этом происходит захват лекарственного вещества и инвагинация клеточной мембраны с образованием вакуоли, которая направляется к противоположной стороне клетки, где происходит экзоцитоз с высвобождением лекарственного соединения.

1.2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛС В ОРГАНИЗМЕ

Попадая в системный кровоток, ЛС начинает распределяться по различным органам и тканям организма. Большинство лекарств распределяются по организму неравномерно. Характер распределения определяется многими условиями: растворимостью, комплексообразованием с белками плазмы крови, интенсивностью кровотока в отдельных органах и т.д. С учетом этого наибольшие концентрации лекарственного вещества в первые минуты после абсорбции создаются в органах, имеющих наиболее активное кровоснабжение, таких как сердце, печень, почки. Медленнее препараты проникают в мышцы, кожу, жировую ткань. Однако

действие лекарственных веществ на тот или иной орган или ткань определяется главным образом не его концентрацией, а чувствительностью к ним этих образований. Сродство лекарственных веществ к биологическим субстратам и определяет специфичность их действия.

Существуют определенные трудности для проникновения лекарственных соединений через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что связано со спецификой строения капилляров мозга. Через ГЭБ хорошо проникают липофильные соединения, а вот гидрофильные не в состоянии его преодолеть. При некоторых заболеваниях мозга (менингит, травма и т.п.) проницаемость ГЭБ повышается, и через него могут проникать значительно большие количества ЛС.

Проникновению лекарств в мозг способствует также нарастание уровня остаточного азота крови, т.к. при этом повышается проницаемость ГЭБ и увеличивается свободная фракция лекарственного вещества, вытесненного из комплекса с белком. У новорожденных и детей грудного возраста проницаемость ГЭБ значительно выше, чем у взрослых, поэтому у них даже плохо растворимые в липидах вещества скорее и легче преодолевают «пограничный барьер» и обнаруживаются в более высоких концентрациях в тканях мозга. Еще более высокая проницаемость ГЭБ характерна для плода, поэтому концентрация некоторых ЛС в ликворе (спинномозговой жидкости) плода может достигать таких же значений, как и в материнской крови, что способно привести к патологии головного мозга ребенка.

Избирательная проницаемость характерна и для плацентарного барьера. Через него легко проходят липофильные вещества. Соединения со сложной структурой, высокомолекулярные, белковые вещества через плацентарный барьер не проникают. В то же время его проницаемость значительно изменяется по мере нарастания срока беременности.

Некоторые ЛС имеют повышенное сродство к определенным тканям организма, а поэтому в них происходит их накопление и даже фиксация на продолжительное время. Например, тетрациклины накапливаются в костной ткани и зубной эмали и остаются там в течение длительного времени. Липофильные соединения создают высокие уровни концентрации в жировой ткани и могут задерживаться в ней.

1.3. СВЯЗЫВАНИЕ ЛС С БЕЛКАМИ КРОВИ И ТКАНЕЙ

Попав в системный кровоток, ЛС присутствуют там в двух фракциях – **свободной** и **связанной**. Лекарства способны взаимодействовать и формировать комплексы с альбуминами, в меньшей степени – с кислыми альфа1-гликопротеинами, липопротеинами, гамма-глобулинами и форменными элементами крови (эритроцитами и тромбоцитами).

Связь лекарственного вещества с белками плазмы приводит к тому, что проникновение его в различные органы и ткани резко снижается, поскольку через клеточные мембраны проходит лишь свободный препарат. Лекарства, связанные с белком, не взаимодействуют с рецепторами, ферментами и не проникают через клеточные барьеры. Свободная и связанная фракции ЛС находятся в состоянии динамического равновесия – по мере снижения фракции свободного вещества лекарственное средство высвобождается из связи с белком, в результате чего концентрация вещества снижается.

Связывание лекарственных веществ с белками плазмы крови оказывает влияние на распределение их в организме, скорость и длительность действия. Если ЛС обладает низкой способностью комплексообразования с белками плазмы (<50%), оно быстро распределяется в организме, достигает того органа или системы, на который должно проявить свое действие, и вызывает достаточно быстрый терапевтический эффект. Однако подобные лекарства быстро удаляются из организма, с чем связано их непродолжительное действие. Напротив, вещества, обладающие высоким сродством к белкам плазмы (>90%), долгое время циркулируют в кровеносном русле, плохо и медленно проникают и накапливаются в тканях, а поэтому терапевтические уровни их в тканях создаются медленно и эффект развивается постепенно. Такие вещества медленно элиминируются из организма, тем самым обеспечивая продолжительное лечебное действие. На этом, например, основано получение сульфаниламидных средств с пролонгированным эффектом.

1.4. ВЫВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ИХ МЕТАБОЛИЗМ

Выведение (элиминация) ЛС – это сложный процесс удаления лекарства из организма, включающий в себя его нейтрализацию (биотрансформацию или метаболизм) и собственно экскрецию.

При характеристике элиминации различают пресистемную элиминацию и системную элиминацию. **Пресистемный метаболизм**, или эффект первичного прохождения, – это биотрансформация лекарственного вещества при первичном прохождении в печени после его всасывания. **Системная элиминация** – удаление ксенобиотика после его попадания в системный кровоток [Чекман с соавт., 2013].

Большинство реакций биотрансформации катализируются *энзимами*, которые находятся в микросомах клеток ткани печени, пищеварительного тракта, почек, сердца и других органов. Порядок и скорость происходящих изменений, виды и количество образующихся продуктов (метаболитов) зависят от химической природы токсического вещества, его взаимосвязи со специфическими или неспецифическими энзимами, путей введения и распределения в организме и других физиологических факторов. На биотрансформацию влияют возраст, пол, состояние отдельных органов человека и генетические особенности.

В процессе биотрансформации веществ в организме появляются новые вещества (метаболиты), отличающиеся от исходных субстанций по своим физико-химическим и фармакологическим свойствам. Биотрансформацию ксенобиотиков (чужеродных соединений), в том числе лекарственных средств, ранее было принято считать детоксикационным процессом. Однако в ряде случаев ксенобиотики в организме превращаются в более токсичные соединения. По мере накопления таких фактов появился термин *«летальный синтез»*.

По предложению Уильямса биотрансформацию рассматривают как двухфазовый процесс. В первую фазу относят реакции **окисления, восстановления, гидролиза**. Ко второй фазе относят вторичные эффекты, представляющие собой реакции конъюгации с некоторыми эндогенными соединениями, в том

числе глюкуроновой кислотой, серной кислотой, уксусной кислотой, аминокислотами, реакции метилирования.

В результате реакций первой фазы образуются метаболиты с более полярными группами (гидроксильными, тиоловыми, карбоксильными и др.), склонными к дальнейшим превращениям во второй фазе биотрансформации.

1.4.1. ЛЕТАЛЬНЫЙ СИНТЕЗ

В результате биотрансформации могут образовываться вещества более токсичные (иногда в десятки раз) по сравнению с исходными веществами. Классическим примером может быть снотворный препарат талидомид. Схема метаболизма талидомида представлена на рисунке 1.

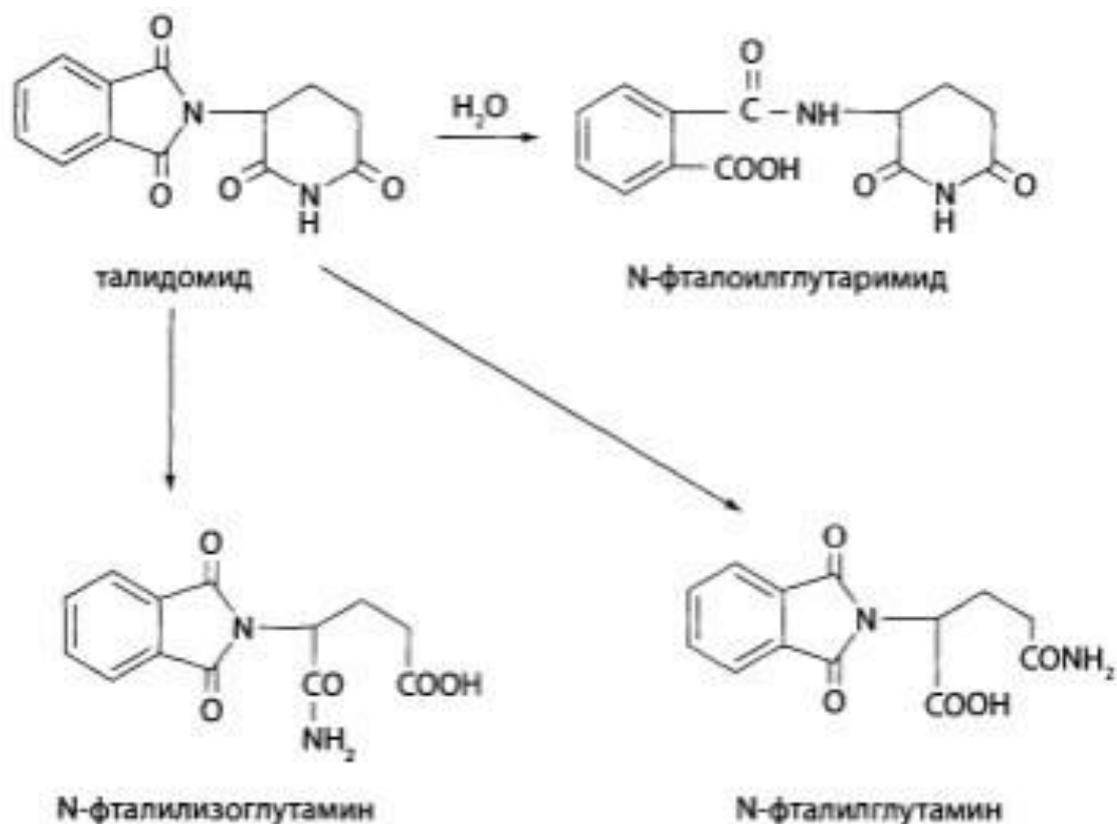


Рисунок 1. Схема биотрансформации талидомида [www.farmf.ru].

Талидомид был причиной медицинской катастрофы, имевшей трагические последствия. В 1961 году из-за **тератогенности** (от греч. terns – урод и genos – рожденный) и других побочных действий он был исключен из обращения. Тератогенность не может

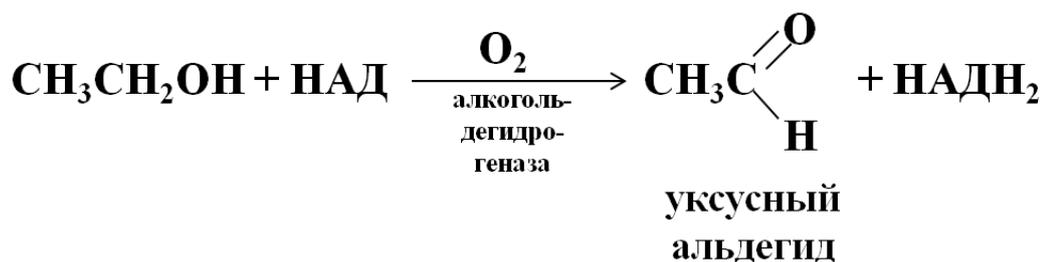
быть объяснена производными глутаровой и глутаминовой кислот. Возможно, в ходе неэнзиматического и энзиматического расщепления возникают другие квазифизиологические метаболиты, ответственные за побочное действие.

Другим примером может быть биотрансформация низших спиртов. В результате биотрансформации метанола образуются формальдегид и муравьиная кислота:



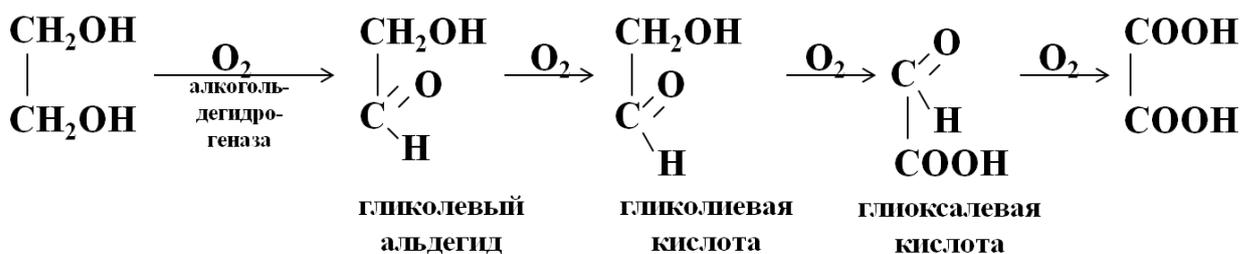
Оба метаболита – высокотоксичные соединения. Они вызывают отравление с серьезными последствиями и необратимую слепоту.

Метаболизм метилового спирта начинается с образования ацетальдегида, который на порядок токсичнее исходного продукта:

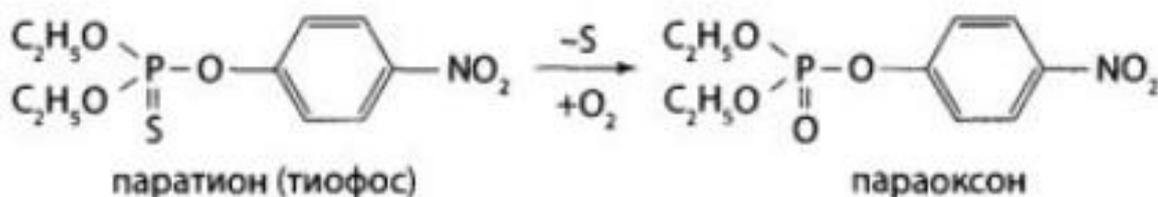


где НАД – никотинамидадениндинуклеотид.

Двухатомный спирт этиленгликоль образует токсические метаболиты, хотя сам является сравнительно малотоксичным веществом:



Еще один пример «летального синтеза» – образование из малотоксичного паратиона (тиофоса) в организме путем замещения атома серы на атом кислорода параоксона — мощного ингибитора холинэстеразы, хотя сам паратион антихолинэстеразной активностью не обладает в опытах *in vitro*:



Одним из путей метаболизма токсических веществ является образование свободных радикалов: $\text{CCl}_4 \rightarrow \text{CCl}_3^+ + \text{Cl}^-$.

CCl_3^+ взаимодействует с клеточными структурами двумя путями:

- повреждает ферментные системы, в частности цитохром P450;
- включается в цепную реакцию перекисления липидов, ненасыщенных жирных кислот внутриклеточных мембран (олеиновой, линолевой, линоленовой, арахидоновой), которые в свою очередь, образуют свободные радикалы, что приводит к структурной и функциональной перестройке мембран.

1.4.2. ПРОЦЕССЫ ПРЕВРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМЕ: I ФАЗА БИОТРАНСФОРМАЦИИ

Реакции окисления. Основными и наиболее часто встречающимися процессами являются реакции окисления. Их протекание зависит от образования в организме «активного кислорода» с участием определенных ферментов (энзимов). В состав неспецифических энзимов, содержащихся в микросомах печени, представляющих собой системы монооксидаз, входит цитохром P450 с негемосвязанным железом и восстановленным никотинамидадениндинуклеотидфосфатом (НАДФ). Энзимы являются посредниками в использовании молекулярного кислорода для образования «активного кислорода». Этот сложный энзиматический процесс можно упрощенно показать так:



Реакции окисления могут протекать в различных направлениях в зависимости от строения ксенобиотиков, в том числе лекарственных средств.

Гидроксилирование ксенобиотиков с ароматическими радикалами. Гидроксилирование фенильного радикала чаще происходит в параположении по отношению к имеющемуся заместителю. Схема гидроксилирования лекарственных средств с ароматическими радикалами представлена на рисунке 2.

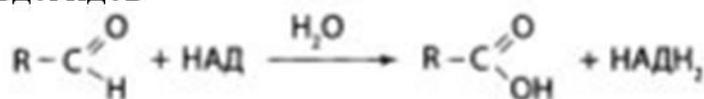
Окисление спиртов



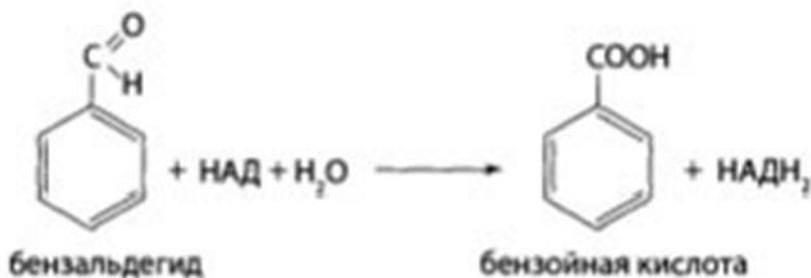
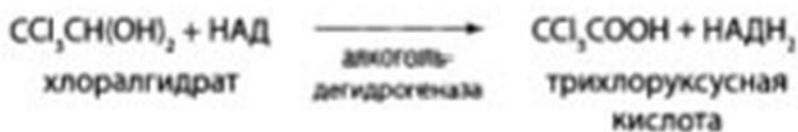
Например:



Окисление альдегидов



Например:



Окисление ксенобиотиков с алифатическими радикалами

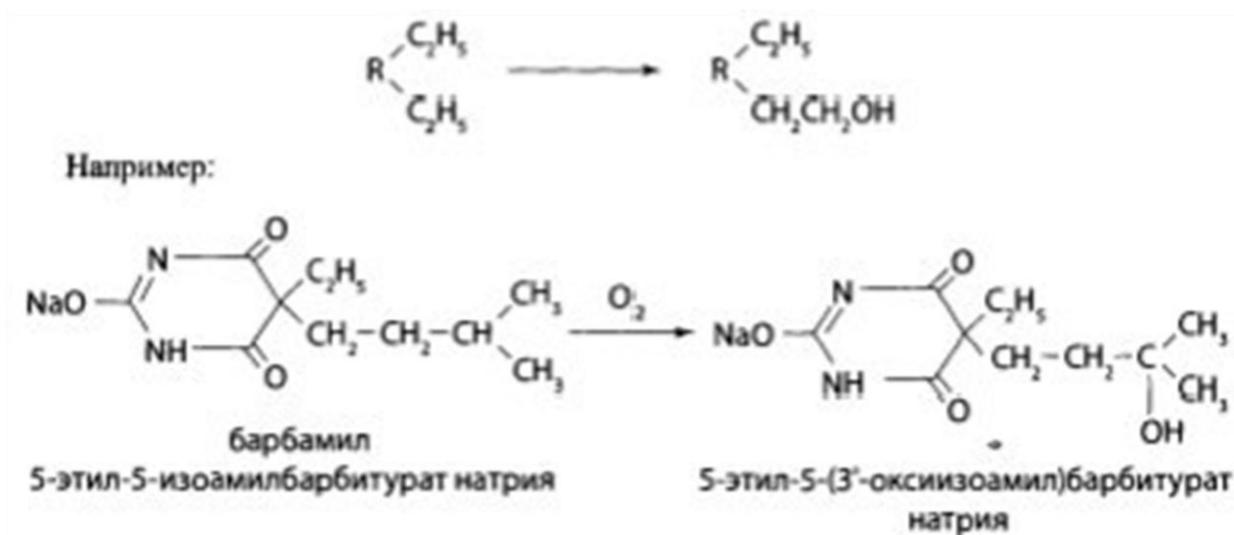


Рисунок 2. Схема гидроксилирования лекарственных средств с ароматическими радикалами [www.farmf.ru].

Чем больше углеродных атомов в радикале, тем легче идет реакция *алифатического гидроксилирования* и тем больше будет образовываться метаболитов.

Гидроксилирование фенильного радикала чаще происходит в параположении по отношению к имеющемуся заместителю. Реакция идет в присутствии кислорода: $\text{C}_6\text{H}_5\text{X} \rightarrow \text{HO-C}_6\text{H}_4\text{X}$. Гидроксилирование ксенобиотиков с аминогруппой представлено на рисунке 3.

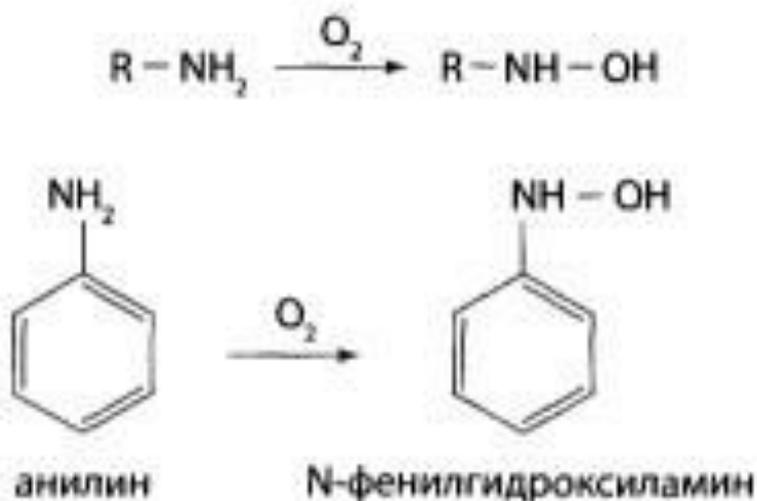


Рисунок 3. Схема гидроксилирования лекарственных средств с аминогруппой [www.farmf.ru].

Окислительное N- и O-дезалкилирование. Реакции дезалкилирования можно представить следующим образом:



Образующиеся метаболиты могут сохранять или терять активность исходных веществ. Примером может быть деметилирование кодеина до морфина и последующее его деметилирование до неактивного норморфина или деэтилирование фенаcetина до парацетамола. Схема деметилирования кодеина представлена на рисунке 4.

