

## **Фармокогенетические энзимопатии**

## Содержание

Введение.....	3
1. Основы фармакогенетики.....	4
2. Фармакогенетические закономерности I фазы биотрансформации.....	6
3. Фармакогенетические закономерности II фазы биотрансформации.....	9
4. Фармакогенетические закономерности транспорта лекарственных средств.....	14
Заключение.....	20
Список источников.....	23

## **Введение**

Фармакогенетика изучает индивидуальные различия в ответах на лекарства, обусловленные аллельными вариациями в генах, определяющих метаболизм лекарства, эффективность и токсичность. Это направление как раздел экологической медицинской генетики и клинической фармакологии зародилось в результате практической потребности разобраться в осложнениях лекарственного лечения. Клиническая фармакология накапливала наблюдения патологических реакций на лекарства, а медицинская генетика расшифровывала механизмы их возникновения.

Врач сталкивается с повышенной чувствительностью индивида к лекарству, похожей на передозировку, хотя больному назначена доза, соответствующая его возрасту и полу; с частичной или полной толерантностью больного к лекарству, даже несмотря на увеличение дозы; с парадоксальными реакциями на лекарство, включающими совсем другие осложнения, чем те, которые могли бы быть обусловлены механизмами действия лекарства.

Основные положения фармакогенетики были сформулированы в 1950-1970 гг. Термин «фармакогенетика» был введен в 1958 г. немецким ученым Ф. Фогелем. Развитие фармакогенетики основывалось на регистрации нежелательных лекарственных реакций с их анализом сначала клинико-генеалогическим и близнецовым методами, а в последующем - молекулярно-генетическим. 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.

## **1. Основы фармакогенетики**

Генетическое разнообразие человека – основа индивидуальных различий биотрансформации ксенобиотиков, к которым и относятся лекарства. Следовательно, теоретической базой фармакогенетики является функциональная геномика человека, а именно сведения о полиморфизме генов, вовлеченных в биотрансформацию лекарств и в генетический контроль их взаимодействия. Таким образом, основная задача фармакогенетики – изучение аллельных вариантов генов, определяющих индивидуальные особенности фармакокинетических и фармакодинамических характеристик организма.

Расшифровка генома человека и прогресс фармакологии выдвинули фармакогенетику на одно из первых мест в персонализированной медицине (индивидуализированное лечение).

Индивидуальные вариации в ответе на лекарства осуществляются двумя путями. Во-первых, за счет фармакокинетических процессов (всасывания, транспортировки, метаболизма и выведения лекарства или метаболитов). Во-вторых, за счет фармакодинамики лекарства. Вследствие аллельных вариаций наблюдаются различия в мишенях (рецепторах, ферментах) или метаболических путях. Таким образом, говоря обобщенно, фармакогенетика изучает любые генетически детерминированные вариации в ответе на лекарства в отношении эффективности и токсичности.

Все ступени биотрансформации лекарственных средств осуществляются соответствующими ферментами и белками. Список основных из них представлен в Таблице 1.

**Таблица 1. Ферменты и белки биотрансформации лекарственных средств**

I фаза	II фаза	Транспортеры
Цитохром P450 ДППД Бутирилхолинэстераза (псевдохолинэстераза) PON АДН и АЛДН и другие ферменты, отвечающие за микро- сомальное окисление	UGT NAT TPMT SULT Глутатионтрансферазы Эпоксидазгидролазы	Гликопротеин Р Транспортные системы: олигонуклеотидов, нуклеотидов, органических анионов, органических катионов, множественной лекарственной устойчивости

*Примечание:* ДПДГ – дигидропиримидиндегидрогеназа. SULT – сульфотрансфераза.

Генетический полиморфизм определяет три главных фенотипа метаболизаторов (лиц, принимающих лекарства): экстенсивные, медленные и быстрые.

**Экстенсивные метаболизаторы** – индивиды с нормальной скоростью метаболизма рассматриваемых лекарственных средств. К этой группе принадлежит большинство населения. Они являются чаще всего гомозиготами по «дикому» аллелю соответствующего фермента.

