



Генетические полиморфизмы и их связь с метаболизмом лекарственных средств



Введение

- Генетические полиморфизмы представляют собой различия в последовательностях ДНК, которые встречаются у разных индивидов и могут оказывать значительное влияние на метаболизм лекарственных средств. Индивидуальные различия в обработке лекарств приводят к неодинаковой фармакокинетике и фармакодинамике, что отражается на эффективности и безопасности терапии.
- Изучение генетических полиморфизмов имеет огромное значение для развития персонализированной медицины, позволяя врачам учитывать генетические особенности пациента при назначении препаратов. В данной презентации мы рассмотрим основные генетические полиморфизмы, их влияние на метаболизм лекарственных средств и принципы применения этих знаний в клинической практике.

Фармакогенетика как наука

Фармакогенетика — это область медицинской генетики, изучающая влияние генетических факторов на индивидуальные различия в восприятии и действии лекарственных препаратов. Она рассматривает, каким образом генетические особенности влияют на метаболизм, распределение, воздействие и безопасность медикаментов.

Основные аспекты фармакогенетики:

Фармакокинетика

- как генетические полиморфизмы влияют на всасывание, распределение, метаболизм и выведение лекарств.

Фармакодинамика

- как генетические различия воздействуют на восприятие организмом активных веществ препаратов.

Токсичность и побочные эффекты

- почему одни пациенты переносят медикаменты легче, а другим требуются особые дозировки или полный отказ от приёма препарата.

Значение полиморфизмов

Влияние на метаболизм лекарственных средств:

- Активаторы и ингибиторы: полиморфизмы в генах, кодирующих ферменты, могут повышать или понижать активность ферментов, участвующих в метаболизме лекарств.
- Транспортёры: полиморфизмы в генах транспортных белков могут повлиять на абсорбцию и распределение лекарств в организме.

Влияние на эффективность терапии:

- Полиморфизмы могут изменять концентрацию активного вещества в плазме крови, что сказывается на достижении желаемого терапевтического эффекта.
- Некоторые полиморфизмы определяют, будет ли препарат эффективен вообще или потребуются смена терапии.

Влияние на безопасность и токсичность лекарственных средств:

- Повышенный риск токсичности: некоторые полиморфизмы могут усиливать токсичность препарата, что приводит к серьезным побочным эффектам.
- Персонализация дозировок: понимание генетических особенностей позволяет врачам подбирать дозы индивидуально, снижая риск осложнений.

Аллельные варианты полиморфизмов:

Ultra rapid metabolizers (UM)

- повышенная активность фермента, быстрая переработка лекарств.

Extensive metabolizers (EM)

- нормальное функционирование фермента.

Intermediate metabolizers (IM)