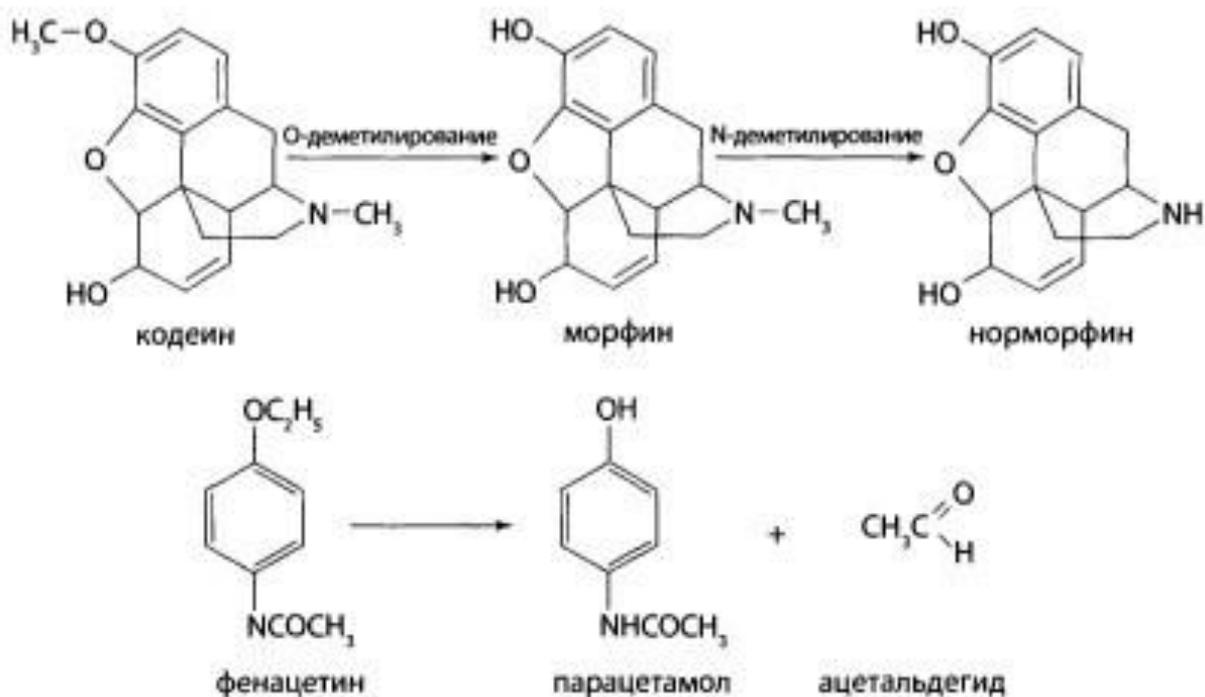


Рисунок 4. Схема деметилирования кодеина [www.farmf.ru].

N- и S-окисление. Ксенобиотики, содержащие атомы азота или серы, в организме подвергаются окислению до N-оксидов или сульфоксидов. Примером может быть биотрансформация аминазина. Схема превращения аминазина представлена на рисунке 5.

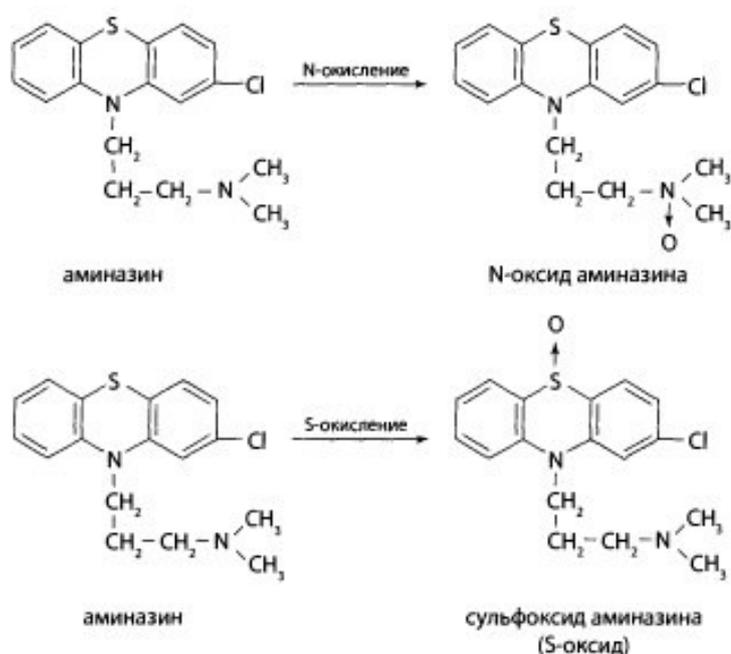


Рисунок 5. Схема биотрансформации аминазина [www.farmf.ru].

Окислительное дезаминирование. Окисление ксенобиотиков, содержащих первичную аминогруппу, приводит к образованию метаболитов с альдегидной либо кетонной группами. Как пример, можно привести метаболизм амфетамина и тирамина. Схема биотрансформации амфетамина и тирамина представлена на рисунке 6.

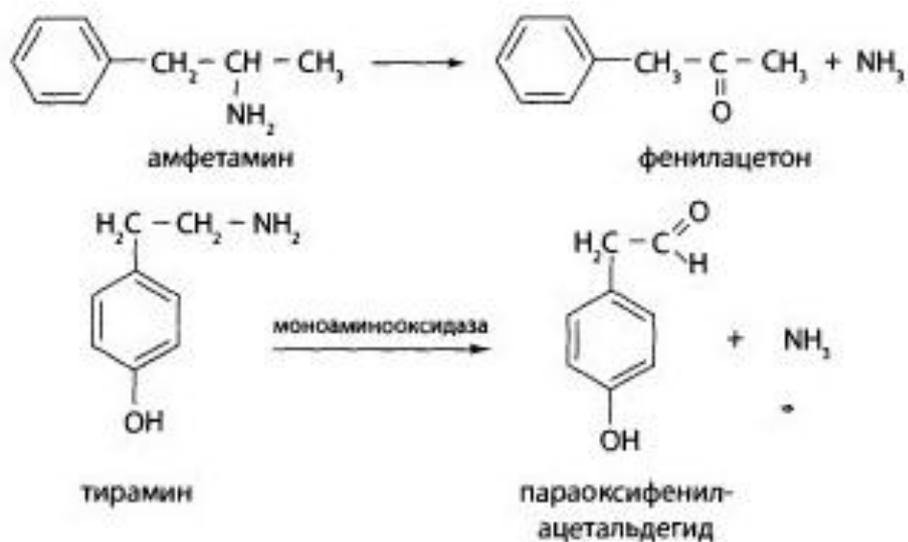


Рисунок 6. Схема биотрансформации амфетамина и тирамина [www.farmf.ru].

Реакции восстановления. Этим реакциям подвергаются ксенобиотики, содержащие нитрогруппу, азогруппу, N-оксидную группу или ненасыщенные связи. Процессы восстановления

катализируются с помощью флавопротеиновых энзимов, присутствующих в микросомах печени, и восстановленным НАДФН.

Схематично эти процессы представляют следующим образом:



где ФАД – это флавинадениндинуклеотид, катализирующий перенос водорода на кислород, а НАДФН – восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат.

Азосоединения восстанавливаются до гидразосоединений, а затем расщепляются до двух молекул ароматических аминов. Оба процесса катализируются одним ферментом. Схема превращения азосоединений представлена на рисунке 7.

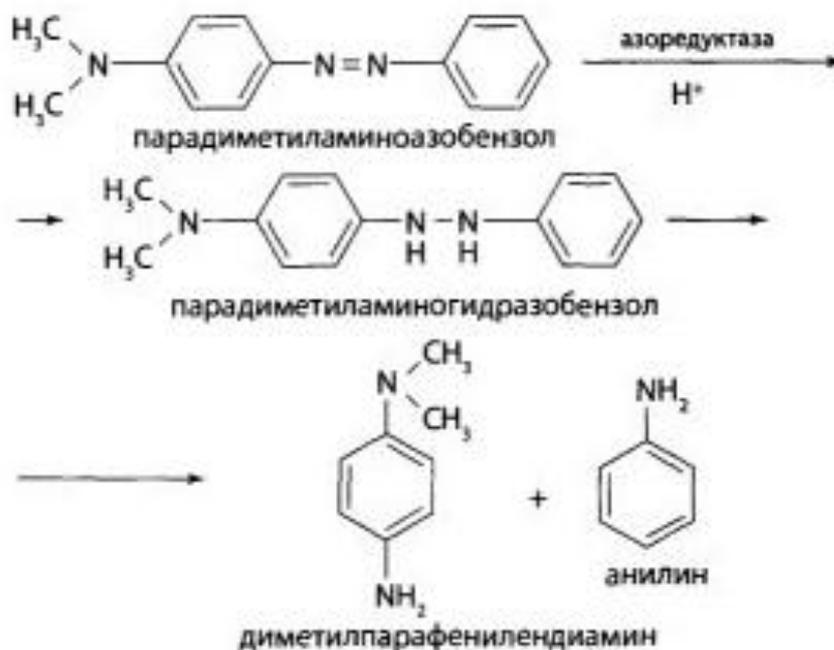
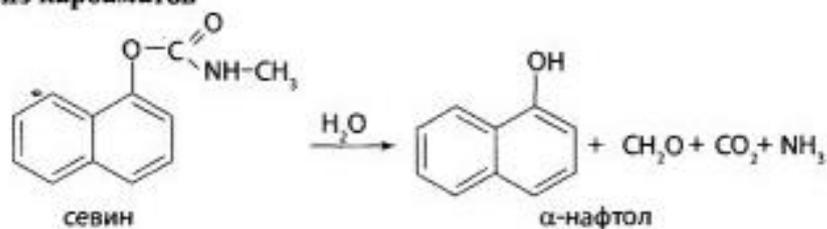


Рисунок 7. Схема превращения азосоединений под воздействием ферментов биотрансформации ксенобиотиков [www.farmf.ru].

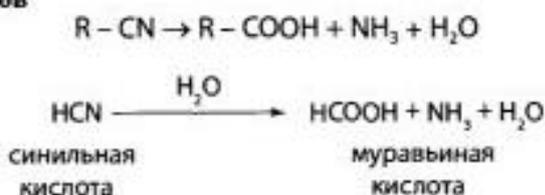
Реакции гидролиза. Относительно большая группа ксенобиотиков содержит эфирные, амидные, гидразидные группировки, которые в процессе биотрансформации подвергаются

Гидролиз карбаматов



Гидролиз нитрилов

Например:



Гидролиз гликозидов

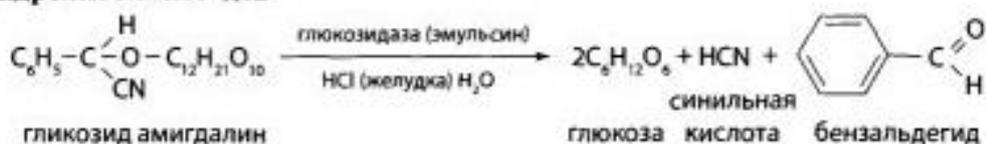
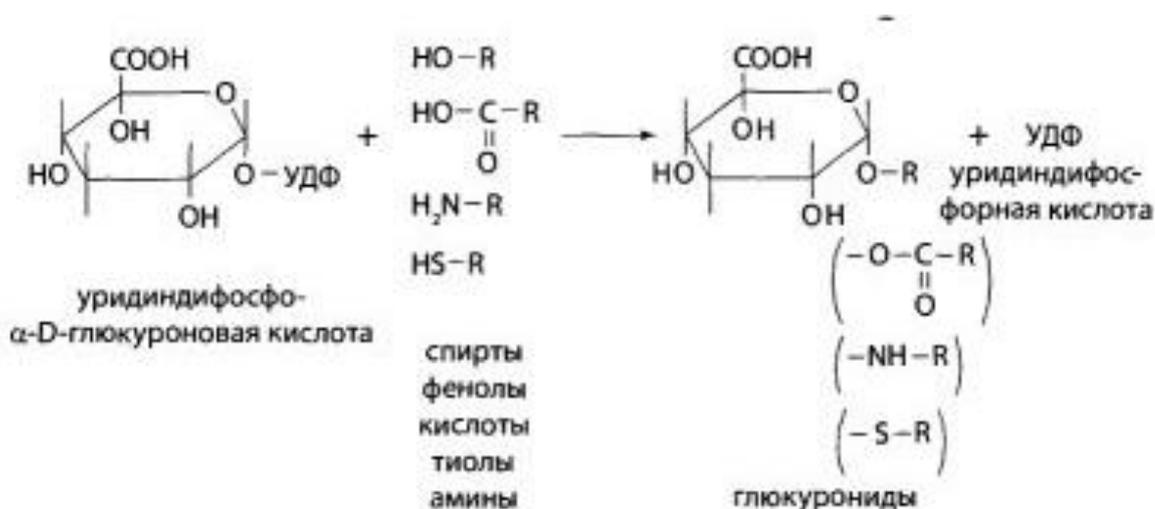


Рисунок 8. Схема гидролиза некоторых ксенобиотиков [www.farmf.ru].

1.4.3. КОНЬЮГАЦИЯ КСЕНОБИОТИКОВ И МЕТАБОЛИТОВ: II ФАЗА БИОТРАНСФОРМАЦИИ

Во второй фазе биотрансформации происходят реакции конъюгации. Эти процессы обусловлены либо предварительным образованием активной формы метаболита в первой фазе, либо образованием активной формы веществ эндогенного характера. Для образования активных форм затрачивается энергия за счет разложения АТФ.

Конъюгация с глюкуроновой кислотой. Реакции конъюгации с глюкуроновой кислотой чаще всего подвергаются спирты, фенолы, алифатические и ароматические кислоты, ароматические амины, тиолы, карбаматы, а также некоторые гетероциклические соединения. Активной формой глюкуроновой кислоты является **уридиндифосфо- α -D-глюкуроновая кислота**. Процесс катализируется *глюкуронилтрансферазой* по схеме:



В результате образуются гидрофильные вещества, легко удаляемые через мочевыделительную систему. Примеры конъюгации с глюкуроновой кислотой представлены на рисунке 9.

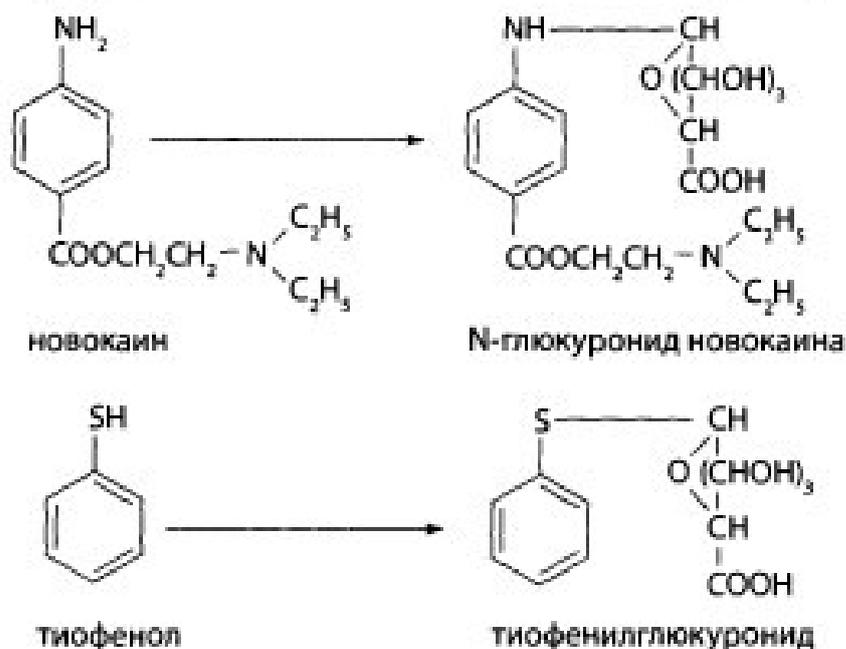


Рисунок 9. Схемы биотрансформации новокаина и тиофенола [www.farmf.ru].

Конъюгация с уксусной кислотой. Ксенобиотики или метаболиты, содержащие свободную аминогруппу, могут подвергаться в организме реакции ацелирования. Реакция протекает при участии коэнзима А и ацетилтрансферазы. Схема ацелирования представлена на рисунке 10.



Рисунок 10. Схема ацетилирования в процессе биотрансформации ксенобиотиков [www.farmf.ru].

Продукты ацетилирования малорастворимы в воде и могут вызывать нежелательные последствия (например, явления кристаллурии при лечении некоторыми сульфаниламидами).

Конъюгация с аминокислотами. Ароматические кислоты могут подвергаться в организме конденсации с аминокислотами. В этом случае при участии АТФ и коэнзима А образуется активная форма метаболита, связывающаяся с эндогенной кислотой, чаще всего с глицином, цистеином, глутаминовой кислотой или таурином. Схема конъюгации с аминокислотами представлена на рисунке 11.

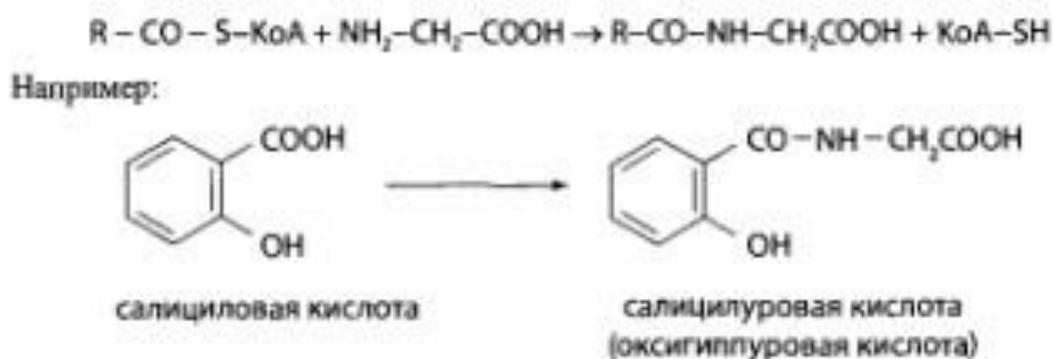


Рисунок 11. Схема конъюгации с аминокислотами в процессе биотрансформации ксенобиотиков [www.farmf.ru].

Реакции метилирования. Ксенобиотики или их метаболиты, содержащие атомы со свободной парой электронов (кислород, азот, сера), могут подвергаться реакциям метилирования. Источником метильных групп для этих реакций является «активный метионин», образующийся из метионина и АТФ. Процесс метилирования катализируется с помощью *метилтрансферазы* в печени, почках, нервной ткани.

Метилированию могут подвергаться катехоламины, производные пиридина, тиолы и другие вещества. Схема реакции метилирования представлена на рисунке 12.

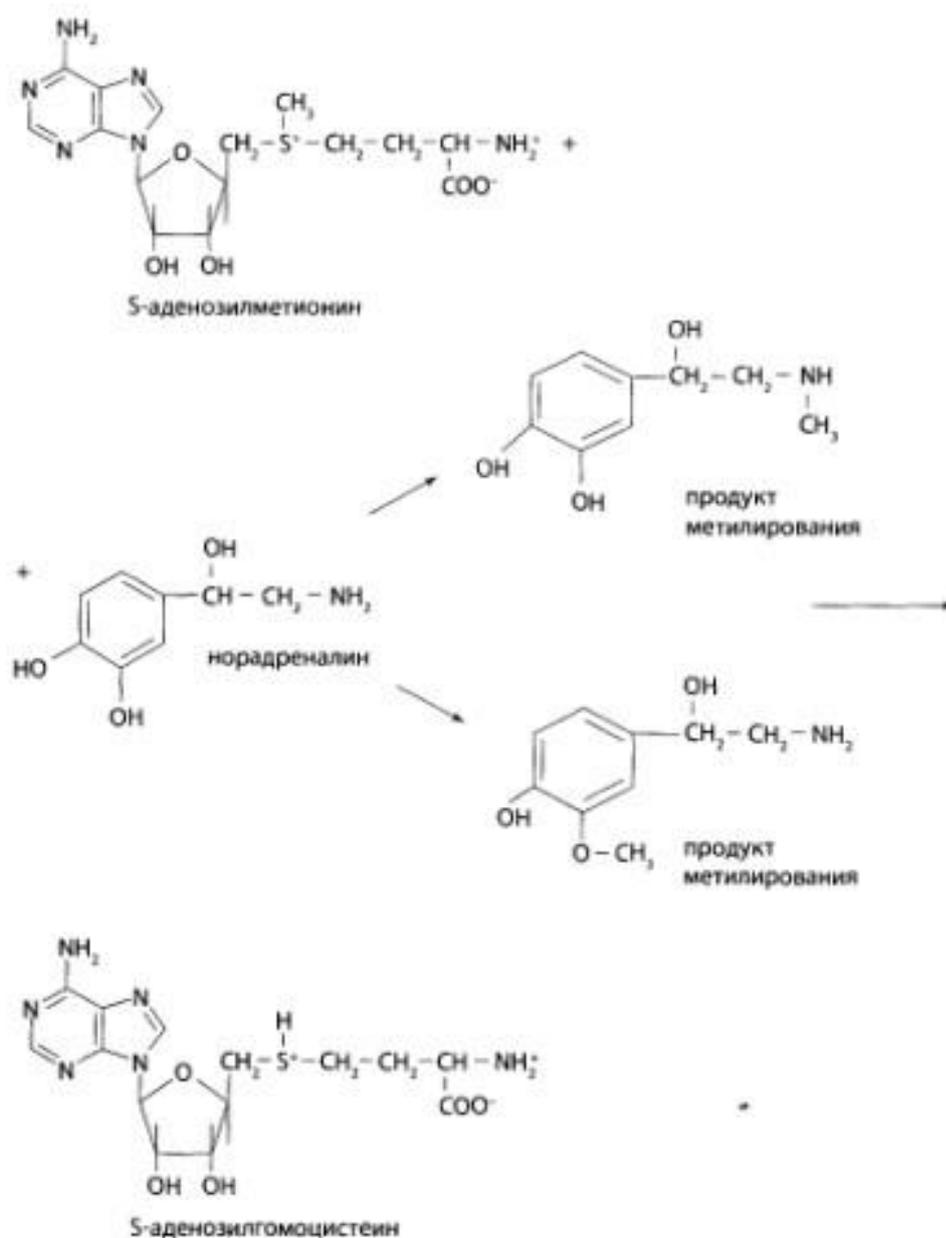


Рисунок 12. Схема реакции метилирования [www.farmf.ru].

Если молекула имеет две или более функциональных групп, способных образовывать конъюгаты, то обычно конъюгируется одна группа. Двойные конъюгаты образуются легче, если конъюгация по одной функциональной группе не увеличивает полярность молекулы настолько, чтобы вызвать ее быстрое выделение из организма.

Некоторые соединения способны образовывать двойные конъюгаты. К их числу относятся реакции образования конъюгатов с глюкуроновой кислотой и сульфатами. Например, морфин может образовывать одинарные и двойные конъюгаты за счет двух гидроксильных – фенольного и спиртового.