**Медленные метаболизаторы** характеризуются сниженной скоростью метаболизма рассматриваемого лекарственного средства. С генетической точки зрения они являются гомозиготами (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозиготами (при аутосомно-доминантном типе наследования) по мутантному («медленному») аллелю соответствующего фермента. У таких лиц синтез фермента отсутствует или синтезируется неактивный («дефектный») фермент, в результате чего лекарственное средство накапливается в высоких концентрациях, что и приводит к появлению нежелательных побочных реакций. Отсюда ясно, что для медленных метаболизаторов доза лекарства должна быть меньшей или назначают другое лекарство.

**Быстрые (или сверхактивные) метаболизаторы** характеризуются повышенной скоростью метаболизма определенных лекарств. В основном это гомозиготы (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозиготы (при аутосомно-доминантном типе наследования) по «быстрому» аллелю соответствующего фермента. Достаточно часто встречаются индивиды с копиями функциональных аллелей, что также приводит к повышенному метаболизму лекарства. Быстрый метаболизм лекарства не позволяет при стандартных дозах достичь его терапевтической концентрации в крови, поэтому доза лекарства для быстрых метаболизаторов должна быть выше, чем для нормальных метаболизаторов.

## 2. Фармакогенетические закономерности I фазы биотрансформации

Цитохром P450 – большое семейство из 56 дифференциально функциональных ферментов, каждый из которых кодируется отдельным геном CYP. С фармакогенетической точки зрения особенно важны шесть генов - CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. Они ответственны за I фазу биотрансформации 90% широко распространенных лекарств. Например, CYP3A4 вовлечен в метаболизм более 40% всех лекарств, используемых в клинической медицине, а CYP2D6 метаболизирует более 70 различных лекарств. В Таблице 2 приведены примеры полиморфных генов цитохрома P450, участвующих в метаболизме лекарств.

Таблица 2. Примеры генов цитохрома P450, вовлеченных в метаболизм лекарств

Ген	Наличие активности			Лекарства (обратные примеры)
	повышенную метаболизм	пониженных метаболиты	путем активности	
CYP1A2	+	+	—	Кофеин (C), пропранолол
CYP2C9	+	+	+	Исхлорид ретинол, антикоагулянты II фазы, тибетонид, пазопатин, тибетонид, метронидазол (C), оральные гипогликемические, варфарин
CYP2C19	—	+	+	Антиинфекционные, антидепрессанты, антигипертензивные
CYP2D6	+	+	+	Антиаритмические, антидепрессанты, антиагонистические, β-адренергические блокаторы, наркотические анальгетики
CYP3A4	+	+	+	Наркотические, прогормоны, кокаин, кокаин, ингибиторы А, тиазиды, эритромицин, статины, тиазиды, варфарин

Генетические вариации в I фазе биотрансформации отмечены по следующим ферментам – ДПДГ, PON, псевдохоллинэстеразе (бутирилхолинэстеразе), ADH, ALDH.

ДПДГ отвечает за восстановление урацила и тимидина, а также метаболизирует фторурацил, применяемый в составе комбинированной химиотерапии злокачественных новообразований многих органов. Низкая активность ДПДГ - причина осложнений лечения фторурацилом. Эта особенность наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Молекулярно-генетическими исследованиями выявлены мутации в гене, кодирующем

синтез ДПДГ, наличие которых приводит к сниженной активности фермента и, следовательно, к повышенной чувствительности к фторурацилу. Распространенность мутантных гомозигот определена только в Японии. Она составляет 1:10 000 населения. Гетерозиготы, по-видимому, также имеют сниженный уровень ферментов. Современные представления о генетическом полиморфизме ДПДГ позволяют рекомендовать внедрение фено- и генотипирования этого фермента в генетическую практику.