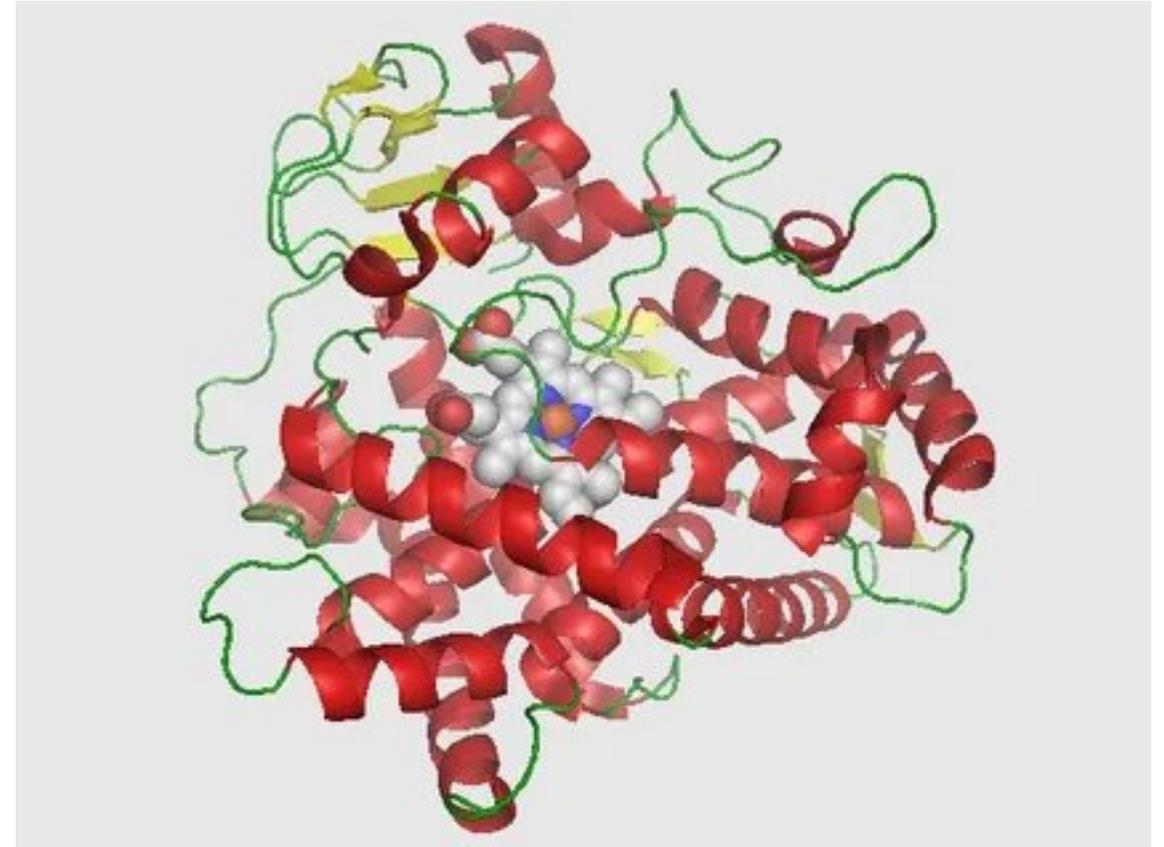
- умеренно сниженная активность фермента.

Poor metabolizers (PM)

- полное отсутствие активности фермента.

CYP2D6

- CYP2D6 — это фермент из суперсемейства цитохрома P450, который играет ключевую роль в метаболизме приблизительно 25% всех лекарственных препаратов. Он катализирует окисление многочисленных соединений, таких как антидепрессанты, бета-блокаторы, антигистаминные препараты и обезболивающие.



Конкретные примеры влияния полиморфизма CYP2D6 на эффективность лекарств:

Кодеин

- при отсутствии активности CYP2D6 превращается в морфин медленно или вовсе не превращается, что делает его неэффективным обезболивающим средством.

Тамоксифен

- при дефиците CYP2D6 не конвертируется в активную форму, что снижает эффективность лечения рака молочной железы.

Метопролол

- при быстром метаболизме уменьшается его гипотензивный эффект.

CYP2C19

Характеристика фермента:

CYP2C19 — это фермент из семейства цитохромов P450, который принимает участие в метаболизме более 10% лекарственных препаратов. Он участвует в преобразовании различных классов препаратов, включая антисекреторные (ингибиторы протонного насоса), антипсихотики, антидепрессанты и кардиологические препараты.

Последствия полиморфизмов данного фермента:

Варфарин

- SM и NMet могут нуждаться в снижении дозы из-за повышенного риска кровотечений.

Антибиотики

- SM и NMet подвержены большим побочным эффектам из-за накопления активных форм антибиотиков.

Кардиология

- См и NMet нуждаются в особой осторожности при приёме клозапина и прозака.

CYP2C9

Характеристика фермента:

CYP2C9 — это фермент из семейства цитохромов P450, который участвует в метаболизме примерно 15% всех лекарственных препаратов. Он играет ключевую роль в катаболизме антикоагулянтов (варфарин), противовоспалительных препаратов (НПВС) и сульфаниламидов.