Чужеродные соединения могут метаболизироваться несколькими путями. Например, сложные эфиры гидролизуются до спиртов и кислот. Спирты окисляются до кислот и вступают в реакцию конъюгации с глицином. Нитросоединения восстанавливаются до аминов, которые затем ацетируются и т.д.

1.5. ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛИПОФИЛЬНЫХ И ГИДРОФИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМЕ

Липофильные ЛС, обычно, хорошо всасываются, однако, проникнув в энтероциты они могут вновь «выбрасываться» в просвет кишечника гликопротеином-Р. Все же попав в энтероциты, а затем и в гепатоциты липофильные ЛС подвергаются биотрансформации до гидрофильных метаболитов, которые либо попадают в системный кровоток, либо активно секретруются в желчь транспортерами органических анионов и катионов. Находясь в гепатоцитах, не метаболизированные липофильные ЛС, также способны активно секретироваться в желчь с помощью гликопротеина-Р. Кроме того липофильные ЛС могут обойти описанные выше процессы и достигнуть системного кровотока, однако их проникновение в ткани затруднено функционированием гликопротеина-Р эндотелиоцитов кровеносных сосудов: *ЛС, попав в эндотелиоцит, вновь «выбрасывается» гликопротеином-Р в просвет сосуда.* Не метаболизированные липофильные ЛС способны активно секретироваться в проксимальных почечных канальцах в мочу гликопротеином-Р. **Гидрофильные метаболиты ЛС** легко фильтруются в почечных клубочках, и, кроме того, могут

активно секретироваться в проксимальных почечных канальцах в мочу транспортерами органических анионов и катионов. **Гидрофильные ЛС** плохо всасываются в кишечнике. Все же всосавшись, гидрофильные ЛС плохо проникают через мембраны гепатоцитов путем простой диффузии, поэтому они активно транспортируются в гепатоциты транспортерами органических анионов и катионов. В гепатоцитах, гидрофильные ЛС слабо метаболизируются, и, как правило, в неизмененном виде могут активно секретироваться в желчь также транспортерами органических анионов и катионов. Однако, достигнув системного кровотока, гидрофильные ЛС, плохо проникают в ткани, фильтруются в почечных клубочках, и, кроме того, могут активно секретироваться в проксимальных почечных канальцах в мочу транспортерами органических анионов и катионов.

2. ФАРМАКОДИНАМИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Фармакодинамика изучает изменение состояния определенных функций организма в ответ на воздействие лекарственных средств. Фармакодинамика включает механизм развития, характер, силу и длительность фармакологических эффектов лекарственных средств.

Лекарственные средства, связываясь с клетками органов и тканей, модифицирует функции молекул-мишеней: *рецепторов, эффекторов, ферментов, вторичных переносчиков*, что в конечном итоге и приводит к усилению, ослаблению или стабилизации реакций организма. Химическая природа молекул-мишеней сложна и неоднородна; в большинстве своем это белковые молекулы, в их состав могут входить также нуклеиновые кислоты, ионы, липиды, нуклеотиды, гликозиды, цереброзиды. Они характеризуются определенным пространственным расположением различных функциональных групп. К молекулам-мишеням относят большое количество *специфических рецепторов гормонов, нейромедиаторов и нейромодуляторов*.

Гормоны и нейромедиаторы взаимодействуют с четырьмя основными типами рецепторов, три из которых входят в состав цитоплазматической мембраны, а к четвертому типу рецепторов относят растворимые внутриклеточные рецепторы (например, для стероидных и тиреоидных гормонов).

Рецепторы первого типа (80% всех рецепторов), например адрено-, м-холинорецепторы, опиоидные рецепторы, сопряжены с G-белками. Лиганды этих рецепторов чаще всего гидрофильны. Взаимодействие со специфическими веществами происходит на наружной стороне цитоплазматической мембраны и приводит к активации G-белков, в свою очередь стимулирующих или инактивирующих различные эффекторные системы, например *аденилатциклазную, гуанилатциклазную, инозитолфосфатную, ионные каналы.*

Рецепторы второго типа представляют собой тирозиновые протеинкиназы (например, рецепторы инсулина, эпидермального фактора роста и др.). Связывание лиганда внеклеточным доменом этих рецепторов приводит к активации протеинкиназного внутриклеточного домена, что выражается в фосфорилировании аминокислотных остатков тирозина в различных регуляторных белках.

Рецепторы третьего типа – никотиновые холинорецепторы, глициновые и другие рецепторы, представленные катионными или анионными каналами. Связывание лигандов с мембранными белками приводит к изменению проницаемости мембраны для различных ионов, т.е. к изменениям мембранного потенциала или внутриклеточной концентрации ионов.

При химическом или физико-химическом взаимодействии лекарственных средств с рецептором происходят изменения конформации определенных участков молекулы рецептора. Наиболее часто характер реакции, ее сила, обратимость и продолжительность обусловлены свойствами связи лекарственных средств с рецептором или другими видами молекул-мишеней. При назначении лекарственных средств с целью временного воздействия на функциональные системы организма необходимо, чтобы связь с молекулой-мишенью была обратимой. Однако определить степень обратимости трудно, поскольку обычно характер взаимодействия сложен, в нем могут участвовать одновременно различные виды связей, что во многом определяется соответствием пространственной структуры лиганда и расположения и подвижности функциональных групп в активном центре рецептора. Самые слабые связи между лекарственными средствами и молекулой-мишенью — *ван-дер-ваальсовы*. Они обусловлены дипольными взаимодействиями и наиболее часто

определяют специфичность влияния веществ на реактивные системы. В большинстве случаев на начальных этапах фармакологической реакции между лекарственным средством и рецептором возникают *обратимые ионные связи*. Некоторые ЛС (например, алкилирующие соединения) образуют с биологическими субстратами прочные и *необратимые ковалентные связи* или же индуцируют формирование ковалентных связей внутри молекулы-мишени, действуя в качестве окислителей или восстановителей функциональных групп. Важное значение имеет образование координационных ковалентных связей, простой моделью которых считают стабильные хелатные комплексы (например, соединение унитиола с мышьяком).

Количественная характеристика реакции на однократное воздействие лекарственных средств определяется двумя параметрами: *соотношением числа занятых ЛС рецепторов к их общему количеству и временем диссоциации комплекса ЛС со специфическим рецептором*. Силу фармакологического ответа можно прогнозировать по кинетическому уравнению Михаэлиса-Ментен, согласно которому эффект пропорционален количеству рецепторов, взаимодействующих с ЛС, и характеру протекающих конформационных изменений. Правомерность этой теории четко демонстрируется при проведении заместительной терапии: инсулинотерапии при сахарном диабете, назначении препаратов железа при железодефицитной анемии и т.д. Для некоторых препаратов увеличение дозы не вызывает нарастания выраженности дальнейшего эффекта, так как все молекулы мишени уже вовлечены во взаимодействие. Этим можно объяснить, например, тот факт, что увеличение дозы некоторых органических нитратов после наступления их основного фармакологического эффекта не приводит к его нарастанию, но побочное действие может развиваться.

Вполне естественно, что многообразие механизмов действия лекарственных средств невозможно представить в виде нескольких процессов. Эффективен только многофакторный анализ, учитывающий состояние системы в целом, локализацию молекул-мишеней, с которыми взаимодействуют ЛС, и их свойства. Сложность оценки взаимодействия заключается также и в том, что определенная молекула-мишень взаимодействует с несколькими

ЛС, а последние в свою очередь – с различными функциональными молекулами-мишенями.

Характер и сила взаимодействия ЛС и молекулы-мишени проявляется **фармакологическим ответом**, который наиболее часто обусловлен прямым действием препарата, реже — изменением функциональных характеристик сопряженной системы и только в единичных случаях может быть рефлекторным.

Основное действие ЛС – *эффект лекарственного вещества*, используемый в лечебных целях у данного пациента. Другие фармакологические эффекты рассматриваемого ЛС второстепенные. В тех случаях, когда они вызывают функциональное нарушение, их рассматривают как побочные действия. Один и тот же эффект в одном случае считают основным, а в другом — второстепенным. Например, основной эффект атропина сульфата при брадикардии — увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), а при язвенной болезни желудка — снижение секреции пищеварительных желез.

Оказываемое ЛС действие проявляется системно (генерализованно) или местно (локально). **Локальные эффекты** наблюдаются, например, при назначении мазей, присыпок. В большинстве случаев при проникновении ЛС в биологические жидкости организма проявляется его **системное действие**. Способность многих лекарственных средств при монотерапии воздействовать на различные уровни регуляции и процессы клеточного метаболизма одновременно в нескольких функциональных системах или органах объясняет *полиморфизм (плейотропность) их фармакологического эффекта*. С другой стороны, многообразие мишеней воздействия на всех уровнях регуляции позволяет объяснить одинаковый фармакологический эффект лекарственных средств, имеющих различный механизм действия, например гипотензивное действие диуретиков, бета-адреноблокаторов и вазодилататоров.

Сродство вещества к рецептору, приводящее к образованию с ним комплекса обозначают термином "**аффинитет**". Благодаря хаотическому движению молекул лекарственных средств оказывается вблизи определенного участка рецептора и при высоком аффинитете вызывает эффект даже при низкой концентрации. При увеличении концентрации молекулы вступают в реакцию с активными центрами других рецепторов, к которым

лекарственных средств имеет меньший аффинитет — возрастает количество фармакологических эффектов, исчезает избирательность (селективность) действия. Например, β -адреноблокаторы в небольших дозах блокируют только β_1 -адренорецепторы, однако при увеличении дозы действуют на все β -адренорецепторы.

В связи с этим при увеличении дозы наряду с некоторым усилением клинического эффекта лекарственных средств, всегда значительно возрастают частота и количество **побочных (нежелательных) реакций**. При прогнозировании и оценке эффективности действия лекарственных средств необходимо учитывать состояние молекул-мишеней как основной, так и сопряженной систем. Нередко преобладание нежелательных (побочных) реакций над клиническим эффектом обусловлено нарушением физиологического баланса вследствие индивидуальных различий или характера заболевания. Более того, сами ЛС могут изменять количество активных молекул-мишеней, влияя на скорость их синтеза или разрушения или индуцируя различные модификации мишеней под действием внутриклеточных факторов, что приводит к изменениям аффинитета и определяет одну из форм лекарственного взаимодействия. Способность лекарственных средств в результате связывания с рецептором вызывать реакцию, соответствующую функциональной значимости этого рецептора, обозначают термином "**внутренняя активность**". Лекарственные средства, обладающие аффинитетом к рецептору и дополнительно внутренней активностью, известны как **агонисты рецептора**. Лекарственные средства, обладающие аффинитетом к рецептору и препятствующие взаимодействию с рецептором эндогенных и экзогенных агонистов, известны как **антагонисты рецептора**. Лекарственные средства, сочетающие свойства агониста и антагониста, обозначают термином "**частичные (парциальные) агонисты**". В тех случаях, когда превалирует блокирующий эффект лекарственных средств, применяют термин "**антагонист с собственной активностью**".

По фармакологическим эффектам все лекарственные средства можно подразделить на оказывающие **специфическое** и **неспецифическое** действие. Препараты, оказывающие неспецифическое действие, вызывают широкий спектр

фармакологических эффектов, влияя на различные биохимические системы. К этой группе лекарственных средств относят в первую очередь витамины, глюкозу, аминокислоты, микроэлементы, растительные адаптогены (например, препараты женьшеня, элеутерококка). Эти препараты имеют широкие показания к применению в связи с отсутствием четких границ, определяющих их основной фармакологический эффект. Если лекарственные средства влияют как агонист или антагонист на рецепторный аппарат определенных систем, его действие рассматривается как специфическое. К этой группе лекарственных средств относят антагонисты и агонисты α - и β -адренорецепторов, м- и н-холинорецепторов и т.д. Влияние данных препаратов на рецепторы проявляется независимо от тканевого расположения последних. Поэтому, несмотря на специфичность действия этих средств, фармакологическое действие будет разнообразным. Так, ацетилхолин вызывает сокращение гладких мышц бронхов, ЖКТ, увеличивает секрецию слюнных желез, атропин оказывает противоположное действие. Широкий спектр фармакологических эффектов вызывают, например, стимуляторы и блокаторы α - или β -адренорецепторов, расположенных в различных органах и регулирующих многочисленные функции. **Избирательность (селективность) действия** проявляется в том случае, если лекарственные средства изменяют активность одного из компонентов системы. Например, пропранолол блокирует все β -адренорецепторы. Атенолол — селективный антагонист β -адренорецепторов, так как блокирует только β -адренорецепторы сердца и не влияет в небольших дозах на β_2 -адренорецепторы бронхов. Сальбутамол — специфический агонист β_2 -адренорецепторов, влияет на β_2 -адренорецепторы бронхов и лишь незначительно на β -адренорецепторы сердца. Избирательность препарата обусловлена способностью накапливаться в эффекторной ткани и/или сродством к молекуле-мишени.

Фармакологический эффект наступает быстрее и более выражен, если большая часть рецепторов взаимодействует с ЛС. Это происходит только при высоком аффинитете ЛС, молекула которого может иметь структуру, сходную с естественным *агонистом*. Активность агониста в большинстве случаев пропорциональна скорости образования и диссоциации комплекса с

рецептором. При повторном введении лекарственных средств достаточно часто возникает ситуация, когда не все рецепторы освободились от предыдущей дозы или произошло истощение количества медиатора, поэтому повторный эффект бывает слабее первого. Подобное состояние обозначают термином "**тахифилаксия**".

Таким образом, при введении лекарственных средств возможны следующие реакции: ожидаемая фармакологическая реакция, гиперреактивность (повышенная чувствительность организма к вводимому ЛС), толерантность (снижение чувствительности к применяемому ЛС), идиосинкразия (индивидуальная повышенная чувствительность к данному ЛС), тахифилаксия (быстро развившаяся толерантность).

После введения препарата выделяют *латентный период действия, период максимального действия, период удержания эффекта и период последействия*. Длительность латентного периода лекарственных средств определяет его выбор, особенно при неотложных ситуациях; в одних случаях латентный период равен секундам (сублингвальная форма нитроглицерина), в других – дням и неделям (верошпирон, кризанол). Длительность латентного периода в одних случаях обусловлена постоянным накоплением препарата (например, резохина, делагила) в месте его воздействия, в других зависит от опосредованного (косвенного, непрямого) действия (например, гипотензивный эффект β -адреноблокаторов). Период удержания эффекта – объективный фактор, определяющий кратность назначения и длительность приема лекарственных средств.

Быстрота наступления эффекта, его сила и продолжительность зависят от нескольких факторов. Имеют значение скорость введения и количество ЛС, вступившего во взаимодействие с рецептором. Например, внутривенное струйное введение 40 мг фуросемида вызывает более быстрый и выраженный диуретический эффект, чем введение 20 мг также в/в или прием 40 мг внутрь. Важную роль играют состояние функциональных систем, скорость и последовательность включения звеньев реакций, определяющих желаемый эффект. При сохранной функциональной системе время наступления фармакологического ответа на адекватное воздействие на нее будет количественно и качественно постоянным. При чрезмерном или недостаточном воздействии

возможно развитие побочных действий; подобная же реакция может отмечаться при органических изменениях в системе. Так, при сильном болевом синдроме, сопровождающемся снижением АД, нарушаются как всасывание лекарственных средств, принимаемых внутрь, так и реакции функциональных систем. Функциональное состояние основных систем зависит и от возраста пациента. Не меньшее значение имеет взаимодействие применяемых лекарственных средств. В одних случаях происходит усиление эффекта, в других – ослабление. Например, глюкокортикоиды восстанавливают чувствительность α - и β -адренорецепторов к их агонистам. Циметидин замедляет биотрансформацию в печени теофиллина, анаприлина и других лекарственных средств, повышает их концентрацию в крови и усиливает клинический эффект. Фенобарбитал оказывает противоположное действие. Важно также, что некоторые ЛС эффективны лишь при наличии патологических изменений, например ненаркотические анальгетики снижают только повышенную температуру тела, антидепрессанты оказывают специфическое действие лишь при депрессии и т.д.

3. ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ФАРМАКОКИНЕТИКОЙ И ФАРМАКОДИНАМИКОЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Фармакологический эффект зависит от дозы ЛС. Чем выше доза ЛС, тем более выраженный (до определенного предела) эффект регистрируют. Однако эта связь – не всегда прямая и однозначная, поскольку непосредственное воздействие на чувствительные к ЛС рецепторы оказывает только связавшееся с ним ограниченное количество вещества. Это объясняет наличие тесной взаимосвязи между фармакодинамикой ЛС и их фармакокинетикой.

При внутривенном введении, фаза всасывания отсутствует, и, следовательно, величину первичного эффекта определяет концентрация препарата в области чувствительных к нему рецепторов. Если рецепторы локализованы в органах, интенсивно снабжаемых кровью, то поступление ЛС к месту его действия происходит достаточно быстро. При этом содержание ЛС в месте предполагаемого воздействия пропорционально его концентрации в

плазме крови. Однако многие вещества медленно достигают органов (где производят необходимый эффект), поэтому концентрация ЛС в месте его действия и в плазме крови в начале и середине фазы распределения существенно различается. Постепенно это соотношение изменяется, а к концу фазы распределения определяют равновесие концентраций ЛС в плазме крови и в соответствующем органе. Считают, что в этот период содержание препарата в плазме крови действительно отражает его фармакологический эффект.

Содержание ЛС в организме зависит не только от дозы, его определяют процессы всасывания и распределения, биологической трансформации и выведения. Цепочка включения биологических реакций характеризует *фармакодинамические этапы взаимодействия вещества и организма*. При этом при повышении концентрации, ЛС может производить не только требуемый эффект на определенный орган, но и действовать на другие молекулы-мишени, вызывая развитие нежелательных лекарственных реакций. Примеры фармакодинамических эффектов ЛС, наблюдаемых при приеме различных концентраций ЛС приведены в таблице 1.

Таблица 1.

**Фармакодинамические эффекты различных доз
некоторых лекарственных средств**

Лекарственное средство	Фармакодинамические эффекты, регистрируемые при использовании терапевтических доз ЛС	Фармакодинамические эффекты, наблюдаемые при использовании высоких доз (выше верхней границы терапевтического диапазона) ЛС
Астемизол Терфенадин	Антиаллергическое действие за счет блокады H_1 -гистаминовых рецепторов	Проаритмогенное действие в результате блокады калиевых каналов проводящей системы сердца
Цизаприд	Прокинетическое действие	Проаритмогенное действие вследствие

		блокады калиевых каналов проводящей системы сердца
Церивастатин	Гиполипидемическое действие вследствие блокады ГМК-К ₀ A-редуктазы в печени	Рабдомиолиз за счет угнетения синтеза убихинона в поперечно-полосатой мускулатуре

Такие лекарства исключены FDA из регистрационного списка вследствие высокой вероятности развития опасных для жизни нежелательных лекарственных реакций.

Полагают, что начало действия ЛС совпадает с моментом достижения такой его концентрации, при которой наблюдают величину максимального эффекта, равную 50% (ЕД₅₀). Интервал концентраций лекарственного вещества от минимальной терапевтической дозы до такого количества препарата, при котором отмечают появление первых признаков положительного действия, называют *терапевтическим диапазоном* (коридор безопасности или терапевтическое окно). Отношение величин верхней и нижней границ терапевтического диапазона представляет терапевтическую *широту* ЛС, *средним* терапевтическим *уровнем* можно считать середину терапевтического диапазона. Чем шире терапевтический диапазон, тем реже отмечают развитие побочных эффектов ЛС и тем большую возможность изменения дозы препарата имеет врач (например, при назначении фуросемида или бензилпенициллина).

Терапевтический индекс – показатель, равный отношению средней летальной и средней терапевтической дозы (LD₅₀/ED₅₀). Чем больше величина терапевтического индекса, тем безопаснее ЛС.

После однократного приема препарата регистрируют постепенное увеличение концентрации ЛС в плазме крови. После достижения максимального значения, отмечают снижение концентрации лекарственного вещества в крови. Выраженный терапевтический эффект возникает только при установлении концентрации ЛС в плазме крови в пределах терапевтического диапазона. Эффект сохраняется до тех пор, пока кривая, отражающая зависимость концентрации ЛС от времени, не опустится ниже минимального терапевтического значения. Таким

образом, чем дольше концентрацию лекарственного вещества поддерживают в пределах терапевтического диапазона, тем продолжительнее будет *фармакологический эффект*. Простейший способ продления фармакологического действия препарата – увеличение дозы лекарственного вещества (в пределах регламентированных инструкцией колебаний). Однако возможности этого способа ограничены: при использовании дозы ЛС, превышающей значение верхней границы терапевтического диапазона, нередко отмечают возникновение побочных эффектов. Следовательно, величину первичного эффекта определяет концентрация ЛС в области чувствительных к нему рецепторов и их состояние. Если рецепторы распложены в органах, интенсивно перфузируемых кровью, а обмен ЛС между органом и кровью происходит достаточно быстро, то, концентрация препарата в области рецепторов будет пропорциональна его концентрации в плазме крови. При этом величина фармакологического эффекта также пропорциональна концентрации ЛС в плазме крови. В свою очередь, концентрация ЛС в плазме крови, как правило, зависит от введенной дозы.

В некоторых случаях наблюдают значительные индивидуальные различия чувствительности к ЛС, причем средние значения границ терапевтического диапазона не имеют большого значения для индивидуализации терапии. К таким ЛС относят многие β -адреноблокаторы.

Образование активных метаболитов – еще один фактор, нередко осложняющий выбор дозы для установления терапевтического диапазона. В данном случае необходимо определить концентрацию в плазме крови не только лекарственных веществ, но также и метаболитов. Однако эффекты метаболитов нередко отличаются от действия исходного ЛС; это осложняет процедуру анализа границ терапевтического диапазона.

Знание границ терапевтического диапазона и фармакокинетических параметров ЛС позволяют рассчитать режим его дозирования, обеспечивающий поддержание средней концентрации препарата в необходимых пределах. Например, нередко у пациента регистрируют значительное снижение клиренса (по сравнению с его средним значением в популяции) ЛС. Такому больному назначают пропорционально более низкую

поддерживающую дозу препарата (для предотвращения развития побочных эффектов).

В то же время при укорочении периода полувыведения ЛС следует обеспечить более частый прием препарата, в противном случае лечение может быть неэффективным.