**PON** - фермент из группы арилэстераз – метаболизирует фосфорорганические антихолинэстеразные соединения (параоксон, метифосфакол, дихлорвос, зарин, табун и др.), эфиры уксусной кислоты (фенилацетат, тиофенилацетат, венилацетат и др.), органофосфорные соединения (EPN-оксон, этилнитрофенилэтилфосфонат), карбаматы (севин, N-диметилкарбамилфлуорид). Генетический полиморфизм PON не вызывает сомнений. Из известных 3 изоформ PON наиболее важным с фармакогенетической точки зрения является PON1. Мутация в этом гене (Gln192Arg) ведет к повышенной чувствительности к фосфорорганическим соединениям. Распространенность этой мутации достаточно высокая: среди испанского населения – 16%, североевропейского – 9%, японского – 41,4%. Именно высокой частотой мутации у японского населения объясняется большое число жертв после применения зарина при террористическом акте в токийском метро в 1995 г.

**Псевдохولينэстераза** (бутирилхолинэстераза) катализирует реакцию гидролиза ацетилхолина. В фармакогенетике этот фермент давно уже известен в связи с его участием в гидролизе деполяризующего миорелаксанта суксаметония, широко применяющегося в анестезиологии. В гене бутирилхолинэстеразы (аномальной псевдохولينэстеразы) обнаружено несколько мутаций, которые ведут к синтезу фермента со сниженной активностью, а это приводит к продолжительной остановке дыхания (апноэ) при применении суксаметония (вместо 2-3 мин - 2 ч и более). Наследуется эта аномальная реакция по аутосомно-рецессивному типу. Повышенная чувствительность к суксаметонию наблюдается у гомозигот. Разные мутации

этого гена ведут к аллелям разной длительности, и гомозиготы встречаются с разной частотой (от 1 : 3000 до 1 : 150 000). Частота гомозигот по всем мутантным аллелям, определяющим сниженную активность бутирилхолинэстеразы, согласно литературным данным, следующая: у европейцев - 1 : 2500, у чехов и словаков - 1 : 400, у жителей Ирана и Ирака - 1 : 400. Распространенность гетерозигот следующая: у европейцев 2–4 : 100, у чехов и словаков - 7 : 100, у жителей Ирана и Ирака - 10 : 100.

Профилактика осложнений, вызываемых мутантными формами псевдохоллинэстеразы, может осуществляться путем фенотипирования с помощью так называемого дибукаинового теста или путем генотипирования, поскольку структура гена и мутаций хорошо изучена. Генетическая и биохимическая расшифровка данного фармакогенетического варианта позволяет точно выявить лиц с повышенной чувствительностью к суксаметонию и обеспечить безопасность его применения.

**ADH** экспрессируется в печени и является ключевым ферментом в окислении этанола и других спиртов до альдегидов. 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.

**ALDH** 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%). Молекулярногенетическая диагностика гетеро- и гомозигот по патологическим мутациям возможна.