Последствия для фармакогенетики:

Варфарин

Пациенты с низкими уровнями активности фермента могут иметь повышенный риск кровотечения из-за длительного пребывания активного препарата в организме.

НПВС

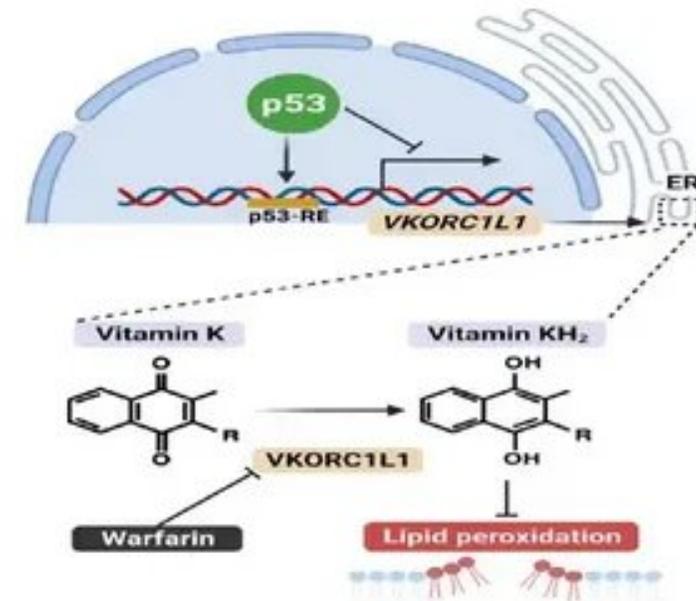
Для промежуточных и плохих метаболизаторов доза должна быть скорректирована, чтобы избежать токсических проявлений.

Сульфаниламиды

Снижение активности фермента может привести к повышению риска побочных эффектов и аллергических реакций.

VKORC1

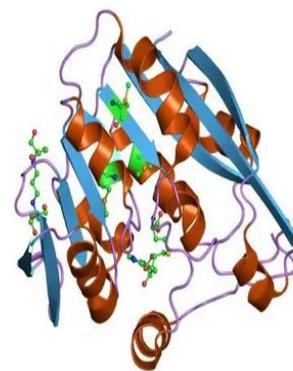
- VKORC1 (Vitamin K Epoxide Reductase Complex Subunit 1) — это ген, кодирующий субъединицу комплекса витамина-К-эпоксидредуктазы. Этот фермент участвует в восстановлении витамина К, который необходим для синтеза факторов свертываемости крови.
- Генетический анализ VKORC1 позволяет оптимизировать дозу варфарина, уменьшив риск тромбообразования или геморрагических осложнений.
- Таким образом, полиморфизмы VKORC1 оказывают серьезное влияние на выбор начальной дозы варфарина и ведение пациентов, принимающих антикоагулянты.



ТРМТ (тиопуринметилтрансфераза)

ТРМТ — это фермент, участвующий в метаболизме тиопуриновых препаратов (меркаптопурин, азатиоприн), которые широко используются в лечении воспалительных заболеваний кишечника, ревматоидного артрита и лейкемии.

Генетический анализ ТРМТ обязателен перед назначением тиопуриновых препаратов, чтобы избежать тяжелых побочных эффектов и правильно рассчитать дозу.



Меркаптопурин

- При низком уровне активности фермента возрастает риск токсических эффектов (цитопения, гепатотоксичность).

Азатиоприн

- Точно так же пациенты с РМ фенотипом подвергаются серьезному риску побочных эффектов.

DPYD (дигидропиримидиндегидрогеназа)

DPYD — это фермент, участвующий в метаболизме пиримидиновых производных, включая 5-фторурацил (5-FU), применяемый в химиотерапии рака желудка-кишечного тракта и головы/шеи.

Последствия для фармакогенетики

5-Фторурацил (5-FU): При низком уровне активности фермента высока вероятность тяжелых токсических эффектов (энтеропатия, нейтропения, неврологические расстройства).