При многократном применении ЛС через 5-7 периодов полувыведения регистрируют *стационарную концентрацию вещества*. Контроль стационарной концентрации у конкретного пациента называют **терапевтическим лекарственным мониторингом**. При значительном отклонении данного показателя от терапевтического уровня производят индивидуальную коррекцию дозы ЛС. Цель проведения терапевтического лекарственного мониторинга – повышение эффективности и безопасности применения ЛС.

Причины выполнения терапевтического лекарственного мониторинга. Выделяют следующие причины выполнения терапевтического лекарственного мониторинга:

- узкая терапевтическая широта ЛС;
- невозможность достижения терапевтического эффекта при использовании известных схем дозирования препаратов;
- эффективность и безопасность лекарственного вещества сложно оценить с помощью клинических методов;
- уровень ЛС в плазме крови достоверно коррелирует с эффектами препарата;
- концентрация препарата в плазме крови свидетельствует о повышении вероятности возникновения нежелательных лекарственных реакций;
- при наличии индивидуальных особенностей пациента или патологии наблюдают изменение фармакокинетики ЛС, снижение эффективности лечения, а также повышение риска развития нежелательных лекарственных реакций;
- необходимость длительного применения лекарства. Использование аминогликозидов при почечной недостаточности или назначение новокаинамида (как препарата с узким терапевтическим диапазоном).

Если в процессе лечения необходимо использовать **пролекарства**, то терапевтический лекарственный мониторинг не выполняют (как правило, фармакологические эффекты пролекарств

не зависят от их концентрации). Например, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы трансформируются в активную форму путем внутриклеточного фосфорилирования. Внутриклеточная концентрация активной формы вещества напрямую влияет на фармакодинамику препарата, но техническая возможность мониторинга в массовом порядке в настоящий момент невозможна.

Материалом для терапевтического лекарственного мониторинга обычно служит цельная кровь или ее плазма. Если получение крови затруднено, то для определения несвязанной фракции препарата используют слюну. На результаты исследований, несомненно, влияет время получения материала, в том числе интервалы между точками забора. При анализе важно установить взаимоотношение между эффектами препарата и его концентрацией в плазме крови. Уровень C_{\min} некоторых препаратов измеряют по точкам в конце интервала дозирования (противоэпилептические средства), для антибиотиков определяют пиковые значения и время их нахождения в области, расположенной выше минимальной ингибирующей концентрации.

Правильное время забора образцов – очень важный практический пункт терапевтического лекарственного мониторинга, так как неверный расчет приводит к возникновению ошибок в анализе и снижению эффективности данного метода. При длительном лечении образцы крови получают с момента достижения равновесной концентрации препарата, то есть по прошествии примерно четырех периодов полувыведения. В общем, минимальную концентрацию (trough) измеряют в образце, полученном за полчаса до введения следующей поддерживающей дозы.

Конечная цель терапевтического лекарственного мониторинга – создание минимальной эффективной концентрации препарата в крови путем подбора дозы. Очень трудно правильно скорректировать дозу лекарственного вещества без терапевтического лекарственного мониторинга, особенно при проведении длительной терапии с использованием, например, иммуносупрессантов (или при лечении больных, которым постоянно производят гемодиализ).

«Слепой» подбор препарата (с узким терапевтическим диапазоном) повышает вероятность возникновения нежелательных

лекарственных реакций (в особенности у больных с нарушением функций печени и почек) и делает терапевтический лекарственный мониторинг незаменимой для подбора адекватного режима дозирования процедурой.

Правильное применение терапевтического лекарственного мониторинга представляет не просто механическое измерение концентрации ЛС. Терапевтический лекарственный мониторинг подразумевает проведение динамического наблюдения, начиная с введения первой дозы препарата, а также оценку результатов исследований (с учетом конкретного заболевания), индивидуальных особенностей и сопутствующей терапии. При интерпретации данных необходимо принимать во внимание соотношение времени забора образцов и дозы препарата, достижение равновесной концентрации и наблюдаемые на фоне лечения клинические эффекты. По результатам терапевтического лекарственного мониторинга проводят подбор дозы, позволяющей получить оптимальное соотношение эффективности и безопасности.

Пациенту с нарушениями функций почек необходимо назначать только полностью (или, в крайнем случае, большей частью) выводящиеся с мочой в неизменном виде лекарства. Применение других препаратов (даже в терапевтической дозе) может привести к накоплению лекарственных веществ в организме и развитию токсических реакций. Поэтому при снижении креатининового клиренса необходимо уменьшить дозу ЛС, чтобы равновесные концентрации применяемого препарата в крови больного, страдающего почечной недостаточностью и в крови пациента с нормальной функцией почек, выровнялись. Режим дозирования ЛС при снижении клиренса креатинина разработан практически для всех препаратов и указан в соответствующих справочниках и инструкциях к применению.

При заболеваниях печени корректируют дозы ЛС, биотрансформирующихся в печени. Необходимо учитывать, что изменение клиренса ЛС при циррозе или гепатите может уменьшаться или увеличиваться. Однако степень изменений невозможно рассчитать или предсказать по результатам обычных измерений функций печени. При значительном снижении печеночного кровотока всегда отмечают уменьшение клиренса ЛС в 2-5 раз. Поэтому косвенное определение печеночного кровотока

позволяет предположить возможный характер изменения клиренса ЛС. Оценка клинической реакции и определение концентрации лекарственного препарата в плазме крови наиболее достоверный метод оценки степени изменений печени.

При остром и хроническом нарушении кровообращения обнаруживают снижение перфузии кровью тканей, уменьшение кровотока в печени и почках, приводящее к снижению клиренса ЛС и накоплению их в организме. При заболеваниях печени нередко регистрируют изменение соотношения венозного и артериального обмена (венозный обмен более интенсивный). Учитывая данный факт, концентрация ЛС в артериальной крови, определяемая в первые дни применения, невысока. С течением времени отмечают постепенное повышение уровня ЛС (при этом нередко развиваются токсические реакции). При изучении рецепторов обнаружили степень изменения их функционального состояния в условиях гипоксии, а также невозможность прогнозирования развивающихся фармакологических эффектов препаратов.

Особое внимание необходимо уделить вопросу фармакотерапии болевых синдромов. При боли наблюдают уменьшение адсорбции веществ и объема венозной крови во внутренних органах; поступление в системное кровообращение ЛС, применяемых внутрь, также снижено, а следовательно, фармакологический ответ может отсутствовать.

При заболеваниях, связанных с развитием гипоальбуминемии при поражении печени и почек, регистрируют снижение связывания ЛС (особенно кислых и нейтральных) и повышение концентрации свободной их фракции. При этом возрастает вероятность возникновения токсических реакций. Для предотвращения развития побочных эффектов дозу ЛС, связывающихся с белком в плазме крови более чем на 85%, уменьшают.

Индивидуальные и средние границы терапевтического диапазона некоторых ЛС сравнительно мало отличаются друг от друга. Это позволяет назначать дозы препаратов в соответствии со значениями средних границ (для индивидуализации терапии).

Определение границ терапевтического диапазона ЛС и оценка средних значений фармакокинетических параметров на стадии разработки препаратов позволяют рассчитать режим дозирования, обеспечивающий поддержание средней концентрации ЛС в

пределах значений терапевтического диапазона. Проблему индивидуализации терапии сводят к расчету режима дозирования в соответствии со значениями фармакокинетических параметров ЛС у конкретных больных.

Таким образом, основная задача фармакокинетики и фармакодинамики заключается в составлении обоснованных рекомендаций в отношении режимов назначения ЛС, величины поддерживающих доз и периодичности приема. Данные рекомендации, как правило, обеспечивают быстрое достижение и длительное поддержание концентрации ЛС в пределах терапевтического диапазона.

4. РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА

Роль наследственности в формировании индивидуального ответа на воздействие лекарственных средств была известна давно, однако понимание механизмов влияния генетических факторов на эффективность и безопасность фармакотерапии стало возможным только при развитии методов молекулярной биологии и реализации международной программы «Геном человека». Фармакокинетические и фармакодинамические процессы, протекающие с участием различных белков организма человека (ферментов, ионных каналов, молекул-переносчиков, рецепторов), находятся под генетическим контролем. Различные наследуемые изменения (мутации и/или полиморфные варианты) в генах, кодирующих эти белки, могут приводить к изменению фармакокинетики и фармакодинамики лекарства, в результате чего изменяется **фармакологический ответ**. Такие изменения в нуклеотидной последовательности ДНК могут, передаваясь из поколения в поколение, распространяться в популяции. Явление, когда в популяции существуют различные аллельные варианты одного и того же гена, носит название **генетического полиморфизма**. Множественные аллели генов называют **полиморфными маркерами**. Когда удается найти закономерность между определенным аллельным вариантом и каким-либо фенотипическим признаком, говорят об ассоциации полиморфного маркера с данным явлением. Полиморфизм соответствующих генов может быть причиной различий в фармакологическом ответе на

лекарственные средства. С момента разработки метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) стало возможным выявлять и диагностировать такие маркеры у пациентов (*генотипирование*). Методы генотипирования позволяют прогнозировать фармакологический ответ на лекарства, а значит, повысить эффективность и безопасность назначения ЛС, поскольку выявление соответствующего аллельного варианта у больного требует коррекции лечения (дозы, кратности введения, пути введения, замены препарата). Этот подход лежит в основе *персонализированной медицины*.

Изучение генов, определяющих фармакокинетику и фармакодинамику ЛС, широко внедряют в клиническую практику во всех развитых странах. В последние годы активное развитие получили **генетические микрочипы** (microarray-technology), позволяющие выявлять одновременно целые серии мутантных аллелей, ответственные за изменение фармакологического ответа. Некоторые полиморфные маркеры, связанные с изменением фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, часто ассоциируются также с некоторыми заболеваниями (онкопатологией, болезнями Альцгеймера, Паркинсона, атеросклерозом), следовательно, фармакогенетические исследования способствуют более полному пониманию этиологии и патогенеза этих заболеваний.

Генетически детерминированные изменения фармакологического ответа с клинических позиций можно классифицировать следующим образом:

1. **Приводящие к серьезным НЛР** (например, к дефициту глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы). При этом назначение некоторых препаратов противопоказано.

2. **Приводящие к НЛР, не относящимся к серьезным** (например, к носительству «медленных» аллельных вариантов гена *CYP2D6*, приводящему к фенотипу «медленного метаболизатора»). В подобных случаях требуется назначение ЛС в низкой дозе

3. **Неэффективность ЛС** или **низкая эффективность** (например, дупликация функциональных аллелей гена *CYP2D6*, приводящая к фенотипу «быстрого метаболизатора»). Для лиц с подобными генотипами назначают ЛС в высокой дозе.

4.1. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Все этапы фармакокинетики ЛС, такие как, всасывание, распределение, биотрансформация и выведение, находятся под контролем соответствующих генов, кодирующих *транспортёры ЛС* и *ферменты их биотрансформации*.

Генетический полиморфизм характерен как для генов, кодирующих белки транспортёры лекарственных средств (гликопротеин-Р, транспортёры органических анионов и катионов), ферменты I фазы биотрансформации (изоферменты цитохрома Р-450, дигидропиримидин дигидрогеназа, бутирилхолинэстераза, параоксоназа) и II фазы метаболизма (N-ацетилтрансфераза, тиопурин S-метилтрансфераза, эпоксид гидролаза). Генетический полиморфизм может приводить к синтезу ферментов с измененной активностью, что может становиться причиной изменения скорости всасывания, биотрансформации и и/или выведения (замедление или ускорение) ЛС. Генетически детерминированные межиндивидуальные различия в скорости биотрансформации ЛС, которую можно оценить по отношению концентрации ЛС-субстрата к концентрации его метаболита в плазме крови или в моче (метаболическое отношение), позволяют выделить группы индивидуумов, различающихся по активности того или иного фермента биотрансформации.

Лица принимающие ЛС являются *метаболизаторами*. В зависимости от активности ферментов биотрансформации выделяются следующие группы:

1. «**Экстенсивные**» метаболизаторы (extensive metabolism, EM) – лица с «нормальной» скоростью биотрансформации определенных ЛС, как правило, гомозиготы по «диному» аллелю гена соответствующего фермента. К «экстенсивным» метаболизаторам относятся большинство населения.

2. «**Медленные**» метаболизаторы (poor metabolism, PM) – лица со сниженной скоростью биотрансформации определенных ЛС, как правило, гомозиготы или гетерозиготы по «медленному» аллелю гена соответствующего фермента. Иногда выделяют и «**промежуточные**» метаболизаторы (intermedium metabolism, IM), к которым относят гетерозигот по «медленному» аллелю (при аутосомно-рецессивном типе наследования). У этих индивидуумов происходит синтез «дефектного» фермента или вообще отсутствует

синтез фермента биотрансформации, результатом чего становится снижение ферментативной активности или даже ее отсутствие. У этой категории лиц регистрируют высокие значения отношения концентрации ЛС к концентрации его метаболита. При этом у медленных метаболизаторов препарат накапливается в организме в высоких концентрациях, что приводит к появлению выраженных НЛР (нежелательных лекарственных реакций), вплоть до интоксикации. Из-за этого для медленных метаболизаторов необходимо тщательно подбирать дозы ЛС: доза должна быть меньшей, чем для экстенсивных метаболизаторов, чаще всего минимальной или даже меньше.

3. «Сверхактивные» или «быстрые» метаболизаторы (*ultraextensive metabolism, UM*) – лица с повышенной скоростью биотрансформации определенных ЛС, как правило, гомозиготы (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозиготы (при аутосомно-доминантном типе наследования) по «быстрому» аллелю гена соответствующего фермента или, что встречается чаще, несущие копии функциональных аллелей. У этой категории лиц регистрируют низкие значения отношения концентрации ЛС к концентрации его метаболита. Следствием этого становится недостаточная для достижения терапевтического эффекта концентрация ЛС в крови. Для «сверхактивных» метаболизаторов доза ЛС должна быть выше, чем для активных метаболизаторов, обычно это максимально допустимая доза ЛС.

В настоящее время, активно изучается клиническое значение полиморфизма генов, кодирующих ферменты биотрансформации, в частности изоферментов цитохрома P-450 (*CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19*) и ферментов II фазы биотрансформации (N-цетилтрансферазы, УДФ-глюкуронилтрансферазы, тиопуринометилтрансферазы, глутатион SH-S-трансферазы и т.д.). В последние годы начато изучение влияния на фармакокинетику ЛС полиморфизма генов, кодирующих транспортеры ЛС: транспортеры органических анионов (*OATP-C, OAT-1, OAT-3*), транспортеры органических катионов (*OCT-1*) и гликопротеин-P (*MDR1*). Носительство функционально измененных в результате однонуклеотидных замен аллелей генов, кодирующих ферменты биотрансформации и транспортеры, может приводить к изменению концентраций липофильных и гидрофильных ЛС, а, следовательно,

и к изменению фармакологического ответа у пациентов. Клиническое значение аллельных вариантов генов, кодирующих ферменты биотрансформации и транспортеры, для проведения эффективной и безопасной фармакотерапии во многом зависит от особенностей фармакокинетики липофильных и гидрофильных ЛС.

Наибольшее клиническое значение имеет генетический полиморфизм генов *CYP2D6* (ассоциирован с НЛР при приеме нейрорептиков, антидепрессантов, БАБ), *CYP2C9* (ассоциирован с НЛР при приеме антикоагулянтов непрямого действия), *CYP2C19* (ассоциирован с НЛР при приеме антидепрессантов), гликопротеина-Р (ассоциирован с неэффективностью антидепрессантов, противосудорожных ЛС, иммуносупрессоров). Примеры ассоциации между носительством аллельных вариантов генов, кодирующих вовлеченные в фармакокинетику лекарств белки и неблагоприятными фармакологическими ответами представлены в таблице 2.

Ассоциация носительства аллельных вариантов генов, кодирующих вовлеченные в фармакокинетику лекарств белки, с неблагоприятным фармакологическим ответом

Ген	Аллельные варианты	Изменение активности фермента	Лекарственные средства	Изменение фармакологического ответа
<i>Ферменты I фазы биотрансформации лекарственных средств</i>				
<i>CYP2D6</i>	«Медленные» аллельные варианты: CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, CYP2D6*6, CYP2D6*7, CYP2D6*8, CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*41	Снижение активности изофермента цитохрома P-450 2D6 (CYP2D6)	Метопролол	Бронхоспазм, гипотония, брадикардия, AV-блокада, асистолия
			Флекаинид	Желудочковые тахикардии
			Пропафенон	Нейротоксичность, бронхоспазм
			Фенформин	Молочнокислый ацидоз
			Пропафенон	Нейротоксичность
			Нортриптилин и другие трициклические антидепрессанты	Гипотония, агитация, сонливость
			Галоперидол	Экстрапирамидные расстройства
			Дексфенфлу-	Тошнота, рвота, головная

			рамин	боль
			Симвастатин	Повышение уровня трансаминаз, миалгии
			Пергекселина малеат	Гепатотоксичность
			Прокаинамид	Снижение риска развития волчаночно-подобного синдрома
			Трамадол	Недостаточное анальгетическое действие
			Кодеин	Недостаточное анальгетическое действие
<i>CYP2D6</i>	Копии функциональных аллелей CYP2D6*1, CYP2D6*2	Повышение активности изофермента цитохрома P-450 2D6 (CYP2D6)	Миртазапин серотонина	Гипотония
			Трициклические антидепрессанты	Отсутствие антидепрессивного действия
			Антидепрессанты из группы ингибиторов обратного захвата	Отсутствие антидепрессивного действия
			Симвастатин	Отсутствие гиполлипидемического действия

			Ондансетрон	Отсутствие протворвотного действия
<i>CYP2C9</i>	«Медленные» аллельные варианты: CYP2C9*2, CYP2C9*3	Снижение активности изофермента цитохрома P-450 2C9 (CYP2C9)	Непрямые антикоагулянты	Кровотечения
			НПВС	Желудочно-кишечные кровотечения
			Пероральные гипогликемические ЛС	Гипогликемия
			Лозартан	Ослабление гипотензивного действия
			Ирбесартан	Усиление гипотензивного действия
			Торсемид	Увеличение экскреции калия, натрий, хлора. Угнетение экскреции мочевой кислоты
			<i>CYP2C19</i>	«Медленные» аллельные варианты:

	CYP2C19*2, CYP2C19*3			
<i>Ферменты II фазы биотрансформации лекарственных средств</i>				
<i>UGT1A1</i>	«Медленные» аллельные варианты: UGT1A1*1B, UGT1A1*28, UGT1A1*60	Снижение активности изофермента глюкуронилтрансферазы 1A1 (UGT1A1)	Иринотекан	Гипербилирубинемия, диспепсия
<i>NAT2</i>	«Медленные» аллельные варианты: NAT2*5, NAT2*6, NAT2*7, NAT2*14 и др. (всего более 20)	Снижение активности ацетилтрансферазы 2 (NAT2)	Изониазид	Полиневриты
			Сульфасалазин	Диспепсия
			Гидралазин	Волчаночноподобный синдром
			Прокаинамид	Волчаночноподобный синдром
<i>Белки транспортеры лекарственных средств</i>				
<i>MDR1</i>	C3435T, G2677T, G2677A, C1236T	Снижение активности гликопротеина-P	Дигоксин	Гликозидная интоксикация
			Лоперамид	Миоз (сужение зрачка)
			Нортриптилин	Гипотония
			Циклоспорин	Нефротоксичность, нейротоксичность

			Ингибиторы протонного насоса	Усиление антисекреторного действия
			Анти-конвульсанты	Повышение эффективности терапии эпилепсии
			Аторвастатин	Усиление гиполипидемического действия
<i>OATP-C</i>	OATP-C*1b, OATP-C*15, T521C, G11127A	Снижение активности транспортера органических анионов C (OATP-C)	Правастатин, аторвастатин, симвастатин	Ослабление гиполипидемического действия

4.1.1. РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ ТРАНСПОРТЕРЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМ ОТВЕТЕ

Гликопротеин-Р. Гликопротеин-Р, являющийся продуктом гена *MDR1*, представляет собой АТФ-зависимый насос, локализованный на цитоплазматических мембранах различных клеток и осуществляющий выброс во внеклеточное пространство различных лекарственных средств. Механизм функционирования гликопротеина-Р представлен на рисунке 13.

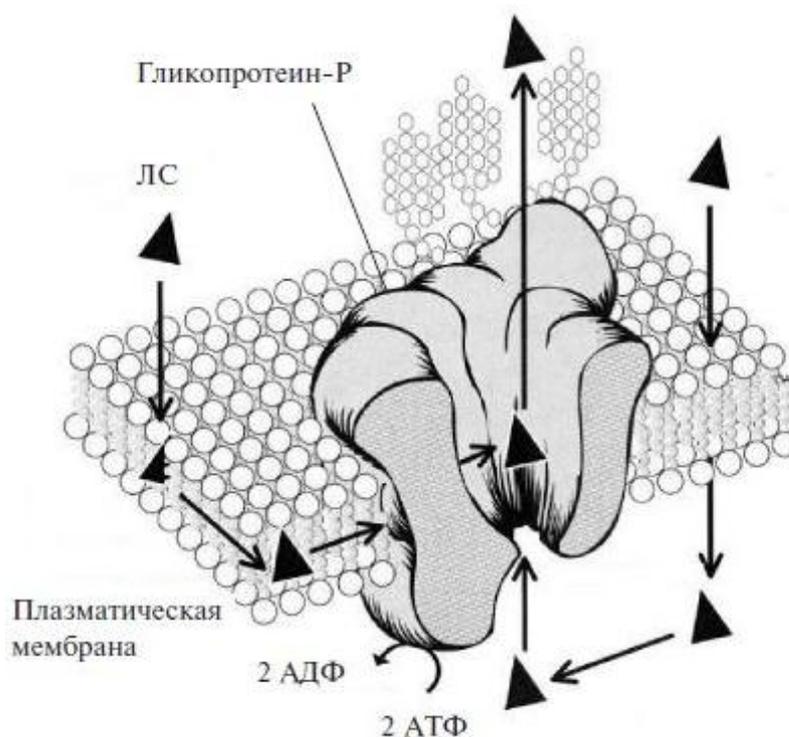


Рисунок 13. Механизм функционирования гликопротеина-Р (MDR1). ЛС – лекарственное средство, АТФ – аденозинтрифосфат, АДФ – аденозиндифосфат (Marzolini с соавт, 2004).