### **3. Фармакогенетические закономерности II фазы биотрансформации**

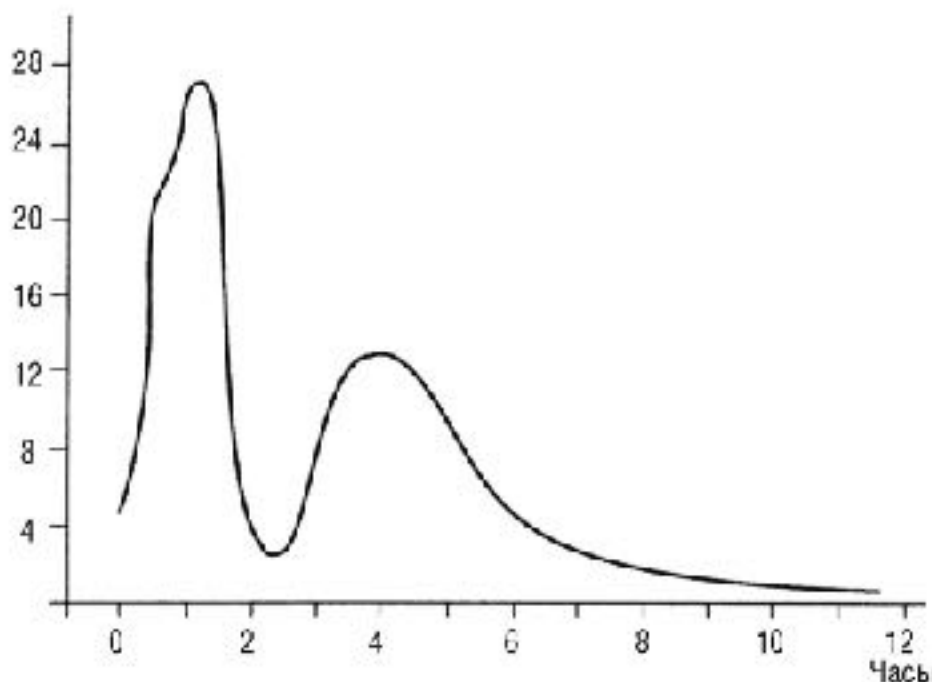
Во II фазе биотрансформации лекарственных средств осуществляется конъюгация их или их метаболитов с эндогенными веществами с образованием гидрофильных конъюгатов.

Глюкуронирование является наиболее важной реакцией II фазы метаболизма лекарств. К лекарственному средству присоединяется УДФ за счет катализа с помощью ферментов [УДФ- глюкуронилтрансферазы (UGT)], 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 (ламотриджин, amitриптилин);
- 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 (мутации) 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.

**Ацетилирование.** Эта реакция осуществляется двумя NAT (NAT1 и NAT2). NAT1 не обладает генетическим полиморфизмом, а для NAT2, напротив, важная роль в фармакогенетике хорошо доказана. Ген 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. У «медленных» ацетиляторов обнаруживается повышенная чувствительность не только к изониазиду, но и к сульфаниламидам, ариламинам, гидразинам, к некоторым антиаритмическим и другим препаратам. Механизм токсического действия препаратов связан с медленным выведением лекарств из-за сниженной скорости ацетилирования, а следовательно, и выведения препарата. Происходит накопление препарата (Рисунок 1).



**Рисунок 1.** Распределение индивидов по скорости ацетилирования изониазида: по оси абсцисс - время после введения, часы; по оси ординат - число лиц.

Распространенность «медленных» ацетиляторов составляет 10–15% у монголоидного населения и почти 50% у населения европеоидной расы.

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.

**S-метилирование.** Реакцию S-метилирования катализирует фермент ТПМТ. Это основной путь метаболизма эффективных цито-статиков (меркаптопурина, азатиоприна и тиогуанина). Ген ТРМТ 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 уже 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 ТРМТ среди европейского и афроамериканского населения составляет 4–5%. Безопасные дозы меркаптопурина для пациентов гомозигот по мутантным аллелям в 10–15 раз ниже среднетерапевтических, для гетерозигот – в 2–4 раза. Для обеспечения безопасности химиотерапии меркаптопурином (острый лимфобластный лейкоз, лимфомы) необходимо проводить фенотипирование (активность ТРМТ в эритроцитах) или генотипирование на мутантные варианты гена ТРМТ. В клиниках Европы и США одна из этих процедур типирования является обязательной перед началом лечения.

**Сульфатирование.** 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,

норэpineфрин 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.

**Водная конъюгация.** Эту реакцию, важнейшую в детоксикации большого количества ксенобиотиков, катализирует фермент эпоксидгидроксилаза (EPHX). Известны две его изоформы и их гены. Большая часть водной конъюгации 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).

**Конъюгация с глутатионом.** 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 инаktivации канцерогенов. Распространенность носителей нулевого аллеля, у которых отсутствует экспрессия *GSTM1*, составляет 40–45% у европейского населения и 60% - у негроидного. Ассоциации между аллельными вариантами генов и изменениями фармакологического ответа представлены в Таблице 3.