UGT1A1

UGT1A1 (UDP-глюкуронозилтрансфераза 1A1) — это фермент, участвующий в обезвреживании билирубина и различных лекарственных препаратов посредством глюкуронизации. Это важная фаза II детоксикации, необходимая для устранения токсинов и метаболизма лекарств.

Иринотекан:

- У пациентов с полиморфизмом UGT1A1 увеличивается риск диареи и нейтропении из-за снижения способности выводить продукты распада препарата.

HLA-B*57:01

HLA-B*57:01 — это аллельный вариант главного комплекса гистосовместимости (HLA), расположенного на 6-й хромосоме. HLA-комплекс играет ключевую роль в представлении антигенов иммунной системе и запуске иммунного ответа.

Этот аллель связан с сильным увеличением риска развития тяжёлой кожной реакции — синдрома Стивенса-Джонсона (SSJS)/токсического эпидермального некролиза (TEN) при приеме абакавира (противоретровирусный препарат).

Абакавир: Пациенты с HLA-B*57:01 находятся в зоне риска развития SSJS/TEN при приёме абакавира.

Другие препараты: Существуют доказательства ассоциации HLA-B*57:01 с реакциями на карбамазепин и ламотриджин.

SLCO1B1

SLCO1B1 (Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 1B1) — это мембранный транспортёр, расположенный на поверхности клеток печёночных канальцев и энтероцитов тонкой кишки. Он переносит органические анионные соединения, включая статины, гормоны и желчные кислоты, внутрь клеток.

Симвастатин

- У пациентов с полиморфизмом SLCO1B1 увеличивается риск миопатии и рабдомиолиза из-за снижения транспорта симвастатина в печень и увеличения его содержания в мышцах.

NAT2

NAT2 (N-ацетилтрансфераза 2) — это фермент, участвующий в ацетилировании ароматических аминов и гидразинов, что является важным механизмом детоксикации. NAT2 играет ключевую роль в метаболизме ряда лекарственных препаратов и канцерогенов.

Изониязид

- Пациенты с SA фенотипом подвергаются повышенному риску периферической невропатии.

Проциклидин

- Риск холинергического криза у пациентов с FA фенотипом.

G6PD-дефицит

G6PD (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа) — это фермент, необходимый для поддержания антиоксидантной защиты эритроцитов. Недостаточность этого фермента приводит к повышенной хрупкости красных кровяных телец и риску гемолитической анемии.

Препараты, вызывающие гемолиз

- Противомаларийные (хлорохин, примахин), сульфаниламиды, нитрофураны и другие препараты могут спровоцировать гемолитическую анемию у пациентов с G6PD-дефицитом.

Отсутствие профилактики

- Без учёта недостаточности фермента прием таких препаратов может привести к опасным последствиям.

Бета-адренорецепторы

Бета-адренорецепторы (ADRB1 и ADRB2) — это рецепторы, находящиеся на поверхности клеток сердца, сосудов и гладких мышц, которые реагируют на стимуляцию адреналина и норадреналина. Эти рецепторы принимают участие в регуляции сердечной деятельности, сосудистого тонуса и дыхания.

Существуют полиморфизмы в генах ADRB1 и ADRB2, которые влияют на структуру и функцию рецепторов, что может привести к изменению их реакции на фармацевтические препараты, такие как бета-блокаторы.

ADRB1:

- Полиморфизмы в этом гене могут изменять чувствительность миокарда к действию бета-блокаторов, влияя на частоту пульса и артериальное давление.

ADRB2:

- Полиморфизмы могут изменять реакцию бронхов на агонисты бета-адренорецепторов, такие как сальбутамол, используемый при бронхиальной астме.

Применение знаний о полиморфизмах бета-адренорецепторов в клинической практике:

Сердечно-сосудистая терапия

- Полиморфизмы в гене ADRB1 могут изменять чувствительность сердца к действию бета-блокаторов. Например, носители некоторых аллелей могут демонстрировать меньшую эффективность или больший риск побочных эффектов при использовании традиционных бета-блокаторов.