Гликопротеин-Р изначально изучался в опухолевых клетках как механизм резистентности опухолей к цитостатикам. Однако экспрессия гена гликопротеина-Р обнаружена и в нормальных тканях организма человека. Гликопротеин-Р обнаружен в энтероцитах, гепатоцитах, клетках проксимальных почечных канальцев, и эндотелиоцитах гистогематических барьеров

(гематоэнцефалического, гематоовариального, гематотестикулярного и гематоплацентарного). В кишечнике гликопротеин-Р выполняет роль своеобразного насоса, «выкачивающего» ЛС из клетки в просвет кишечника. Располагаясь в гепатоцитах, гликопротеин-Р способствует выведению ксенобиотиков в желчь. Гликопротеин-Р эпителия почечных канальцев участвует в активной секреции ксенобиотиков в мочу. Гликопротеин-Р эндотелиоцитов гистогематических барьеров препятствует проникновению ксенобиотиков в ЦНС, яичники, яички, через плаценту. Локализация гликопротеина-Р (MDR1) в организме человека представлена на рисунке 14.

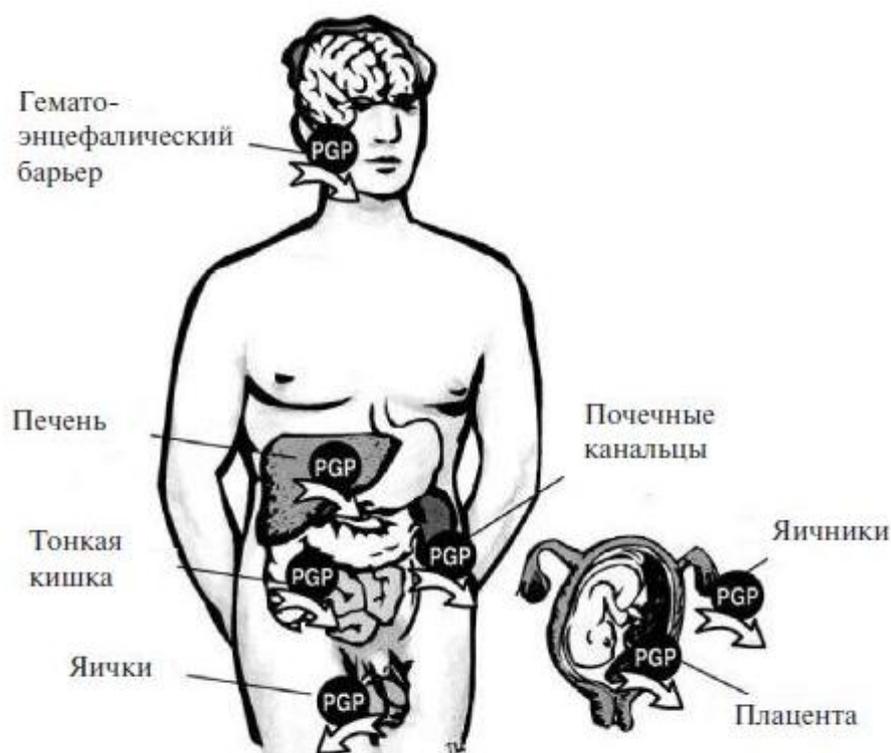


Рисунок 14. Локализация гликопротеина-Р (MDR1) в организме человека (Marzolini с соавт, 2004).

Таким образом, гликопротеин-Р является адаптационным механизмом, возникшим в процессе эволюции для защиты организма человека от ксенобиотиков: основной функцией гликопротеина-Р является препятствие всасыванию ксенобиотиков, а при их попадании в организм – скорейшее выведение [13].

Следует отметить, что содержание гликопротеина-P значительно различаются у мужчин и женщин. Согласно некоторым исследованиям экспрессия гена, кодирующего гликопротеин-P (MDR1) у мужчин в 2,4 раза превышает женщин. Ученные считают, что именно этот феномен лежит в основе половых различий в фармакокинетике ряда ЛС у мужчин и женщин.

Субстратами гликопротеина-P являются ряд широко применяемых ЛС: сердечные гликозиды, блокаторы медленных кальциевых каналов, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов, макролиды, некоторые цитостатики, противоретровирусные препараты и др. Многие ЛС-субстраты гликопротеина-P, одновременно являются субстратами CYP3A4.

Роль гликопротеина-P в фармакокинетике ЛС хорошо изучена на моделях животных в качестве которых использовали «накаутных» мышей линии CF-1 с дефицитом гликопротеина-P (mdr1). Фармакокинетика ЛС-субстратов гликопротеина-P (дигоксина, циклоспорина, винбластин) значительно изменена у «накаутных» мышей в виде более полного всасывания, угнетения выведения в желчь и мочу, повышения проникновения ЛС через гистогематические барьеры. Подобные же изменения фармакокинетики ЛС – субстратов гликопротеина-P наблюдаются в организме человека при их совместном применении с ЛС, являющимися его ингибиторами (верапамил, хинидин, кетоконазол, спиронолактон, карведилол и др.). При этом отмечается увеличение концентрации ЛС-субстратов гликопротеина-P (за счет более полного всасывания и замедления выведения), а, следовательно, увеличивается и риск развития НЛР. Например, хинидин повышает концентрацию дигоксина в плазме, увеличивая риск дигиталисной интоксикации именно за счет угнетения активности гликопротеина-P. Кроме того, есть данные, что ингибиторы гликопротеина-P способны повысить проницаемость гематоэнцефалического барьера для некоторых ЛС. Так, показано, что тот же хинидин способствует проникновению лоперамида (субстрат гликопротеина-P) в ЦНС, при этом лоперамид вызывает, не характерные для него «морфиноподобные» эффекты. У гликопротеина-P имеются и индукторы, повышающие его активность, при этом отмечается снижение концентрации ЛС-субстратов гликопротеина-P в плазме

крови (за счет угнетение всасывания и ускорения выведения), а, следовательно, и недостаточная эффективность ЛС.

Ген, кодирующий гликопротеин-Р (*MDR1*) обладает полиморфизмом. В настоящее время активно изучается клиническое значение 4 аллельных вариантов, представляющих собой однонуклеотидные замены (*singl nucleotide polimorphism*). Два из них (G2677T и G2677A в 21 экзоне) являются структурными полиморфизмами т.е. приводят к изменениям в аминокислотной последовательности. Полиморфизмы C1236T (в 12 экзоне) и C3435T (в 26 экзоне) локализованы в промоторной области гена *MDR1* и приводят к изменению его экспрессии.

Как показали исследования последних лет, наибольшее клиническое значение имеет аллельный вариант C3435T, представляющий собой замену в нуклеотидной последовательности в положение 3435 цитозина на тимин. Частота аллельного варианта C3435T значительно варьирует в различных этнических группах. В исследованиях *in vitro* было показано, что у индивидуумов с генотипом *TT* отмечается снижение экспрессии гена *MDR1* в 12-перстной кишке, в CD56+ лейкоцитах, в почках. Снижение экспрессии гена *MDR1* в кишечнике и почках должно приводить к снижению количества гликопротеина-Р в этих органах, и, следовательно, к более полному всасыванию и замедленному выведению ЛС-субстратов гликопротеина-Р. В результате, у индивидуумов с генотипом *TT* должны обнаруживаться высокие концентрации ЛС-субстратов гликопротеина-Р в плазме крови. Так в исследовании Hoffmeyer с соавт. снижение экспрессии гена *MDR1* у пациентов с генотипом *TT*, сопровождалось высокими уровнями дигоксина в плазме крови. Хотя существуют работы в которых авторы не обнаружили различий в экспрессии гена *MDR1* у лиц с генотипами *TT* и *CC* в тонкой кишке, костном мозге, плаценте, CD56+ лейкоцитах и CD34+ лейкоцитах. В то же время Nakamura с соавт., изучив экспрессию гена *MDR1* у 13 здоровых японцев, обнаружили, что экспрессия гена *MDR1* была не ниже, а выше у лиц с генотипом *TT*. Авторы предполагают, что различия во влиянии полиморфизма C3435T на экспрессию гена *MDR1* у лиц из различных этнических групп, можно объяснить дополнительным влиянием на экспрессию продуктов других генов. Противоречивые результаты исследований влияния полиморфизма C3435T на экспрессию гена *MDR1* в различных органах и тканях заставляют

активно продолжать работу в этом направлении. Распространенность аллельного варианта С3435Т широко варьирует в различных этнических группах.

Транспортеры органических анионов и катионов. Транспортеры органических анионов и катионов представляют собой трансмембранные белки, ответственные за перенос через мембрану эндогенных веществ и ксенобиотиков различной химической структуры, в том числе ЛС и их метаболитов, общее свойство которых *гидрофильность*. **Транспортеры органических анионов** формируют суперсемейство Na^+ -независимых транспортных систем, осуществляющих транспорт через мембрану ряда ЛС и их метаболитов. Они подразделяются на два семейства: *органических переносчиков анионов (ОАТ)* и *органических анион-транспортирующих полипептидов – (ОАТР)*. **Суперсемейство транспортеров органических катионов** представлено одним семейством – *органических переносчиков катионов (ОСТ)*.

ОАТ, ОАТР, ОСТ обнаруживают в печени, почках, головном мозге и кишечнике, что позволяет им играть важную роль во всасывании, распределении и, самое главное – в выведении ЛС. ОАТ и ОСТ играют наибольшую роль в активной секреции гидрофильных ЛС в проксимальных почечных канальцах в мочу, а ОАТР – в гепатоцитах в желчь. К субстратам транспортеров органических анионов и катионов относят ряд широко применяемых ЛС, включая β -лактамы антибиотики, диуретики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), противовирусные и противоопухолевые средства, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

В настоящее время наиболее хорошо изучено влияние генетического полиморфизма гена *ОАТР-С* на фармакокинетику и фармакодинамику статинов. Доказано, что носительство определенных аллельных вариантов гена, кодирующего полипептид С, транспортирующий органические анионы (*ОАТР-С* или *SLCO1B1*), приводит к его сниженной активности. Это проявляется увеличением периода полувыведения, площади под фармакокинетической кривой и снижением клиренса ряда статинов (питавастатинар, правастатина, розувастатина), перорального гипогликемического ЛС репаглинида, а также нового гиполипидемического ЛС эзетимиба и его активного метаболита. Помимо транспортеров органических анионов и катионов, во

всасывании, в распределении и выведении ЛС могут принимать участие и другие транспортеры.

4.1.2. РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ ФЕРМЕНТЫ I ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМ ОТВЕТЕ

Семейство цитохромов P450. Цитохром P-450, в литературе часто обозначаемый СYP, представляет группу ферментов, осуществляющих не только метаболизм ЛС и других ксенобиотиков, но и участвующих в синтезе глюкокортикоидных гормонов, желчных кислот, простаноидов (тромбоксана A₂, простаглицина I₂), холестерина. Филогенетические исследования показали, что цитохромы P-450 появились в живых организмах около 3,5 млрд лет назад. Цитохром P-450 является гемопротеином (содержит гем). Название цитохрома P-450 связано с особыми свойствами этого гемопротеина. В восстановленной форме цитохром P-450 связывает монооксид углерода с образованием комплекса с максимальным поглощением света при длине волны 450 нм. Это свойство объясняют тем, что в геме цитохрома P-450 железо связано не только с атомами азота четырех лигандов (при этом образуя порфириновое кольцо). Существуют также пятый и шестой лиганды (сверху и снизу кольца гема) – атом азота гистидина и атом серы цистеина, входящие в состав полипептидной цепи белковой части цитохрома P-450. Наибольшее количество цитохрома P-450 располагается в гепатоцитах. Однако цитохром P-450 обнаруживают и в других органах: в кишечнике, почках, легких, надпочечниках, головном мозге, коже, плаценте и миокарде. Важнейшее свойство цитохрома P-450 – способность метаболизировать практически все известные химические соединения. Наиболее важная реакция – *гидроксилирование*. Как уже указывалось, цитохромы P-450 еще называют монооксигеназами, так как они включают один атом кислорода в субстрат, окисляя его, а один – в воду, в отличие от диоксигеназ, которые включают оба атома кислорода в субстрат.

Цитохром P-450 имеет множество изоформ – **изоферментов**. В настоящее время выделено более 1000 изоферментов цитохрома P-450. Изоферменты цитохрома P-450, по классификации Nebert

(1987), принято разделять по близости (гомологии) нуклеотид/аминокислотной последовательности на **семейства**. В свою очередь, семейства подразделяют на **подсемейства**. Изоферменты цитохрома Р-450 с идентичностью аминокислотного состава более 40% объединены в семейства (выделено 36 семейств, 12 из них обнаружены у млекопитающих). Изоферменты цитохрома Р-450 с идентичностью аминокислотного состава более 55% объединены в подсемейства (выделено 39 подсемейств). Семейства цитохромов Р-450 принято обозначать римскими цифрами, подсемейства – римскими цифрами и латинской буквой. Первый символ (вначале) – арабская цифра, обозначающая семейство (СYP3A4). Второй символ – латинская буква, обозначающая подсемейство (СYP3A4). В конце (третий символ) указывают арабскую цифру, соответствующую изоферменту (СYP3A4). Например, изофермент цитохрома Р-450, обозначенный как СYP3A4, принадлежит к семейству 3, подсемейству А.

Изоферменты цитохрома Р-450 – представители различных семейств и подсемейств – различаются регуляторами активности (ингибиторы и индукторы) и субстратной специфичностью. Например, СYP2C9 метаболизирует исключительно S-варфарин, в то время как R-варфарин метаболизируют изоферменты СYP1A2 и СYP3A4.

Однако члены отдельных семейств, подсемейств и отдельные изоферменты цитохрома Р-450 могут обладать перекрестной субстратной специфичностью, а также иметь перекрестные ингибиторы и индукторы. Например, ритонавир (противовирусный препарат) метаболизируют принадлежащие к различным семействам и подсемействам 7 изоферментов (СYP1A2, СYP2A6, СYP2C9, СYP2C19, СYP2D6, СYP2E1, СYP3A4). Циметидин одновременно ингибирует 4 изофермента: СYP1A2, СYP2C9, СYP2D6 и СYP3A4. В метаболизме ЛС принимают участие изоферменты цитохрома Р-450 I, II и III семейств. СYP1A1, СYP1A2, СYP2A6, СYP2B6, СYP2D6, СYP2C9, СYP2O9, СYP2E1, СYP3A4 – наиболее важные для метаболизма лекарственных веществ и хорошо изученные изоферменты цитохрома Р-450. Содержание различных изоферментов цитохрома Р-450 в печени человека, а также их вклад в окисление ЛС различны.

Для фармакогенетики особенно важны шесть генов (СYP1A1, СYP1A2, СYP2C9, СYP2C19, СYP2D6 и СYP3A4), поскольку

кодируемые ими шесть ферментов отвечают за I фазу метаболизма у более 90% всех обычно используемых лекарственных средств. Только CYP3A4 включен в метаболизм свыше 40% всех лекарств, используемых в клинической медицине. Кроме того, многие гены CYP очень полиморфны, с аллелями, имеющими функциональные последствия для реакции на лекарственную терапию. Аллели CYP могут приводить к отсутствию, уменьшению или повышению активности фермента, влияя на скорость метаболизма многих лекарственных средств. Например, CYP2D6 — первичный цитохром в I фазе метаболизма активен более чем для 70 разных лекарств. Описаны 26 аллелей в гене CYP2D6, влияющие на его активность, понижая, устраняя или повышая ее.

Миссенс-мутации уменьшают активность этих цитохромов; аллели, при которых активность отсутствует полностью, вызваны *мутациями сайта сплайсинга* или *сдвига рамки считывания*. В отличие от них, аллель CYP2D6*1XN представляет серию копий числового полиморфизма аллелей, когда ген *CYP2D* присутствует в трех, четырех и более копий в одной хромосоме. Как и следовало ожидать, копии приводят к высокой активности фермента. Существует больше десятка аллелей, не влияющих на функцию белка и считающихся диким типом. Различные комбинации четырех классов аллелей приводят к количественным различиям метаболической активности, хотя некоторые комбинации встречаются очень редко и недостаточно изучены. Обычно выделяют три основных фенотипа: с нормальным, сниженным и быстрым метаболизмом. Индивидуумы со сниженным метаболизмом имеют явный риск накопления токсичного уровня лекарств. При быстром метаболизме есть риск недостаточного эффекта при использовании обычных доз, неадекватных для поддержания терапевтического уровня препарата в крови. Изменения ферментов цитохромов P450 важны не только для детоксикации лекарственных средств, они также участвуют в активации некоторых препаратов. Например, кодеин — слабый наркотик, оказывающий болеутоляющее действие за счет преобразования в морфин — активный метаболит с 10-кратно повышенным действием. Преобразование выполняет фермент CYP2D6. Лица с низким метаболизмом, вызванным утратой активных аллелей в гене *CYP2D6*, не способны преобразовать кодеин в морфин, поэтому получают небольшую терапевтическую

пользу. И, наоборот, для пациентов с повышенной скоростью метаболизма низкие дозы кодеина могут оказаться токсичными. Частота многих аллелей цитохромов Р450 различается в разных популяциях. Например, фенотип с медленным метаболизмом CYP2D6 присутствует у 1 из 14 европеоидов, редко встречается у монголоидов и практически отсутствует у американских индейцев. Аналогичным образом аллели с медленным метаболизмом гена CYP2C19 имеют выраженную этническую изменчивость, составляя 3% у европеоидов и почти 16% у всех монголоидов, имеющих медленный метаболизм.

Дигидропиримидин дегидрогеназа (ДПДГ). Физиологическая функция фермента ДПДГ – восстановление урацила и тимидина. Это первая реакция трехэтапного метаболизма этих соединений до β-аланина. Кроме того, ДПДГ является основным ферментом, который метаболизирует *фторурацил*. Он широко применяется в составе комбинированной химиотерапии рака молочной железы, яичников, пищевода, желудка, толстой и прямой кишки, печени, шейки матки, вульвы, мочевого пузыря, предстательной железы, опухолях головы, шеи, слюнных желез, надпочечников, поджелудочной железы. С середины 80-х годов появились сообщения о серьезных осложнениях, возникающих при применении фторурацила, связанных с низкой активностью ДПДГ. Позже было показано, что низкая активность ДПДГ наследуется по **аутосомно-рецессивному типу**. У пациентов с низкой активностью ДПДГ отмечается удлинённый период полувыведения фторурацила (до 160 мин, при нормальном периоде полувыведения 8-22 мин). Есть четкая закономерность: чем ниже активность ДПДГ, тем тяжелее побочные эффекты (нейротоксичность, кардиотоксичность) фторурацила.

Генетические исследования позволили выявить ряд мутаций гена *DPYD*, который кодирует данный белок, ответственных за сниженную активность этого фермента, а следовательно, и за повышенную чувствительность к фторурацилу. Наиболее распространенными мутациями оказались делеция в 165-м положении, замена гуанина на аденин в 14-м положении и сочетание этих двух мутаций. На сегодняшний день распространенность гомозигот по мутантным аллелям гена ДПДГ известна только среди японцев и составляет 1 на 10 000. Однако следует отметить, что повышенная чувствительность к

фторурацилу, отмечается не только у гомозигот, но и у гетерозигот по мутантным аллелям гена ДПДГ. ДПДГ можно считать ферментом, обладающим генетическим полиморфизмом. Современные представления о генетическом полиморфизме ДПДГ позволяют рекомендовать внедрение генотипирования по гену *DPYD* в генетическую практику.

Параоксоназа. Параоксоназа – фермент из группы арилэстераз. Свое название фермент приобрел из-за способности метаболизировать параоксон, антихолинэстеразный препарат, применяемый местно при глаукоме. Кроме параоксона, параоксоназа инактивирует путем эфирного гидролиза такие ксенобиотики, как фосфорорганические соединения, органофосфаты, карбаматы, эфиры уксусной кислоты. Эти соединения широко применяются в сельском хозяйстве и промышленности, используются в качестве лекарственных препаратов, а некоторые из них являются боевыми отравляющими веществами (например, зарин и зоман).

С начала 70-х гг. появлялись сообщения о наличии различий в активности параоксоназы среди населения. Однако, лишь в 90-е годы были идентифицированы мутации, приводящие к изменению активности параоксоназы. Таким образом, был доказан генетический полиморфизм параоксоназы. Наиболее распространенной мутацией, обуславливающей изменение активности параоксоназы, оказалась аминокислотная замена в ферменте в 192-м положении глутамина на аргинин (p.Gln192Arg). Эта мутация наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Носители мутации p.Gln192Arg, особенно гомозиготы, более чувствительны в отношении фосфорорганических соединений. Распространенность гомозигот по этой мутации среди испанского населения составляет 16%, среди североевропейского населения – 9%. Наибольшая распространенность этой мутации зафиксирована в Японии и составляет 41,4%. Именно это обстоятельство явилось причиной больших жертв при применении зарина во время террористического акта в Токийском метро в 1995 г.

Бутирилхолинэстераза. Физиологическая функция бутирилхолинэстеразы – гидролиз ацетилхолина. Кроме того, бутирилхолинэстераза катализирует реакцию гидролиза деполяризирующего миорелаксанта суксаметония. Суксаметония йодид широко применяется в анестезиологии. С начала 50-х годов

появились сообщения о повышенной чувствительности к суксаметонию, которая обусловлена сниженной активностью бутирилхолинэстеразы. Бутирилхолинэстеразу со сниженной активностью в литературе часто называют атипичной псевдохолинэстеразой. Еще в 50-е годы XX в. были описаны случаи продолжительной остановки дыхания (апноэ) при применении суксаметония: вместо 2-3 мин апноэ у лиц с парадоксальной реакцией продолжалось два часа и более.

В начале 70-х годов XX в. предположили возможность *аутосомно-рецессивного моногенного наследования* низкой активности бутирилхолинэстеразы. Генетические исследования позволили выявить ряд мутаций гена бутирилхолинэстеразы. Повышенная чувствительность к суксаметонию наблюдается только у гомозигот. Наиболее распространенной мутацией, приводящей к синтезу бутирилхолинэстеразы со сниженной активностью, оказалась замена в нуклеотидной последовательности в 209-м положении аденина на гуанин. В результате синтезируется фермент, у которого в 70-м положении аминокислота аспарагинат заменена на глицин. Его обычно называют атипичной бутирилхолинэстеразой. Гомозиготы по этому мутантному аллелю проявляют повышенную чувствительность к суксаметонию. Распространенность гомозигот среди европейского населения северной америки составляет 1:3000.