**Таблица 3. Ассоциации между аллельными вариантами генов глутатион-S- SH-трансфераз и изменениями фармакологического ответа**

Ген	Аллельные варианты	Изменение активности фермента	Лекарственные средства	Изменение фармакологического ответа
<i>GSTT1</i>	Нулевые аллели	Снижение активности глутатион-трансферазы <i>GSTT1</i>	Пиоглитазон <sup>®</sup>	Гепатотоксичность
<i>GSTM1</i>	Нулевые аллели	Снижение активности глутатион-трансферазы <i>GSTM1</i>	Пиоглитазон <sup>®</sup>	Гепатотоксичность
			Ненитрольдамины	Повышение эффективности терапии ревматоидного артрита
<i>GSTP1</i>	<i>GSTP1*A/1B</i>	Снижение активности глутатион-трансферазы <i>GSTP1</i>	Допетаксел	Миелотоксичность

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. Фармакогенетические закономерности транспорта лекарственных средств

Ферменты, обеспечивающие фармакокинетические функции всасывания, распределения и выведения из организма лекарственных средств, называют «транспортерами лекарств». К ним относятся гликопротеин P, транспортеры органических анионов и катионов и др. Наибольший интерес с фармакогенетической точки зрения представляет полиморфизм гена *MDR1*, кодирующий гликопротеин P (локус 7q21.1). Этот фермент контролирует выброс различных ксенобиотиков из клетки, препятствует всасыванию лекарственных средств из кишечника. Субстратами гликопротеина P являются сердечные гликозиды, блокаторы медленных

кальциевых каналов, статины, макролиды, цитостатики, противовирусные препараты. Четыре ОНП гена MDR1 изучены детально (Таблица 4).

**Таблица 4. Полиморфные маркеры гена, кодирующего гликопротеин Р**

Полиморфный маркер	Экзон	Изменения в нуклеотидной последовательности ДНК	Результат полиморфизма
G2677T	21	2677GT	Ala893Ser
G2677A	21	2677GA	Ala893Thr
C1236T	12	1236CT	Снижение экспрессии
C3435T	26	3435CT	Снижение экспрессии

Наиболее значимой мутацией гена MDR1 является C3435T. Замена цитозина на тимин в 26-м экзоне ведет к серьезному нарушению функции гликопротеина Р, что может быть причиной тяжелой интоксикации в случае применения многих лекарств. Частота аллелей и генотипов по полиморфному аллелю C3435T значительно варьирует в разных этнических группах, в том числе на территории РФ.

Хотя многое из фармакогенетики гликопротеина Р еще требует клинической проверки, но на основании уже проведенных исследований обнаружены ассоциации полиморфных маркеров с изменением фармакологического ответа на многие лекарства. Эти результаты представлены в Таблице 5.

Отсюда следуют приведенные ниже практические рекомендации фармакологов клиницистам при обнаружении у пациента полиморфного маркера:

- следует снижать дозу лекарств-субстратов гликопротеина Р с узкой терапевтической шириной (дигоксин, циклоспорин);
- не следует применять лекарства-субстраты гликопротеина Р, нежелательные лекарственные реакции которых связаны с их проникновением через гистогематические барьеры (фексофенадин, лоперамид);

- назначать препараты с низкой биодоступностью, так как они могут оказаться у лиц с мутациями наиболее эффективными (статины, ингибиторы ВИЧ-протеиназы);
- назначать препараты, мишени которых расположены в ЦНС, а проникновение через гематоэнцефалический барьер затруднено, так как у этой категории они могут оказаться наиболее эффективными (противосудорожные, галоперидол).

Исходя из вышеизложенных сведений о генетическом полиморфизме гликопротеина P, необходимость их использования для индивидуализации лечения не вызывает сомнений.