Бронхолёгочная терапия

- Полиморфизмы в гене ADRB2 могут влиять на реакцию дыхательных путей на агонисты бета-адренорецепторов, такие как сальбутамол и формотерол, которые используются для купирования приступов бронхиальной астмы.

Спортивная медицина

- Исследования показывают, что полиморфизмы ADRB2 могут играть роль в физической выносливости и адаптации к физическим нагрузкам. Носители определённых аллелей могут проявлять повышенную аэробную производительность и лучшую адаптацию к спортивным занятиям.

Психиатрия и наркология

- Есть данные, свидетельствующие о связи полиморфизмов ADRB2 с зависимостью от никотина и алкоголя. Возможно, что пациенты с определёнными аллелями ADRB2 могут испытывать большее удовольствие от курения или употребления спиртного, что влияет на склонность к злоупотреблению.

Серотониновый транспортер (SLC6A4)

- Серотониновый транспортер (SERT, SLC6A4) — это белок, расположенный на мембране нервных клеток, который отвечает за обратное поглощение серотонина из синаптической щели обратно в пресинаптический нейрон. SERT играет ключевую роль в регуляции уровня серотонина в мозге, что важно для настроения, аппетита, сна и других функций нервной системы.
- **Причины полиморфизма:** известны различные аллельные варианты гена SLC6A4, которые могут изменять функцию транспортеров:
- **5-HTTLPR:** Полиморфизм, относящийся к промоторной области гена, определяющей экспрессию SERT. Различают длинную (L) и короткую (S) версию, причем короткая версия ассоциируется с пониженной экспрессией транспортеров.
- **rs25531:** Дополнительный полиморфизм, уточняющий влияние 5-HTTLPR на экспрессию SERT.

Фармакогенетика полиморфизмов SLC6A4

Психотропные препараты

- Индивиды с короткой версией 5-HTTLPR могут быть более чувствительны к антидепрессантам, ингибирующим обратный захват серотонина (SSRI), таким как флуоксетин или сертралин.

Эмоциональные расстройства

- Короткий вариант 5-HTTLPR связан с повышением риска депрессии и тревожных расстройств.

COMT

- COMT (катехол-О-метилтрансфераза) — это фермент, осуществляющий метаболизм катехоламинов (дофамина, адреналина, норадреналина) и некоторых лекарственных препаратов. Он играет ключевую роль в регуляции центральной нервной системы и гормонального фона.
- **Причины полиморфизма:** известно несколько аллельных вариантов гена COMT, которые влияют на активность фермента:
- **Val158Met:** Наиболее известный полиморфизм, при котором заменяется валин на метионин в позиции 158. Валиновая версия ассоциируется с большей активностью фермента, тогда как метиониновая версия — с меньшей.

Фармакогенетика полиморфизма COMT

Психиатрия

- Полиморфизмы COMT могут влиять на когнитивную функцию и настроение, изменяя баланс дофамина в головном мозге. Предварительное тестирование на полиморфизмы COMT может помочь врачам подбирать антидепрессанты и анксиолитики, которые соответствуют генетическим особенностям пациента.

Анальгетики

- Альтернативные варианты COMT могут изменять эффективность анальгезии и риск развития толерантности к наркотическим средствам. Генетический анализ COMT может позволить оптимизировать дозировку наркотических анальгетиков и снизить риск развития привыкания.

Заключение

- Генетические полиморфизмы оказывают значительное влияние на метаболизм лекарственных средств, что выражается в изменении их эффективности, токсичности и длительности действия.
- Знания о полиморфизмах позволяют врачам оптимизировать назначение лекарственных препаратов, снижая риск побочных эффектов и повышая эффективность терапии. Внедрение генетического тестирования в медицинскую практику становится залогом успеха персонализированной медицины, гарантируя лучшее качество оказания медицинской помощи и обеспечение благополучия пациентов.

Спасибо за внимание!