Другая мутация, приводящая к синтезу бутирилхолинэстеразы с резко сниженной активностью, – инсерция в 117-м положении нуклеотидной последовательности. В результате синтезируется белок, длина которого составляет лишь 22% от нормы. Его в литературе называют «тихой» бутирилхолинэстеразой. Гомозиготы по этой мутантной аллели также проявляют повышенную чувствительность к суксаметонию. Распространенность гомозигот среди европейского населения северной америки – 1:100 000.

Другая мутация, вызванная аминокислотной заменой в 243-м положении треонина на метионин, также приводит к синтезу фермента со сниженной активностью. В результате синтезируется бутирилхолинэстераза, которую в литературе называют фторрезистентной бутирилхолинэстеразой. Гомозиготы по этому мутантному аллелю также проявляют повышенную чувствительность к суксаметонию, однако период апноэ у них длится меньше, около 30 мин. Распространенность гомозигот среди

европейского населения северной америки составляет 1:150 000. Частота гетерозигот и гомозигот по всем мутантным аллелям, которые определяют сниженную активность бутирилхолинэстеразы среди европейского населения, составляет соответственно 2-4% и 1:2500.

Фенотипирование бутирилхолинэстеразы для определения ее сниженной активности осуществляется с помощью, так называемого, *дibuкаинового теста*, основанного на подавлении активности бутирилхолинэстеразы дibuкаином в стандартных условиях. Результат теста представляется в виде «дibuкаинового числа», которое является степенью подавления фермента, выраженной в процентах. У людей с нормальной активностью бутирилхолинэстеразы дibuкаиновое число равно 80%. У гомозигот по мутантным аллелям, которые определяют сниженную активность бутирилхолинэстеразы, дibuкаиновое число равно 20%, а у гетерозигот по этим аллелям – 60%. Таким образом, дibuкаиновый тест позволяет не только выявлять лиц с повышенной чувствительностью к суксаметонию, но и гетерозигот. Это важно для профилактики осложнений при применении суксаметония у потомства. Внедрение генотипирования бутирилхолинэстеразы в клиническую практику позволит более точно выявлять лиц с повышенной чувствительностью к суксаметонию и обеспечить высокую безопасность применения суксаметония.

S-метилтрансфераза. Тиопурин *S*-метилтрансфераза (ТPMT) – фермент, который катализирует реакцию *S*-метилирования производных тиопурина. Это основной путь метаболизма цитостатиков из группы антагонистов пурина: меркаптопурина, тиогуанина, азатиоприна. Меркаптопурин широко используется в составе комбинированной химиотерапии миелобластного и лимфобластного лейкозов, хронического миелолейкоза, лимфосаркомы, саркомы мягких тканей. 6-тиогуанин применяется в основном при острых лейкозах. Активность ТPMT имеет значительные различия: 88,6% людей имеют высокую активность ТPMT, 11,1% промежуточную, а у 0,3% активность ТPMT весьма низкая или вовсе отсутствует. При этом известно, что у людей с низкой активностью ТPMT выявляют повышенную чувствительность к меркаптопурину, тиогуанину и азатиоприну, которая проявляется опасными для жизни гематотоксическим

(лейкопения, тромбоцитопения, анемия) и гепатотоксическими эффектами. В условиях низкой активности ТРМТ метаболизм меркаптопурина идет по альтернативному пути, до высокотоксичного соединения 6-тиогуанина нуклеотида (6TGN). Чем меньше активность ТРМТ, тем больше концентрации 6TGN в плазме крови и тем более выражены побочные эффекты меркаптопурина. Низкая активность ТРМТ наследуется по *аутосомно-рецессивному типу*, при этом гомозиготы проявляют низкую активность ТРМТ, а гетерозиготы – промежуточную.

Генетические исследования позволили выявить ряд мутаций гена *TPMT*, определяющих ее низкую активность. Распространенность гомозигот по мутантным аллелям, определяющим низкую активность ТРМТ, среди европейского населения составляет 3,7%, среди афроамериканцев 4,6%. Повышенная чувствительность к тиопуринам отмечается не только у гомозигот, но и у гетерозигот по мутантным аллелям гена *TPMT*. Таким образом, для обеспечения безопасности проводимой химиотерапии перед назначением тиопуринов необходимо определять активность ТРМТ в эритроцитах пациента (фенотипирование ТРМТ) или определять генотип пациента с помощью ПЦР (генотипирование *TPMT*). Фенотипирование и генотипирование *TPMT* используется в клиниках Европы и США. Разработана коррекция дозировок меркаптопурина в зависимости от активности ТРМТ или генотипа этого фермента, при этом безопасные дозы для пациентов с низкой активностью ТРМТ должны быть в 10-15 раз ниже среднетерапевтических.

Алкогольдегидрогеназа. Митохондриальный НАД-зависимый цинксодержащий фермент алкогольдегидрогеназа (АДГ) окисляет эндогенный алкоголь и другие спирты организма. Интенсивность алкогольдегидрогеназной реакции лимитирована реокислением НАД•Н в НАД⁺. Известны три изофермента алкогольдегидрогеназы. У коренных народов Сибири недостаточно функционирует изофермент АДГ2, поэтому при употреблении даже малого количества спирта этилового (40 — 80 г) развиваются гиперемия лица, головная боль, тахикардия, артериальная гипотензия, рвота и другие симптомы дискомфорта.

На стадии алкогольной дистрофии печени активность алкогольдегидрогеназы возрастает, что можно рассматривать как защитную реакцию организма; в период формирования гепатита и

цирроза печени общая активность фермента снижается, оставаясь высокой в регенерирующих гепатоцитах.

Ген этого фермента хорошо изучен, особенно его полиморфный вариант G141A. Следовательно, возможна и его ПЦР-диагностика. Аллель А обуславливает повышенную активность фермента, что ведет к накоплению альдегидов (весь алкоголь «перерабатывается»), которые обладают выраженным токсическим эффектом. Такие индивиды имеют резко повышенную чувствительность к этиловому спирту и поэтому менее подвержены алкоголизму. Даже небольшие дозы алкоголя ведут к сильнейшему отравлению.

Альдегиддегидрогеназа. Фермент экспрессируется в печени в двух формах: ALDH-1 (цитозольная) и ALDH-2 (митохондриальная). С генетической точки зрения лучше изучен ген ALDH-2, мутации в котором ведут к алкогольной интоксикации. Фермент ALDH-2 вовлечен в патогенез различных злокачественных новообразований, связанных со злоупотреблением алкоголем. Распространенность мутантных форм ALDH-2 очень высокая среди населения монголоидной расы (до 50%). Молекулярно-генетическая диагностика гетеро- и гомозигот по патологическим мутациям возможна.

4.1.3. РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ ФЕРМЕНТЫ II ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМ ОТВЕТЕ

Во II фазе биотрансформации лекарственных средств осуществляется конъюгация их или их метаболитов с эндогенными веществами с образованием гидрофильных конъюгатов.

УДФ-глюкуронилтрансфераза (UGT). Глюкуронирование является наиболее важной реакцией II фазы метаболизма лекарств. К лекарственному средству присоединяется УДФ за счет катализа с помощью ферментов УДФ-глюкуронилтрансфераз, включающих два семейства и более 20 изоферментов. Они катализируют большое число лекарств (морфин, хлорамфеникол, парацетамол и др.), их метаболитов, гормонов, пестицидов, канцерогенов. Физиологической функцией UGT является глюкуронирование эндогенных соединений (например, билирубина).

Глюкуронированию подвергаются лекарственные средства из следующих групп: фенолы (пропофол, парацетамол); спирты (хлорамфеникол, кодеин, оксазепам); алифатические амины (ламотридин, амитриптилин); карбоновые кислоты (фенилбутазон и др.); карбоксильные кислоты (напроксен, кетопрофен).

Наследственное нарушение глюкуронирования билирубина наблюдается при синдромах Жильбера и Криглера-Найяра. Мутации в гене *UGT1* приводят к синтезу UGT с активностью на 25-30% меньшей по сравнению с нормой, поэтому у больных с синдромом Жильбера наблюдается снижение клиренса толбутамида, парацетамола, рифампицина. Другие генетические полиморфизмы генов, кодирующих разные изоформы UGT, влияют на фармакокинетику и фармакодинамику лоразепама, морфина, карведилола и других лекарств. Исследование полиморфизма гена *UGT1A1* разрешено в США для коррекции терапии иринотеканом (высокоэффективным цитостатиком) с целью профилактики развития гипербилирубинемии.

***N*-ацетилтрансфераза.** *N*-ацетилтрансфераза катализирует реакцию ацетилирования ряда ЛС, в том числе изониазида, сульфаниламидов, прокаинамида, гидралазина и др. Выделено два изофермента *N*-ацетилтрансферазы: *N*-ацетилтрансфераза 1 (NAT1) и *N*-ацетилтрансфераза 2 (NAT2). Изофермент NAT1 ацетилирует небольшое количество ариламинов и не обладает генетическим полиморфизмом. Таким образом, основной фермент ацетилирования – изофермент NAT2. Ген *NAT2* локализован в хромосоме 8p23, известно более 20 мутантных аллелей. В зависимости от активности фермента NAT2 все люди разделяются на «быстрых», «промежуточных» и «медленных» ацетиляторов.

Впервые фармакогенетические закономерности NAT2 были установлены в 1960-е годы на примере лечения изониазидом больных туберкулезом. Было отмечено, что у «медленных» ацетиляторов в связи с накоплением (кумуляцией) изониазида чаще наблюдаются полиневриты. Так, у «медленных» ацетиляторов период полувыведения изониазида составляет 3 ч, в то время как у «быстрых» ацетиляторов 1,5 ч. То есть, механизм токсического действия препаратов связан с медленным выведением лекарств из-за сниженной скорости ацетилирования, а следовательно, и выведения препарата. Происходит накопление препарата.

Распределение индивидов по скорости ацетилирования представлено на рисунке 15.

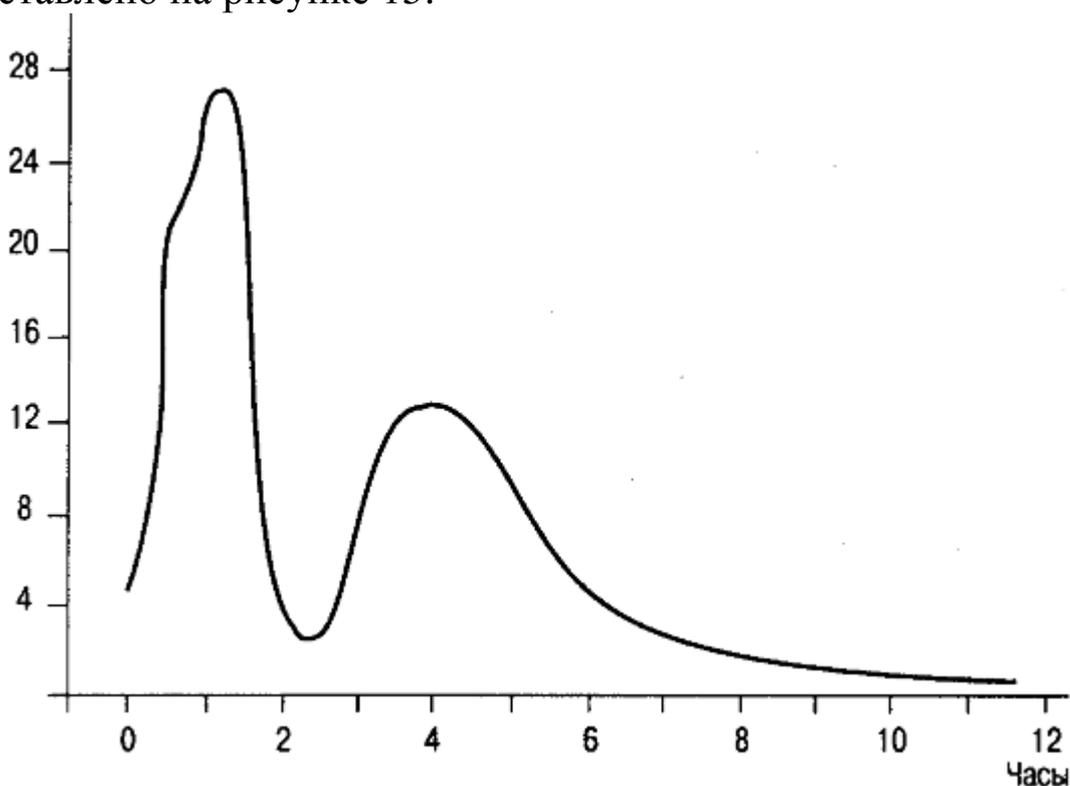


Рисунок 15. Распределение индивидов по скорости ацетилирования изониазида: по оси абсцисс – время после введения, часы; по оси ординат – число лиц (Бочков Н.П. с соавт, 2011).

Появление полиневритов связано с тем, что изониазид тормозит переход пиридоксина (витамина В6) в активный кофермент дипиридоксинфосфат, который необходим для синтеза миелина. Индивидуальная скорость ацетилирования существенно не влияет на режимы дозирования ЛС при ежедневном приеме, но может уменьшать эффективность терапии при прерывистом применении изониазида.

При применении изониазида для лечения туберкулеза в составе комбинированной терапии у «медленных» ацетиляторов закрытие полостей в легких идет быстрее. «Медленные» ацетиляторы являются гомозиготами по «медленной» аллели гена *NAT2*, а быстрые метаболизаторы – гомозиготами либо гетерозиготами по «быстрой» аллели гена *NAT2*. Позднее было показано, что полиморфизм ацетилирования характерен не только для изониазида, но и для гидралазина и сульфаниламидов. Позже было обнаружено, что в этот список входят несколько десятков ЛС.

Применение прокаинамида и гидралазина у «медленных» ацетиляторов гораздо чаще вызывает поражение печени (гепатотоксичность). Получены данные о том, что фенотип «быстрого» ацетилирования чаще встречается у светлоглазых и светловолосых людей. Также описан феномен снижения частоты встречаемости «медленных» ацетиляторов с севера на юг.

Распространенность «медленных» ацетиляторов широко варьирует от 10-15% среди монголоидов до 50% среди представителей европеоидной расы. Только с конца 80-х гг. начали идентифицировать мутации гена *NAT2*, приводящие к «медленному» ацетилированию. На сегодняшний день известно около 15 мутантных аллелей гена *NAT2*. Все эти мутации наследуются по *аутосомно-рецессивному типу*. Тип ацетилирования определяют как методами фенотипирования, так и генотипированием *NAT2*. В качестве маркерных субстратов ацетилирования широко используются дапсон и сульфадимидин. Отношение концентрации моноацетилдапсона к концентрации дапсона в плазме крови через шесть часов после введения препарата менее 0,35 характерно для медленных ацетиляторов, а более 0,35 – для быстрых ацетиляторов. В случае если в качестве маркерного субстрата используется сульфадимидин, наличие менее 25% сульфадимидина в плазме через шесть часов и менее 70% в моче, собранной через 5-6 ч после введения препарата, говорит о фенотипе медленного ацетилирования.

Помимо ассоциации полиморфизма гена *NAT2* с неблагоприятными побочными эффектами лекарств, обнаружена также связь с различными многофакторными заболеваниями. Частота рака мочевого пузыря в 2-3 раза выше у «медленных» ацетиляторов, чем у «быстрых», а среди последних почти в 2 раза чаще встречается колоректальный рак.

Тиопурин S-метилтрансфераза. Реакцию S-метилирования катализирует фермент Тиопурин S-метилтрансфераз (ТПМТ). Это основной путь метаболизма эффективных цито статиков (меркаптопурина, азатиоприна и тиогуанина). Ген *TPMT* хорошо изучен (локализован в хромосоме 6q22.3). Хотя низкая эффективность ТПМТ наследуется по *аутосомно-рецессивному типу*, повышенная чувствительность к тиопуринам отмечается не только у гомозигот, но и у гетерозигот. Известно 8 различных аллелей, кодирующих фермент с низкой активностью, что ведет к

нарушению метаболизма меркаптопурина. При наличии таких аллелей требуется снижение стандартной дозы цитостатика в 2-4 раза.

Распространенность гомозигот по всем аллельным вариантам гена *TPMT* среди европейского и афроамериканского населения составляет 4-5%. Безопасные дозы меркаптопурина для пациентов гомозигот по мутантным аллелям в 10-15 раз ниже средне терапевтических, для гетерозигот – в 2-4 раза. Для обеспечения безопасности химиотерапии меркаптопурином (острый лимфобластный лейкоз, лимфомы) необходимо проводить фенотипирование (активность *TPMT* в эритроцитах) или генотипирование на мутантные варианты гена *TPMT*. В клиниках Европы и США одна из этих процедур типирования является обязательной перед началом лечения.

Сульфотрансфераза (*SULT*). В организме человека сульфатированию подвергаются фенолы (экзогенные), гормоны щитовидной железы, катехоламины, некоторые стероидные гормоны. Идентифицировано 40 изоферментов *SULT*, которые кодируются 10 генами. С фармакогенетической точки зрения наибольший интерес представляют две формы изофермента. *SULT1A1* метаболизирует парацетамол, морфин, продукты распада лидокаина, эстрадиол и другие лекарственные препараты фенольной структуры. Субстратами *SULT1A3* являются допамин, серотонин, норэпинефрин и некоторые другие соединения. Хотя обнаружен широкий генетический полиморфизм *SULT*, данных об ассоциации полиморфизмов генов этих ферментов с дозами соответствующих лекарственных препаратов пока не выявлено.

Эпоксидгидроксилаза. Реакцию водной каньюгации, важнейшую в детоксикации большого количества ксенобиотиков, катализирует фермент эпоксидгидроксилаза (*EPHX*). Известны две его изоформы и их гены. Большая часть водной коньюгации токсических метаболитов лекарственных препаратов (например, фенитоина) осуществляется с помощью *EPHX1*. Обнаружен генетический полиморфизм *EPHX1*. Точечная мутация является причиной снижения активности фермента (меньше 30% от нормы), что ведет к повышенному риску врожденных пороков развития, если женщина во время беременности принимает фенитоин. Медленный аллель *mEPHX1* встречается примерно у 6% европейского населения. У носителей мутаций нарушен процесс

окисления ксенобиотиков. Выявлена ассоциация этого аллеля с заболеваниями органов дыхания, особенно у курильщиков (рак, эмфизема, обструктивные пневмонии), а также с нарушениями в репродуктивной системе (спонтанные аборты, рак яичников).

Глутатион-S-SH-трансфераза. Среди лекарственных препаратов конъюгации с глутатионом подвергаются этакриновая кислота и гепатотоксический метаболит парацетамола – N-ацетилбензохинонимин, превращающиеся в нетоксические соединения. Конъюгацию с глутатионом катализируют ферменты глутатион-S-SH-трансферазы (GST). Выделено пять изоферментов GST, ген *GSTM1* принимает важнейшее участие в инактивации канцерогенов. Распространенность носителей нулевого аллеля, у которых отсутствует экспрессия *GSTM1*, составляет 40-45% у европейского населения и 60% - у негроидного.

Глутатионопосредованная детоксикация имеет важнейшее значение в сохранении резистентности клеток к перекисному окислению липидов, алкилированию белков, освобождению от свободных радикалов, а также она предотвращает поломки ДНК. Таким образом, глутатион-D-SH-трансферазы прежде всего представляют интерес с экотоксикологической точки зрения. Их значение в фармакогенетике требует дальнейшего изучения.

4.2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФАРМАКОДИНАМИКУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Причиной изменения фармакодинамики ЛС могут быть мутации в генах генов, кодирующие белки, которые являются фармакологическими мишенями для ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы и др.) Примеры аномальных ответов у носителей мутаций в генах, вовлеченных в фармакодинамические реакции, представлены в таблице 3.

Таблица 3

Аномальные ответы у носителей мутаций в генах фармакодинамических реакций

Мишень	Патологические проявления или изменения ответа у носителей мутаций
β2-адренорецепторы	Отсутствие бронхолитического

	эффекта при применении короткодействующих агонистов β_2 -адренорецепторов
Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ)	Ингибиторы АПФ у больных гипертонией менее эффективны у лиц с генотипом <i>DD</i>
β_2 -брадикининовые рецепторы	Осложнения в виде сухого кашля на фоне лечения гипертонии ингибиторами АПФ
Ионные каналы	Удлинение интервала Q-T
Глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа (Г6ФДГ)	Гемолиз эритроцитов при применении многих лекарств
Рианодиновые рецепторы 1-го типа	Злокачественная гипертермия при применении местных анестетиков, средств для ингаляционного наркоза

Примерами генетического полиморфизма фармакологических мишеней могут служить полиморфизм генов, кодирующих β_1 - и β_2 -адренорецепторы, β_2 -брадикининовые рецепторы, ионные каналы и полиморфизм генов, ответственных за синтез компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и ангиотензиногена. К этой же группе фармакогенетических феноменов относится развитие гемолиза при применении некоторых ЛС у лиц с недостаточностью глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы и так называемая злокачественная гипертермия при применении средств для наркоза и миорелаксантов.

Генетический полиморфизм β_2 -адренорецептора. Хорошо изучена мутация гена β_2 -адренорецептора, приводящая к аминокислотной замене в положении 16 аргинина на глицин в последовательности белка (p.Arg16Gly). У гомозигот по этой мутации в 5 раз, а у гетерозигот в 2 раза чаще отсутствует бронхолитический эффект короткодействующих агонистов β_2 -адренорецепторов (сальбутамол), что объясняется снижением плотности β_2 -адренорецепторов в бронхах при применении этих препаратов. Распространенность гомозигот по этой мутации около 40% у европейцев. Терапия бронхообструктивного синдрома у таких пациентов может быть осуществлена за счет

продолжительного применения агонистов β 2-адренорецепторов, на бронхолитический эффект которых носительство мутации гена β 2-адренорецептора p.Arg16Gly не влияет.