К транспортерам лекарственных средств также относятся трансмембранные белки-транспортеры органических анионов и катионов. К субстратам этих транспортеров относятся широко применяемые лекарства (антибиотики, диуретики, противовирусные, противоопухолевые средства, статины). Ассоциации между носительством аллельных вариантов гена OATP-C (органический анионтранспортирующий полипептид C) и неблагоприятным фармакологическим ответом представлены в Таблице 6.

**Таблица 5. Ассоциации между носительством генотипов по полиморфным вариантам гена MDR1, кодирующим гликопротеин P, и изменением фармакологического ответа**

Полиморфные маркеры	Изменение активности транспортера	Лекарственные средства	Изменение фармакологического ответа
C3435T G2677T G2677A C1236T	Снижение активности гликопротеина P / экспрессии гена <i>MDR1</i>	Дигоксин	Гликозидная интоксикация
		Лоперамид	Миоз (сужение зрачка)
		Циклоспорин	Нефротоксичность, нейротоксичность
		Такролимус	Нейротоксичность
		Фексафенадин	Сонливость
		Блокаторы медленных кальциевых каналов	Гиперплазия десен
		Допатаксел	Миелотоксичность

		Ингибиторы протонного насоса	Усиление антисекреторного действия
		Антиконвульсанты	Повышение эффективности лечения эпилепсии
		Галоперидол	Повышение эффективности лечения психозов
		Антагонисты 5-HT <sub>3</sub> рецепторов (триптегон, олансетрон, гранisetрон)	Усиление противорвотного действия
		Аторвастатин	Усиление гиполипидемического действия
		Нелфинавир	Усиление антиретровирусного действия
MDR1-h4		Флувастатин	Более интенсивное снижение концентрации холестерина ЛПНП
MDR1-h10			Менее интенсивное снижение концентрации триглицеридов

**Таблица 6. Ассоциации носительства генотипов гена OATP-C с изменением фармакологического ответа**

Полиморфизмы	Изменение активности транспортера	Лекарственные средства	Изменение фармакологического ответа
OATP-C*1b, OATP-C*15, T521C, G-11127A	Снижение активности OATP-C	Правастатин, аторвастатин, симпатин	Ослабление гиполипидемического действия
T1628G	Снижение активности OATP-C	Правастатин, аторвастатин	Повышение риска развития миопатий
G-11187A	Снижение активности OATP-C	Резадинид	Гипогликемия

В фармакокинетике (всасывание, распределение, выведение) лекарственных средств принимают участие и другие транспортеры (олигопептидов, нуклеозидов, множественной лекарственной устойчивости),



генетический полиморфизм которых в настоящее время интенсивно изучается.

### **Наследственно обусловленные патологические реакции на лекарства**

Из-за фармакогенетических особенностей пациента врач сталкивается с разными осложнениями лекарственной терапии:

- Повышение чувствительности индивида к лекарству, как это бывает в случаях передозировки лекарства, хотя больному назначается доза, соответствующая его возрасту и полу;
- Полная толерантность больного к лекарству, даже несмотря на увеличение дозы;
- Парадоксальная реакция на лекарство, включающее совсем другие типы осложнений, чем это следовало бы ожидать, исходя из механизмов действия лекарства.

В настоящее время генетическое исследование рассматривают как наиболее точный прогностический тест, позволяющий оценить особенности индивидуальной чувствительности до назначения лекарственной терапии.

Стоит сказать, что именно фармакогенетическое тестирование позволяет определить ту или иную степень реакции пациента на определенный вид лекарственных средств, которые необходимо задействовать в лечение. Именно потому важно с особой серьезностью подойти к разработке и выбору тестирования тестирования.

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) – агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США. FDA отвечает за сохранение здоровья населения путём регулирования и надзора в области безопасности лекарств (как рецептурных, так и безрецептурных), вакцин, медицинских устройств и ветеринарных препаратов.

В частности, в настоящее время найдено более 30 генов, которые кодируют белки, оказывающие влияние на действие варфарина. Обнаружено

около тысячи однонуклеотидных полиморфных маркеров этих генов. Наибольший вклад в вариабельность действия варфарина дает полиморфизм гена цитохрома P450 2C9 (CYP2C9) и гена субъединицы 1 Витамин-К-эпоксидредуктазы (VKORC1).

Полиморфизмы CYP2C9 ассоциированы с изменением функциональной активности ферментов, что влияет на скорость выведения варфарина из организма и, соответственно, на индивидуальную чувствительность к антикоагулянтной терапии. Выявлено, что носительство полиморфных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 гена CYP2C9, наиболее распространенных среди европеоидов, приводит к значительному снижению активности фермента. В результате, индивиды с мутантными генотипами (как в гомо-, так и в гетерозиготном состоянии), являются чувствительными к терапии нестероидными противовоспалительными, противодиабетическими, антиэпилептическими препаратами и антикоагулянтами (варфарином), поэтому таким лицам требуются более низкие дозы лекарств по сравнению со средними терапевтическими дозами, иначе возможно развитие серьезных побочных реакций.

VKORC1 – это субъединица 1 комплекса эпоксидредуктаза – витамин К, ключевого фермента цикла витамина К. Варфарин ингибирует этот фермент, реализуя таким образом антикоагулянтный эффект за счет ингибирования процесса активации факторов свертывания. Носительство различных мутаций в гене VKORC1 может повышать как риск развития тромбозов, так и риск кровотечений. Носителям такого варианта следует уменьшать дозу варфарина, подбирая ее с предельной осторожностью.

Другие примеры наследственно обусловленных патологических реакций на лекарства отражены в Таблице 7.

**Таблица 7. Наследственно обусловленные патологические реакции на лекарства**

Генетический признак (вариант)	Провоцирующее лекарство	Патологическая реакция
Недостаточность Г-6-ФД (полиморфная система)	Примахин, сульфаниламидные препараты (всего около 40)	Гемолиз эритроцитов
Медленное ацетилирование (полиморфизм ацетилтрансфераз)	Изониазид, гидранцидн, сульфадимезин, дифенилсульфон	Побочные эффекты, характерные для каждого лекарства
Чувствительность к дитилину (аномальная холинэстераза)	Дитилин	Длительная остановка дыхания
Недостаточность метгемоглобинредуктазы	Диафенилсульфон, оснигалин, примахин	Цианоз
Повышенное внутриглазное давление после приема глюкокортикоидов	Местное применение (глаза) глюкокортикоидов	Повышенное внутриглазное давление
Нестабильные гемоглобины (некоторые)	Оксидители	Гемолиз эритроцитов
Злокачественная гипертермия	Общие анестезирующие средства	Гипертермия
Метгемоглобинемия, индуцированная фенацетинем	Фенацетин	Цианоз
Недостаточность гидроксилирования дифенина	Дифенин	Атаксия, нистагм
Аномальная дегидратация спартеина	Спартеин	Тяжелые побочные эффекты при лечении сердечной аритмии

## Заключение

Как известно, судьба лекарств в организме определяется всасыванием, распределением (по органам, клеткам, органеллам), взаимодействием с клеточными элементами, метаболизмом и выведением. Все ступени кинетики лекарства и динамики его действия осуществляются с помощью специфических и неспецифических ферментов и белков. Учитывая широкий биохимический полиморфизм человеческих популяций, можно предполагать, что судьба каждого лекарства на каком-то фармакокинетическом или фармакодинамическом этапе связана с полиморфной системой фермента, белка, рецептора и других клеточных мишеней. Это и обуславливает весьма разнородные реакции индивидов на лекарства.

С фармакологической точки зрения вариации ответов на лекарства могут быть обусловлены изменением либо метаболизма лекарств в

организме, либо динамики их действия (нарушение клеточных мишеней лекарств).