Генетический полиморфизм β 1-адренорецептора. Полиморфизм гена, кодирующего β 1-адренорецептор (*ADRB1*), способен влиять непосредственно на фармакодинамику β -адреноблокаторов. В настоящее время подобного рода исследования выполнены у пациентов с артериальной гипертензией и ХСН. Существуют две несинонимичные замены в кодирующем регионе гена *ADRB1*: замена в нуклеотидной последовательности гена *ADRB1* аденина на гуанин в положении 145 (с.A145G), приводящая к замене в аминокислотной последовательности β 1-адренорецептора глицина на серин в положении 49 (полиморфный маркер p.Gly49Ser); замена в нуклеотидной последовательности гена *ADRB1* гуанина на цитозин в положении 1165 (G1165C), приводящая к замене в аминокислотной последовательности β 1-адренорецептора глицина на аргинин в положении 389 (полиморфный маркер p.Gly389Arg).

Полиморфный маркер p.Gly49Ser локализован во внеклеточной части β 1-адренорецептора, а полиморфный маркер p.Gly389Arg во внутриклеточной части, в центре связывания с G-белком. Частота аллеля 49Gly приблизительно равна 15%, без расовых отличий (европеоидная и негроидная), тогда как аллель 389Gly чаще встречается у европеоидов (42%), чем у представителей негроидной расы (27%).

Активно изучается влияние носительства полиморфного маркера p.Gly389Arg на гипотензивное действие β -адреноблокаторов у больных с артериальной гипертензией. У пациентов, несущих аллель Arg389, отмечается более интенсивное снижение систолического и диастолического АД как при однократном, так и при длительном применении β -адреноблокаторов. У больных с ХСН, являющихся носителями аллеля 389Arg, β -адреноблокатор метопролол в большей степени повышает фракцию выброса левого желудочка, снижает смертность больных по сравнению с лицами, не несущими этот аллель.

Генетический полиморфизм ангиотензинпревращающего фермента. Полиморфизм гена АПФ связан с наличием (вставка, insertion, I) или отсутствием (выпадение, deletion, D) 287-й пары нуклеотидных оснований. Он получил название I/D полиморфизма.

Наибольшая активность АПФ в плазме крови отмечается у лиц с *DD*-генотипом, наименьшая - у лиц с *II*-генотипом. Лица с *ID*-генотипом занимают промежуточное положение. Данные о влиянии *ID* полиморфизма на антигипертензивное действие ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов противоречивы. Также противоречивы и данные о влиянии *ID* полиморфизма на эффективность ингибиторов АПФ у больных с ХСН. Есть данные о том, что ингибиторы АПФ не оказывают положительного влияния на функцию почек (нефропротективный эффект) при недиабетических заболеваниях почек у больных с *DD*-генотипом, но эффективны у больных с *II*-генотипом и *ID*-генотипом.

Также получены данные о влиянии *ID* полиморфизма на эффективность ЛС из других групп. Обнаружено, что достоверное увеличение фракции выброса левого желудочка, а также снижение конечного систолического и диастолического объемов у больных ХСН на фоне длительной терапии с включением спиронолактона наблюдалась только у пациентов с ХСН с генотипами *II* и *ID*, но не *DD*. В другом исследовании было показано, что в группе больных ХСН, не принимающих β -адреноблокаторы, смертность была выше у лиц с генотипом *DD*. В группе больных ХСН, принимающих β -адреноблокаторы, смертность была ниже по сравнению с группой, не принимающих эти препараты, и не различалась в зависимости от генотипа АПФ. У больных ИБС с генотипами *II* и *ID* флувастатин достоверно лучше вызывал регрессию коронарографических изменений по сравнению с пациентами с генотипом *DD*. У больных с эректильной дисфункцией с генотипом *DD* эффективность силденафила достоверно ниже, чем у больных с генотипами *ID* и *II*. Однако окончательное значение *ID* полиморфизма для фармакотерапии требует уточнения.

Генетический полиморфизм β 2-брадикининовых рецепторов. Сухой кашель является специфической нежелательной лекарственной реакцией ингибиторов АПФ, возникающий у 10% пациентов. Сухой кашель связан с накоплением брадикинина в слизистой оболочке трахеи и крупных бронхов, который, в свою очередь, способствует активации провоспалительных пептидов (субстанции P, фосфолипазы C или A2, простагландинов, нейропептида Y), а также местному высвобождению гистамина. Данная нежелательная лекарственная реакция чаще встречается у женщин, чем у мужчин, и проходит

через несколько дней после отмены ЛС (максимум через четыре недели). Через β 2-брадикининовые рецепторы реализуются большинство «воспалительных» эффектов брадикинина, в том числе сухой кашель, индуцированный ингибиторами АПФ. β 2-брадикининовые рецепторы относят к рецепторам, сопряженным с G-белками, они состоят из семи трансмембранных доменов. Генетический полиморфизм в промоторной области -58T/C может влиять на развитие сухого кашля при применении ингибиторов АПФ. Было показано, что частота CC генотипа и C аллеля выше у пациентов с артериальной гипертензией. В то же время генотип TT и T аллель встречались достоверно чаще у пациентов, у которых возник сухой кашель при применении ингибиторов. Частота T аллеля у пациентов с кашлем составляет 67%, а у пациентов без кашля только 38%. Эта тенденция больше выражена у женщин. I/D полиморфизм АПФ, полиморфизм химазы, а также структурные полиморфизмы β 2-брадикининовых рецепторов не влияют на частоту возникновения сухого кашля при применении ингибиторов АПФ.

Генетический полиморфизм глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД). Причиной изменения фармакодинамики ЛС могут быть мутации генов ферментов, ответственных за защиту от окисления сульфгидрильных групп белков клеточных мембран под действием некоторых ЛС, в частности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД). При этом у носителей подобных мутаций из-за дефицита Г-6-ФД возникает гемолиз эритроцитов при применении ряда ЛС. Примеры ЛС, вызывающие гемолиз эритроцитов представлены в таблице 4.

Таблица 4

ЛС, вызывающие клинически выраженный гемолиз эритроцитов

Дапсон	Сульфаниламид	Хинидин
Фуразолидон	Сульфациридин	Налидиксовая кислота
Нитрофуран	Салазосульфациримидин	Стрептоцид
Нитрофурантоин	Сальфаметоксипиридазин	
Сульфаметоксозол	Сульфасалазин	

ЛС, вызывающие гемолиз эритроцитов при определенных

условиях

Антипирин Сульфадиазин Витамин К Хлорамфеникол	Ацетилсалициловая кислота Аскорбиновая кислота Хлорохин Акрихин	Унитиол Пробеницид Нитраты Хинидин
---	---	---

Для понимания этого явления необходимо представлять физиологическую роль Г-6-ФД. Этот фермент катализирует переход глюкозо-6-фосфата в фосфоглюконат, при этом коферментом этой реакции является НАДФ, который восстанавливается до НАДФН. НАДФН является важным донором электронов в реакции, где окисленный глутатион превращается в восстановленный под действием глутатионредуктазы. Образующийся восстановленный глутатион - активный антиоксидант, он защищает белки клеточных мембран от окисления.

В условиях недостаточности Г-6-ФД уменьшается образование НАДФН, и, следовательно, наблюдается дефицит восстановленного глутатиона. В связи с этим при применении ЛС, обладающих окислительными свойствами, возможен гемолиз эритроцитов. Это происходит из-за отсутствия защиты от окисления сульфгидрильных групп белков их клеточных мембран. У лиц с недостаточностью Г-6-ФД гемолиз эритроцитов возникает не только при применении ЛС, но и при употреблении некоторых продуктов питания, в частности конских бобов (*Vicia faba*). По этой причине данное заболевание часто называют фавизмом.

Наследование мутаций гена Г-6-ФД, обуславливающих ее недостаточность, сцеплено с полом. Подобных мутаций выявлено более 50, однако можно выделить две формы недостаточности Г-6-ФД: «негроидную» и «средиземноморскую». «Негроидная» форма характеризуется ускоренным разрушением Г-6-ФД, поэтому гемолизу подвергаются только «старые» эритроциты (старше 55 дней). При этом острый гемолиз отмечается только при первом применении ЛС и длится несколько дней. При продолжении применения ЛС имеет место лишь хронический слабо выраженный гемолиз эритроцитов. «Средиземноморская» форма характеризуется наличием дефектной Г-6-ФД со сниженной

активностью, поэтому гемолизу подвергаются как «молодые», так и «старые» эритроциты. При этой форме отмечается выраженный гемолиз эритроцитов, возникающий при первом применении ЛС и продолжающийся в течение всего периода назначения ЛС. Распространенность недостаточности Г-6-ФД варьирует в различных популяциях от 1-15%, в некоторых регионах достигает 30-40% (Азербайджан). В европейской популяции недостаточность Г-6-ФД встречается крайне редко.

Генетический полиморфизм рианодинового рецептора 1 типа. Злокачественная гипертермия представляет собой заболевание, возникающее при применении местных анестетиков, препаратов для ингаляционного наркоза, сукцинилхолина. Для злокачественной гипертермии характерен аутосомно-доминантный тип наследования. Симптоматика злокачественной гипертермии складывается из лихорадочного синдрома, сопровождающегося нарушениями ритма сердца, ОПН, а также некротическими изменениями в поперечно-полосатой мускулатуре.

В основе патогенеза злокачественной гипертермии лежит увеличение концентрации внутриклеточного кальция, которое индуцировано вышеперечисленными ЛС. В последнее время выяснилось, что возникновение злокачественной гипертермии обусловлено носительством ряда аллельных вариантов гена, кодирующего рианодиновые рецепторы 1 типа (*RYR1*), расположенного в локусе 19q13.1. На сегодняшний день выявлено более 40 аллельных вариантов гена *RYR1*, ответственных за развитие злокачественной гипертермии. Обсуждается вопрос о целесообразности идентификации этих мутаций у всех пациентов, которым предполагается использовать местные анестетики, препараты для ингаляционного наркоза или сукцинилхолин.

4.3. ИЗМЕНЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Еще одной задачей клинической фармакогенетики стало изучение изменений фармакологического ответа при генетических (наследственных) заболеваниях. Характерными примерами подобных заболеваний являются порфирия, врожденные метгемоглобинемии.

Изменение фармакологического ответа при порфирии.
 Порфирия - наследственная патология обмена гема, в основе которой лежит повышение активности синтетазы δ -аминолевуленовой кислоты, что сопровождается избыточной продукцией δ -аминолевуленовой кислоты и порфобилиногена. Различают три формы порфирий, которые наследуются по аутосомно-доминантному типу. Клиническая картина обострения заболевания складывается из резких абдоминальных болей, полиневрита, психических нарушений, эпилептических припадков. Некоторые ЛС могут провоцировать обострение порфирии. Лекарства провоцирующие у больных порфирию представлены в таблице 5.

Таблица 5

Опасные и безопасные лекарственные средства у больных с порфирией

<i>Опасные ЛС</i>	<i>Потенциально опасные ЛС</i>	<i>Относительно безопасные ЛС</i>	<i>Безопасные ЛС</i>
Антипирин	5-фторурацил	Адреналин	Аллопуринол
Аминопирин	Алкилирующие	Азатиоприн	Амилорид
Аминоглуте- тимид	цитостатики	Закись азота	Атропин
Барбитураты	Бензодиазепины	Аценокумарол	Ацета- минофен
Блокаторы	Бусульфан	Амитриптилин	Ацетазоламид
медленных	Гидролазин	Витамин В	Ацетилсали- циловая
кальциевых	Диазепам	Витамин С	кислота
каналов	Дилтиазем	Даунорубицин	Бромиды
Вальпроевая	Ифосфамид	Дигоксин	Буметанид
кислота	Каптоприл	Доксазозин	Гентамицин
Гризеофульвин	Кетамин	Ибупрофен	Глюкокорти- коиды
Даназол	Лизиноприл	Индомерацин	Инсулин
Дапсон	Мефенамиовая	Колхицин	Наркотически е анальгетики
Диклофенак	кислота	Лабеталол	Кумарины
Карбамазепин	Мифепристон	Литий	Офлоксацин
Кетоконазол	Метилдопа	Лозартан	
Ламотриджин	Налидиксовая	Напроксен	
Метокло-	кислота	Неостигмин	
	Нитразепам	Нотриптилин	

прамид Мефенитоин Нефезадон Нифедипин Препараты спорыньи Примидон Прогестерон Рифампин Сульфонил- амиды Фенилбутазон Хлорпопамид Эналаприл Этосуксимид	Нитро- фурантоин Пентазоцин Пиразинамид Прокарбозин Спиронолактон Теофиллин Трамадол Трициклические антидепрессант ы Троглитазон Цефалоспорины Синтетические эстрогены	Пеницилламин Резерпин Тироксин Тубокурарин Хлорам- феникол Хлорохин Цизаприд Циклоспорин Цитарабин Природные эстрогены	Пенициллины Пропранолол Стрептомицин Сукцинил- холин Тетрациклин Фенотиазины Флуоксетин Хлоралгидрат Циметидин
--	--	---	---

Механизм этого феномена связан с повышением активности синтетазы δ -аминолевуленовой кислоты под действием некоторых ЛС, таких, как барбитураты, сульфаниламиды, эстрогены, гризеофульвин. Поэтому фармакотерапия больных порфирией должна проводиться с особой осторожностью.

5. ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ТЕСТ

Фармакогенетическое тестирование – это процесс выявления конкретных полиморфизмов генов влияющих на фармакологический ответ.

В основе фармакогенетических тестов лежит полимеразная цепная реакция. При этом в качестве источника ДНК для ПЦР используются чаще всего кровь больного или соскоб буккального эпителия (соскоб со щеки). Сбор этого биологического материала у больного не требует предварительной подготовки. Результаты фармакогенетического теста представляют собой идентифицированные генотипы больного по тому или иному полиморфному маркеру. Как правило, врач – клинический фармаколог интерпретирует результаты фармакогенетического теста – формулирует рекомендации по выбору ЛС и его режима дозирования для конкретного пациента. Применение таких тестов позволяет заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС

и персонализировано подойти к выбору ЛС и его режима дозирования, а иногда и тактику ведения пациентов. Внедрение новых технологий тестирования, основанных на «микрочипах» (microarray-technology, ДНК-чипы), позволяет определять не отдельные полиморфизмы конкретных генов, а проводить тотальный скрининг сразу всех (или почти всех) аллельных вариантов в геноме человека, ассоциированных с изменением фармакологического ответа на то или иное ЛС, что, собственно, и является задачей *фармакогеномики*. В связи с бурным развитием современных методов генетики уже сейчас становится возможным составление *генетического паспорта пациента*. С этих позиций фармакогеномика, рассматриваются как перспективные направления персонализированной медицины будущего.

Около 50% из всех применяемых в клинической практике ЛС уже «имеют» генетическую информацию, т. е. проведены исследования ассоциаций между полиморфизмами тех или иных генов и фармакологическим ответом на ЛС (развитие непредвиденных реакций, или неэффективность, или, наоборот, высокая эффективность).

Однако не каждая генетическая информация о ЛС может стать фармакогенетическим тестом, который может применяться в клинической практике. Для того чтобы это произошло, фармакогенетический тест должен отвечать следующим требованиям:

1. наличие выраженной ассоциации между выявляемым полиморфизмом того или иного гена и фармакологическим ответом (развитие НЛР, недостаточная эффективность или высокая эффективность);
2. фармакогенетический тест должен с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать фармакологический ответ (развитие НЛР, недостаточная эффективность или высокая эффективность);
3. должен быть хорошо разработан алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического теста: выбор ЛС, его режима дозирования;
4. выявляемый полиморфизм должен встречаться в популяции с частотой не менее 1%;
5. должны быть доказаны преимущества применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по

сравнению с традиционным подходом: повышение эффективности, безопасности фармакотерапии и экономическая рентабельность подобного подхода;

- б. фармакогенетический тест должен быть доступен больным и врачам, т.е. фармакогенетический тест должен быть поставлен в медико-диагностические лаборатории.

В настоящее время этим требованиям удовлетворяет ограниченное количество фармакогенетических тестов, применение которых в клинической практике разрешено в большинстве стран мира и регламентировано в инструкциях и ТКФС (типовые клинико-фармакологические статьи). Однако некоторые коммерческие лаборатории предлагают и другие фармакогенетические тесты, но интерпретация их результатов пока не доказана. Фармакогенетические тесты, рекомендуемые для использования в клинической практике, представлены в таблице 6.

Таблица 6

Фармакогенетические тесты, рекомендуемые для использования в клинической практике

Рекомендуемые фармакогенетические тесты	Показания к исследованиям	Клиническое значение
<p>Определение полиморфизма генов <i>CYP2C9</i> (аллельные варианты <i>CYP2C9*2</i> и <i>CYP2C9*3</i>) и <i>VKORC1</i> (полиморфный маркер G3673A)</p>	<p>Больные, которым показан прием оральных антикоагулянтов (варфарина, аценокумарола)</p>	<p>Результаты фармакогенетического тестирования позволяют осуществить персонализированный выбор начальной дозы варфарина или аценокумарола, что ускоряет подбор дозы для достижения целевых значений МНО (международное нормализованное соотношение), снижает риск кровотечений и чрезмерной гипокоагуляции</p>

<p>Определение полиморфизмов гена <i>CYP2D6</i> (аллельные варианты <i>CYP2D6*4</i>, <i>CYP2D6*10</i>, копии функциональных аллелей <i>CYP2D6*1</i>, <i>CYP2D6*2</i>)</p>	<p>Больные, которым показан длительный прием антидепрессантов или антипсихотических средств (нейролептиков) с высоким риском развития НЛР</p>	<p>Результаты фармакогенетического тестирования позволяют осуществить персонализированный выбор антидепрессантов и антипсихотических средств (нейролептиков) и их доз, что снижает риск развития НЛР</p>
<p>Определение полиморфизмов гена <i>CYP2D6</i> (аллельные варианты <i>CYP2D6*4</i>, <i>CYP2D6*10</i>).</p>	<p>Дети с синдромом дефицита концентрации внимания с гиперактивностью, которым планируется назначения атомоксетина</p>	<p>Результаты фармакогенетического тестирования позволяют прогнозировать развитие НЛР и более тщательно контролировать безопасность терапии атомоксетином</p>
<p>Определение полиморфизма гена <i>CYP2C19</i> (аллельный вариант <i>CYP2C19*2</i>)</p>	<p>Больные с грибковыми заболеваниями, которым показано применение вориконазола</p>	<p>Результаты фармакогенетического тестирования позволяют прогнозировать развитие НЛР и более тщательно контролировать безопасность терапии вориконазолом</p>
	<p>Больные, которым планируется применение клопидогрела</p>	<p>Результаты фармакогенетического тестирования позволяют осуществить персонализированный выбор нагрузочной и поддерживающей дозы</p>

		клопидогрела, что позволяет повысить эффективность лечения
Определение полиморфизмов гена <i>NAT2</i> (медленные аллельные варианты <i>NAT2</i>)	Больные туберкулезом с высоким риском развития НЛР (гепатотоксичности, нейротоксичности) при применении противотуберкулезных средств (изониазид, пиразинамид, рифампицин)	Результаты фармакогенетического тестирования позволяют прогнозировать развитие нежелательных реакций и более тщательно контролировать безопасность терапии противотуберкулезными средствами (изониазид, пиразинамид, рифампицин)
Определение полиморфного маркера HLA-B*1502	Больные, принадлежащие к монголоидной расе, которым планируется применение карбамазепина	Результаты фармакогенетического тестирования позволяют выявить больных с очень высоким риском развития синдрома Стивенса-Джонсона при применении карбамазепина, что считается основанием для отказа от применения данного ЛС
Определение полиморфного маркера HLA-B*5701	Больные с ВИЧ инфекцией, которым планируется применение абакавира	Результаты фармакогенетического тестирования позволяют выявить больных с очень высоким риском развития гиперчувствительности замедленного типа при применении абакавира, что считается основанием для отказа от применения данного лекарственного

		средства
Определение полиморфизма G1691A гена фактора свертывания V («мутация Лейдена»)	Женщины с отягощенным семейным анамнезом по тромботическим осложнениям, которым планируется применение гормональных контрацептивов	Результаты фармакогенетического тестирования позволяют выявить женщин с очень высоким риском развития тромботических осложнений при применении гормональных контрацептивов, что считается основанием для отказа от применения данной группы ЛС
Определение полиморфизмов гена <i>TPMT</i>	Больные, которым планируется применение азатиоприна или меркаптопурина	Результаты фармакогенетического тестирования позволяют осуществить персонализированный выбор дозы азатиоприна или меркаптопурина, что снижает риск НЛР
Определение полиморфизма гена <i>UGT1A1</i> (аллельный вариант UGT1A*28)	Больные колоректальным раком, которым планируется применение иринотекана	Результаты фармакогенетического тестирования позволяют осуществить персонализированный выбор дозы иринотекана, что снижает риск нежелательных реакций
Выявление в клетках опухоли экспрессии c-Kit*	Больные с неоперабельным и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ у взрослых,	Результаты фармакогенетического тестирования позволяют прогнозировать высокую эффективность иматиниба при наличии экспрессии c-Kit в клетках опухоли

	которым планируется применение иматиниба	
Выявление в клетках опухоли экспрессии гена <i>EGFR</i> *	Больные с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого, которым планируется применение эрлотиниба	Результаты фармакогенетического тестирования позволяют прогнозировать высокую эффективность эрлотиниба при наличии экспрессии гена <i>EGFR</i> в клетках опухоли
Выявление в клетках опухоли экспрессии гена <i>HER2</i> *	Больные раком молочной железы, которым планируется применение трастузумаба	Результаты фармакогенетического тестирования позволяют прогнозировать высокую эффективность трастузумаба при наличии экспрессии гена <i>HER2</i> в клетках опухоли

* В качестве биологического материала для фармакогенетического тестирования используется опухолевая ткань.

Фармакогенетическое тестирование в клинической практике целесообразно проводить в следующих ситуациях:

- при длительном применении ЛС с большим спектром и выраженностью НЛР (в том числе и ЛС с узким терапевтическим диапазоном), особенно у больных с высоким риском развития НЛР;
- при наличии семейного анамнеза по развитию серьезных НЛР;
- при применении ЛС, эффективных у ограниченного числа больных, особенно дорогостоящих ЛС.

Фармакогенетическое тестирование при применении варфарина. Тестирование применяют для выбора начальной дозы варфарина у пациентов с тромбозами (ТЭЛА, тромбозы глубоких

вен и другие венозные тромбозы, артериальные тромбоэмболии, включая эмболический инсульт) и у пациентов с высоким риском тромботических осложнений (постоянная форма фибрилляции предсердий, протезированные клапаны, послеоперационный период, в т.ч. в ортопедической практике). В рамках тестирования определяют следующие аллельные варианты (полиморфизмы):

– полиморфные маркеры *CYP2C9*2* (*rs1799853*) и *CYP2C9*3* (*rs1057910*) гена *CYP2C9*, который кодирует основной фермент биотрансформации варфарина;

– полиморфный маркер *G3673A* (*rs9923321*) гена *VKORC1*, кодирующий молекулу-мишень для варфарина – субъединицу 1 витамин К эпноксидредуктазного комплекса.