По поводу аномалий метаболизма лекарств (первая группа) можно сказать, что генетическая детерминация ферментов, обеспечивающих метаболизм или фармакокинетику лекарств, не вызывает сомнений. Возникновение мутаций в таких генах приводит к отсутствию синтеза фермента или потере его ферментативной активности. Как правило, эти мутации наследуются по аутосомно-рецессивному типу, поэтому дефект фермента проявляется только у гомозигот, следовательно, не очень часто, хотя в некоторых популяциях частота мутантного аллеля и соответственно частота лиц с патологической реакцией на лекарства могут быть высокими.

Вторая группа неадекватных реакций на лекарства – это фармакологические эффекты через взаимодействие с белками-мишенями, такими, как рецепторы, ферменты, белки сигнальной трансдукции, контроля клеточного цикла и других событий. Молекулярно-генетическими исследованиями показано, что многие гены, кодирующие такие лекарственные мишени, полиморфны. Их мутантные формы приводят соответственно к нарушению специфических взаимодействий лекарства и мишени, а отсюда и к аномальной реакции на уровне организма.

Во многих работах показано, что судьба большинства лекарств определяется функционированием нескольких взаимодействующих генов, поэтому кривые распределения индивидов в зависимости от концентрации лекарств в крови при введении стандартной дозы соответствуют кривым полигенного наследования. В этих случаях фармакогенетический подход мало применим для индивидуализации лекарственной терапии.

Число генов, мутации в которых ведут к фармакогенетическим последствиям, достаточно большое, и перечень их постоянно пополняется. Патологические реакции на лекарства касаются разных функций и систем организма при разных заболеваниях. Следовательно, ознакомление с фармакогенетикой необходимо врачу любой специальности. Знание фармакогенетических особенностей обеспечит лучшую эффективность и

большую безопасность назначаемой лекарственной терапии. Однако для этих целей необходима разработка недорогих, быстрых, адаптированных к клинической практике методов тестирования аллельных вариантов соответствующих генов (генотипирование) или концентрации лекарств (фенотипирование).

Что касается методов генотипирования, то в их основе лежит ПЦР-реакция, а современные разработки по созданию биочипов делают реальным и доступным обследование пациента на фармакогенетические варианты в еще более широком масштабе. В онкологической практике во многих странах используются биочипы для тестирования пациентов с повышенным риском токсичности цитостатических препаратов на основе меркаптопурина. В США применяется несколько фармакогенетических тестов для индивидуализации выбора лекарственных средств и их доз (антидепрессантов, нейролептиков, меркаптопурина, варфарина и других лекарств).

Безусловно, в некоторых случаях практичнее ориентироваться на методы фенотипирования ферментов и продуктов биотрансформации (изониазидовый тест, антипириновый тест, дибукаиновый тест).

В заключение следует подчеркнуть, что фармакогенетика решает не все проблемы персонализации лекарственной терапии. Анализ ситуации на сегодня показывает, что предсказательным гено- и фенотипированием может быть обеспечено примерно 15-20% случаев индивидуального подбора лекарств или их доз, что позволяет избежать нежелательных лекарственных реакций. Для 15-40% случаев анализ генетического полиморфизма имеет меньшее значение из-за полигенного влияния на исход лекарственного лечения, а для 50% пациентов фармакогенетический подход никак не будет влиять на подбор лекарств, потому что другие физиологические и средовые факторы влияют сильнее, чем наследственные.

### Список литературы

1. Баранов В.С./ Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины [Текст ]: СПб.: Изд-во Н-Л,2009. — 528 с.;
2. Зотова И.В., Никитин А.Г., Фаттахова Э.Н., Бровкин А.Н., Ходырев Д.С. / Влияние полиморфизма генов CYP2C9, VCORC1 на безопасность терапии варфарином : 2013 г.;
3. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. - М.: МИА, 2004. - 303 с.
4. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика // под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова: учеб. пос. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 245 с.
5. Сычев Д.А., Савельева М.И., Кукес В.Г. Проблема внедрения фармакогенетики в реальную клиническую практику: Медицинская генетика. - 2008. - № 1. - С. 21-27.