Частота генотипов по гену *CYP2C9*, соответствующих медленным метаболитам (носительство аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*), в российской популяции составляет от 20-35%, что сопоставимо с европейскими этническими группами. Частота генотипа *AA* по полиморфному маркеру *G1639A* гена *VKORC1* в российской популяции составляет 13%, что также сопоставимо с европейскими этническими группами.

Однозначно доказано, что носительство аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* и генотип *AA* по полиморфному маркеру *G1639A* ассоциируются с низкими подобранными дозами варфарина, нестабильностью антикоагулянтного эффекта, более частыми кровотечениями при его применении. Фармакогенетическое тестирование заключается в определении у пациента генотипов по генам *CYP2C9* и *VKORC1*.

Для российской популяции пациентов наиболее оптимальным алгоритмом дозирования варфарина на основе результатов фармакогенетического тестирования является формула Gage FB. Выбор начальной дозы варфарина в соответствии с результатами фармакогенетического тестирования может быть рассчитана с помощью on-line-калькулятора (www.warfarindosin.org) или с помощью модуля «Фармакогенетика» программы PharmSuite (<http://pharmsuite.ru>). Сначала рассчитывается индивидуальная начальная доза варфарина, далее доза препарата подбирается по МНО в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Результаты фармакогенетического тестирования по генам *CYP2C9* и *VKORC1* может прогнозировать диапазон колебания поддерживающей суточной дозы варфарина. Диапазон колебания

поддерживающей суточной дозы варфарина представлен в таблице 7.

Таблица 7

Диапазон колебания поддерживающей суточной дозы варфарина в зависимости от соотношения генотипов генов *CYP2C9* и *VKORC1*

Генотипы гена <i>VKORC1</i>	Генотипы гена <i>CYP2C9</i>					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5-7 мг	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2 мг
AG	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг
AA	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг

Использование фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина может способствовать:

- уменьшению сроков подбора его дозы;
- снижению частоты эпизодов чрезмерной гипокоагуляции в 3 раза,
- снижению частоты эпизодов кровотечений в 4,5 раза;
- госпитализаций пациентов по поводу кровотечений и тромботических осложнений на 43%;
- снижению затрат на лечения примерно на 100 рублей на 1 пациента в месяц.

Фармакогенетический тест для варфарина включен в Практические рекомендации по применению фармакогенетического тестирования экспертов Европейского научного фонда (2011).

Фармакогенетическое тестирование при применении клопидогрела. Фармакогенетическое тестирование для оценки фармакологического ответа при применении клопидогрела назначают при прогнозировании развития резистентности к

клопидогрелу и персонализированный выбор других антиагрегантов у пациентов:

- с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве;
- с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитика;
- с другими формами ишемической болезни сердца (ИБС) при непереносимости ацетилсалициловой кислоты;
- с ишемическим инсультом;
- с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий.

В рамках данного тестирования анализирую аллельные варианты *CYP2C19*2* (*rs4244285*) и *CYP2C19*3* (*rs4986893*) гена *CYP2C19*, который кодирует основной фермент биотрансформации клопидогрела (пролекарство), участвующий в образовании его активного метаболита, обладающего антиагрегантным эффектом.

Частота генотипов по гену *CYP2C19*, соответствующих медленным метаболитаторам (носительство аллельных вариантов *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3*), в российской популяции составляет 11,4%, что сопоставимо с европейскими этническими группами.

У пациентов, являющихся носителями аллельных вариантов *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3*, отмечается слабый антиагрегантный эффект клопидогрела в связи с нарушением образования его активного метаболита в печени, что является основой генетически детерминированной резистентности к данному препарату. Клинические последствия данного феномена, состоит в том, что у носителей аллельных вариантов *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3*, получающих клопидогрел, выше риск сердечно-сосудистых событий, по сравнению с пациентами, не несущими данные аллельные варианты.

При выявлении у больного носительства *CYP2C19*2* или *CYP2C19*3* (в гетерозиготном или гомозиготном состоянии) рекомендуется выбрать другой антиагрегант, например, тиклопидин, прасугрел (в России не зарегистрирован), тикагрелол (в России не зарегистрирован).

У пациентов, несущих данные маркеры, применение тиклопидина, прасугрела, тикагрелора вызывают *антиагрегантный эффект*, сопоставимый с клопидогрелом у пациентов, не несущих данные аллельные варианты. Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору антиагрегантов с традиционным методом применения клопидогрела без предварительного фармакогенетического тестирования.

Тест включен в Практические рекомендации по применению фармакогенетического тестирования экспертов Европейского научного фонда (2011).

Фармакогенетическое тестирование при применении статинов. Фармакогенетическое тестирование статинов применяют при прогнозировании развития миопатий (в т.ч. и рабдомиолиза) у пациентов, которым планируется применение статинов и персонализированный выбор максимальной дозы статинов. Анализируются полиморфные маркеры $SLCO1B1^*5$ (с.521T>C, *rs4149056*) гена *SLCO1B1*, который кодирует полипептид, транспортирующий органические анионы и участвующий в выведении статинов печенью в желчь.

Частота генотипов по гену *SLCO1B1*, в российской популяции не известна, в других европейских этнических группах – 8-20%.

Носительство аллельного варианта $SLCO1B1^*5$ ассоциируется с высоким риском развития миопатии, вплоть до рабдомиолиза, при применении статинов: симвастатина, аторвастатина, правастатина, розувастатина.

При выявлении гетерозиготного (генотип с.521TC) или гомозиготного (генотип с.521CC) носительства аллельного варианта $SLCO1B1^*5$ максимальная доза статинов должна быть ниже по сравнению с носителями генотипа с.521TT («дикий» тип). Максимально допустимая суточная доза статинов в зависимости от носительства определенного генотипа по гену *SLCO1B1* представлена в таблице 8.

Максимально допустимая суточная доза статинов в зависимости от носительства определенного генотипа по гену *SLCO1B1*

Генотип ЛС	<i>TT</i>	<i>ТС</i>	<i>СС</i>
Симвастатин	80 мг/сутки	40 мг/сутки	20 мг/сутки
Аторвастатин	80 мг/сутки	40 мг/сутки	20 мг/сутки
Правастатин	80 мг/сутки	40 мг/сутки	40 мг/сутки
Розувастатин	40 мг/сутки	20 мг/сутки	20 мг/сутки
Флувастатин	80 мг/сутки	40 мг/сутки	80 мг/сутки

Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору доз статинов с традиционным методом применения статинов без предварительного фармакогенетического тестирования.

Тест включен в Практические рекомендации по применению фармакогенетического тестирования экспертов Европейского научного фонда (2011).

Фармакогенетическое тестирование при применении тамоксифена. Фармакогенетическое тестирование тамоксифена применяют при прогнозировании низкой эффективности тамоксифена у пациенток с постменопаузальным эстроген-положительным раком молочной железы. В рамках тестирования анализируются полиморфные маркеры CYP2D6*3 (*rs35742686*), CYP2D6*4 (*rs3892097*), CYP2D6*5 (делеция гена), CYP2D6*6 (*rs5030655*), CYP2D6*7 (*rs5030867*), CYP2D6*9 (*rs5030656*), CYP2D6*10 (*rs1065852*), CYP2D6*41 (*rs28371725*) гена *CYP2D6*, который кодирует фермент биотрансформации тамоксифена, превращающий его в активный метаболит.

Частота носительства аллельного варианта CYP2D6*4 (в гомозиготном и гетерозиготном состоянии) в российской популяции составляет до 30%, в других европейских этнических группах – до 10%.

Носительство «медленных» аллельных вариантов CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, CYP2D6*6, CYP2D6*7, CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*41 ассоциируется с замедлением образования активного метаболита тамоксифена (эндоксифена) в печени и низкой эффективностью тамоксифена (короткая длительность ремиссии) у пациенток с постменопаузальным эстроген-позитивным раком молочной железы.

Выявление как гомозиготного, так и гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, CYP2D6*6, CYP2D6*7, CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*41 прогнозирует низкую эффективность тамоксифена, в таких случаях следует отказаться от применения тамоксифена и выбрать ингибиторы ароматазы.

Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору схем лечения с традиционным методом применения тамоксифена без предварительного фармакогенетического тестирования.

Тест включен в Практические рекомендации по применению фармакогенетического тестирования экспертов Европейского научного фонда (2011).

Фармакогенетическое тестирование при применении иринотекана. Фармакогенетическое тестирование иринотекана применяют при прогнозировании развития нейтропении при применении иринотекана у пациентов с колоректальным раком. В рамках тестирования анализируются полиморфный маркер UGT1A1*28 гена *UGT1A1*, который кодирует фермент биотрансформации активного метаболита иринотекана SN-38, превращающий его в неактивный глюкуронид).

Частота носительства аллельного варианта UGT1A1*28 (гомозиготное носительство) в российской популяции не известно, в других европейских этнических группах – до 13%.

Гомозиготное носительство аллельного варианта UGT1A1*28 (генотип UGT1A1*28/*28) ассоциируется с нарушением биотрансформации активного метаболита иринотекана SN-38, накоплением его в организме и высоким риском развития нейтропении и тяжелой диареи.

Выявлении носительства полиморфизма гена *UGT1A1* (аллельный вариант UGT1A1*28) рекомендуется начинать лечение с минимальных доз препарата- 125 мг/м²/сутки.

Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору дозы иринотекана с традиционным методом применения иринотекана без предварительного фармакогенетического тестирования.

Тест не включен в Практические рекомендации по применению фармакогенетического тестирования экспертов Европейского научного фонда (2011).

Фармакогенетическое тестирование при применении азатиоприна и 6-меркаптопурина. Фармакогенетическое тестирование азатиоприна и 6-меркаптопурина применяют при развитии гематологической токсичности при применении азатиоприна и 6-меркаптопурина у пациентов с болезнью Крона или неспецифическим язвенным колитом. В рамках тестирования анализируются полиморфные маркеры TRMT*2 (с.238G>C, rs1800462), TRMT*3A (комбинации rs1142345 и rs1800460), TRMT*3B (с.460G>A), TRMT*3C (rs1142345) гена *TPMT*, который кодирует фермент биотрансформации азатиоприна и 6-меркаптопурина до неактивных метилированных метаболитов.

Частота носительства аллельных вариантов TRMT*2, TRMT*3A, TRMT*3B, TRMT*3C в российской популяции не известна, в других европейских этнических группах – до 4%.

Носительство аллельных вариантов TRMT*2, TRMT*3A, TRMT*3B, TRMT*3C ассоциируется с высоким риском развития гематологической токсичности в первую неделю применения азатиоприна или 6-меркаптопурина, назначаемых в стандартных дозах.

При выявлении гомозиготного носительства аллельных вариантов TRMT*2, TRMT*3A, TRMT*3B, TRMT*3C рекомендуется начинать лечение азатиоприном или 6-меркаптопурина с дозы, составляющей 10% от стандартной рекомендованной, при гетерозиготном носительстве – 50% от стандартной рекомендованной. Коррекцию дозы азатиоприна или 6-меркаптопурина у таких пациентов должно проводиться с учетом результатов терапевтического лекарственного мониторинга: определения концентрации азатиоприна и 6-меркаптопурина в плазме крови.

Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору дозы азатиоприна или 6-

меркапотпурина с традиционным методом применения препаратов без предварительного фармакогенетического тестирования.

Фармакогенетическое тестирование при применении абакавира. Фармакогенетическое тестирование абакавира применяют при прогнозировании развития синдрома гиперчувствительности при применении абакавира у пациентов с ВИЧ-инфекцией. В рамках тестирования анализируются полиморфные маркеры HLA-B*5701 одного из генов главного комплекса гистосовместимости (HLA).

Частота носительства аллельного варианта HLA-B*5701 в российской популяции не известна, в других европейских этнических группах – до 5%.

Носительство аллельного варианта HLA-B*5701 ассоциируется с развитием синдрома гиперчувствительности при применении абакавира: у 50% пациентов, несущих данный аллельный вариант в гомозиготном или гетерозиготном состоянии, при применении абакавира развивается синдром гиперчувствительности. При выявлении носительства аллельного варианта HLA-B*5701 следует отказаться от применения абакавира.

Скрининг пациентов на носительство данного генетического маркера позволяет снизить частоту развития синдрома гиперчувствительности при применении абакавира до 0%.

Фармакогенетическое тестирование при применении такролимуса. Фармакогенетическое тестирование такролимуса применяют для персонализации дозирования такролимуса для профилактики развития нейротоксичности у пациентов, на диализе, которым предстоит трансплантация почки или в первый день после трансплантации. В рамках тестирования анализируется полиморфный маркер CYP3A5*3 (*rs776746*) гена *CYP3A5*, который кодирует главный фермент биотрансформации такролимуса.

Частота носительства аллельного варианта CYP3A5*3 в российской популяции не известна, в других европейских этнических группах – от 7 до 30%.

Носительство аллельного варианта CYP3A5*3 ассоциируется с развитием нефротоксичности при применении такролимуса с помощью стандартного режима дозирования (в дозе 0,25 мг/кг в сутки). При выявлении генотипа CYP3A5*3/*3 начальная доза такролимуса должна составлять 0,15 мг/кг/сутки, CYP3A5*1/*3 – 0,20 мг/кг/сутки, CYP3A5*1/*1 – 0,25 мг/кг/сутки.

Генотипирование по гену *CYP3A5* не заменяет применения терапевтического лекарственного мониторинга (определение концентрации такролимуса в плазме крови).

Для сбора биологического материала для фармакогенетического тестирования применяют следующие требования. Венозная кровь наливается в специальную пробирку, содержащую ЭДТА, закрывается крышкой и тщательно перемешивается (10 переворотов пробирки), на пробирку наклеивается пластырь, на котором указывается фамилия и инициалы пациента. Пробирка с кровью доставляется в лабораторию или замораживается в любой морозильной камере до момента передачи в лабораторию. Транспортировка пробирки с кровью не требует каких-либо охлаждающих средств.

В будущем ожидается увеличение количества фармакогенетических тестов, которые целесообразно использовать в клинической практике для персонализации выбора ЛС и их доз, также как и повышение доступности фармакогенетического тестирования для российских врачей и пациентов.

6. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА

Нежелательные лекарственные реакции представляют серьезную проблему, приводя подчас к инвалидности и даже смерти пациентов, в некоторых странах они выходят на 4–5 место среди всех причин смерти. Так, например, в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях доказано, что применение варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий на 41% снижает частоту ишемических инсультов. При этом варфарин в 25% случаев может вызывать кровотечения (из них 2% — это т.н. «большие» кровотечения, опасные для жизни). Из этого следует, что широкому применению варфарина в клинической практике препятствуют нерешенные проблемы безопасности его применения. Очевидно, что безопасность ЛС зависит от индивидуальных особенностей организма, поэтому их применение требует *персонализированного подхода* к каждому конкретному человеку. Подобный адресный подход, лежащий в основе персонализированной медицины, позволит не только повысить безопасность медикаментозного

лечения, но и сократить расходы на коррекцию нежелательных реакций. Необходимость персонализации лечебных методов осознавалась давно, а слова великого русского врача М.Я.Мудрова, жившего в XVIII в., о необходимости «лечить не болезнь по одному только ее имени, а самого больного», как нельзя лучше отражают суть персонализированной медицины. Благодаря достижениям молекулярной медицины и, прежде всего, молекулярной генетики сегодня появились высокоэффективные технологии, делающие персонализированную медицину реальностью. Следует также отметить, что помимо генетических исследований «инструментом» персонализированной медицины становится исследование в крови т.н. биомаркеров (как правило, определенных белков), позволяющих прогнозировать развитие или течение тех или иных заболеваний.

Однако концепция биомаркеров, называемая *фармакопротеомикой*, находится в начальной стадии развития. На роль инструментов персонализированной медицины претендуют и абсолютно новые направления, такие как *фармакотранскриптомика* (изучение работы гена на основе изучения матричных РНК) и *фармакометабономика* (изучение «интимных» метаболических процессов, происходящих с ЛС).

Очевидно, что персонализация применения ЛС может оказать существенное влияние на частоту развития нежелательных реакций, в т.ч. со смертельным исходом. Поэтому использование подобного подхода в практическом здравоохранении поощряется и поддерживается Еврокомиссией и FDA. В настоящее время наиболее близким к клинической практике направлением развития персонализированной медицины является персонализированный выбор ЛС на основе изучения генетических особенностей пациентов, или фармакогенетический подход к медикаментозной терапии. Это связано с тем, что именно генетические особенности пациентов в наибольшей степени определяют «фармакологический ответ» на применение ЛС и, прежде всего, развитие НЛР. Факторы, влияющие на фармакологический ответ при применении ЛС представлены на рисунке 16.



Рисунок 16. Факторы, влияющие на фармакологический ответ при применении ЛС

Выявление генетических особенностей у больных позволит врачу индивидуально подбирать наиболее эффективные и безопасные ЛС из определенных групп, а также их дозу (фармакогенетический подход).

Фармакогенетический подход к выбору ЛС и определению дозировки может быть применен в кардиологии (оральные антикоагулянты, β -адреноблокаторы, статины), пульмонологии (β -адреномиметики), ревматологии (метотрексат), психиатрии (антидепрессанты, нейролептики, транквилизаторы), неврологии (противосудорожные препараты), онкологии (цитостатики) и т.д. Он позволит не только повысить эффективность терапии и снизить частоту развития нежелательных реакций, но и сэкономить на дорогостоящих ЛС, которые при эмпирическом выборе могут оказаться неэффективными для данного пациента. При этом фармакогенетический подход наиболее оправдан при лечении пациентов с высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций, а также при применении ЛС, характеризующихся:

- большим спектром и выраженностью нежелательных лекарственных реакций;
- длительным применением (сердечно-сосудистые, психотропные ЛС, гормональные препараты и т.д.);
- узким терапевтическим диапазоном;

– высокой стоимостью.

Очевидно, что внедрение подходов персонализированной медицины в повседневную клиническую практику возможно только при тесном взаимодействии генетиков, биохимиков, фармакокинетиков, клиницистов, в т.ч. клинических фармакологов. Кроме того, методология персонализированной медицины должна «пронизывать» учебные программы подготовки врачей на до- и последипломном этапах обучения. Персонализированная медицина призвана помочь врачу «увидеть» за таблеткой конкретного больного. Использование в повседневной клинической практике высокотехнологичных, инновационных методов персонализированной медицины вместе с достижениями доказательной медицины позволит снизить частоту нежелательных лекарственных реакций, в т.ч. и смертельных исходов, повысить качество фармакотерапии. Более того, возможности персонализированной медицины следует учитывать в процессе совершенствования системы фармаконадзора, а именно, той ее части, которая касается разработки и внедрения методов, повышающих безопасность применения ЛС.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сычев Д. А., Раменская Г. В., Игнатьев И. В., Кукес В. Г. Клиническая фармакогенетика / Под редакцией Кукеса В. Г., Бочкова Н. П. — М.: Гэотар-Медиа. — 2007. — 248 с.
2. Чекман И. С., Горчакова Н. А., Казак Л. И. с соавт. Фармакология / Под редакцией Чекмана И.С. – винница: Нова Книга 2013. – 792 с.
3. Чабанова В.С. Фармакология / Учебное пособие. Минск. Высш. шк. – 2013. – 447 с.
4. Кукес В. Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. — М.: Реафарм. — 2004. — 144 с.
5. Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник. - 3-е изд., перераб. и доп. / под ред. В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева. - 2012. - 840 с.: ил.
6. Кукес В. Г., Сычев Д. А. Персонализированная медицина: новые возможности для повышения безопасности фармакотерапии //Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. – 2010. – №. 1.

7. Ефимцева Э. А., Челпанова Т. И. Параоксоназа: молекулярно-генетические аспекты и клиническое значение // Успехи современной биологии. – 2012. – Т. 132. – №. 3. – С. 282-296.
8. Курдюков И. Д. Параоксоназа-1: генетические, биохимические и токсикологические аспекты // Токсикологический вестник. – 2011. – №. 1. – С. 48-48.
9. Байтаева Д. А., Бессмельцев С. С. Обмен порфиринов при вторичной печёночной порфирии у больных с наследственным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93. – №. 3.
10. Жарин В. А., Федорович С. В., Маркова А. Г. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков. – 2017. – Репозиторий БГМУ. – Обзор и лекции. Беларусь.
11. Norcross M. A. et al. Abacavir induces loading of novel self-peptides into HLA-B* 57: 01: an autoimmune model for *HLA*-associated drug hypersensitivity // AIDS (London, England). – 2012. – Т. 26. – №. 11. – С. F21.
12. Leppert W., Majkowicz M. The impact of tramadol and dihydrocodeine treatment on quality of life of patients with cancer pain // International journal of clinical practice. – 2010. – Т. 64. – №. 12. – С. 1681-1687.
13. Leckband S. G. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for *HLA-B* genotype and carbamazepine dosing // Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2013. – Т. 94. – №. 3. – С. 324-328.
14. Cvetkovic M. et al. Effect of Age and Allele Variants of *CYP3A5*, *CYP3A4*, and *POR* Genes on the Pharmacokinetics of Cyclosporin A in Pediatric Renal Transplant Recipients From Serbia // Therapeutic drug monitoring. – 2017. – Т. 39. – №. 6. – С. 589-595.
15. Simon N. et al. Omeprazole, pantoprazole, and *CYP2C19* effects on clopidogrel pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships in stable coronary artery disease patients // European journal of clinical pharmacology. – 2015. – Т. 71. – №. 9. – С. 1059-1066.
16. Hu Z. Y. et al. Dose-dependent association between *UGT1A1** 28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: low doses also increase risk // Clinical Cancer Research. – 2010. – С. clincanres. 1122. subyr.

Учебное издание

Фармакогенетика

учебное пособие

Составители:

Дарья Симоновна Прокофьева

Альфия Хаматьяновна Нургалиева

Дина Даяновна Надыршина

Эльза Камилевна Хуснутдинова

Редактор Дарья Симоновна Прокофьева

Уфа 2017