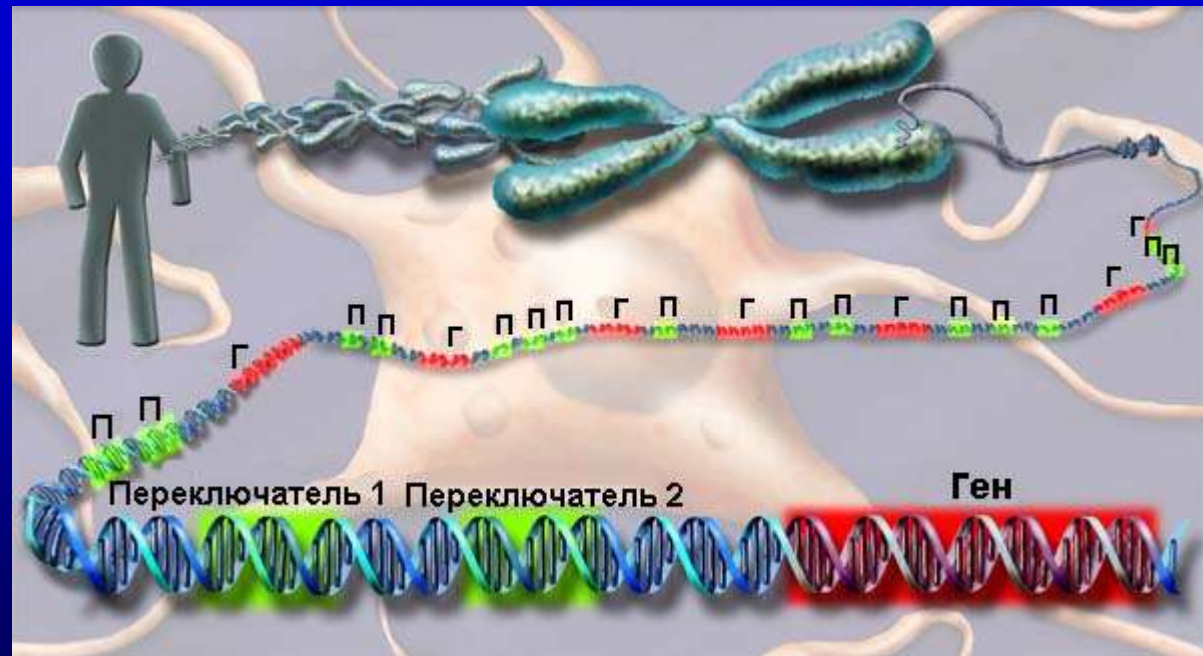


**Клиническая  
фармакогенетика и  
фармакогеномика**

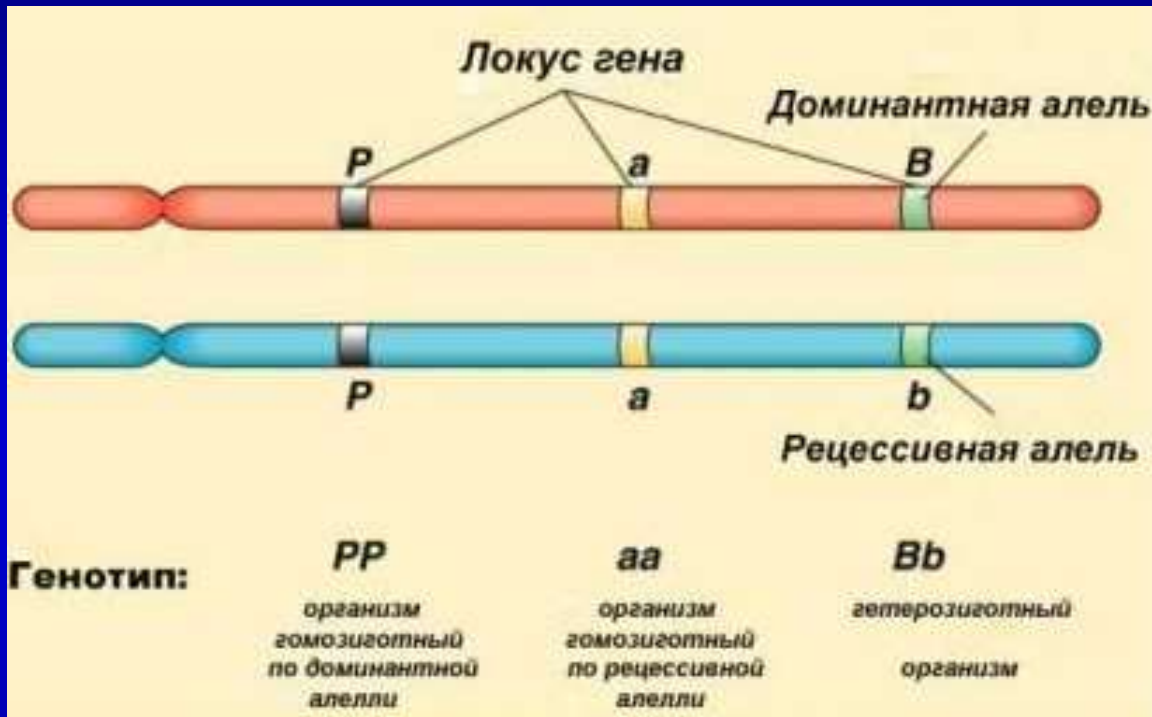
# Фармакогенетика

- Фармакология?
- Генетика - наука о генах, наследственности и изменчивости организмов.

Ген - структурная и функциональная единица наследственности, контролирующая развитие определённого признака или свойства.



# Аллели генов



Аллели или аллельные гены (от греч. — друг друга, взаимно) — различные формы одного и того же гена, расположенные в одинаковых участках (локусах) гомологичных хромосом и определяющие альтернативные варианты развития одного и того же признака.

В диплоидном организме может быть два одинаковых аллеля одного гена, в этом случае организм называется **ГОМОЗИГОТНЫМ**, или два разных, что приводит к **гетерозиготному** организму.

# Типы аллельного взаимодействия

- Полное доминирование — взаимодействие двух аллелей одного гена, когда доминантный аллель полностью исключает проявление действия второго аллеля.
- Неполное доминирование — доминантный аллель в гетерозиготном состоянии не полностью подавляет действие рецессивного аллеля.
- Сверхдоминирование — более сильное проявление признака у гетерозиготной особи, чем у любой гомозиготной.
- Кодоминирование — проявление у гибридов нового признака, обусловленного взаимодействием двух разных аллелей одного гена. Фенотип гетерозигот не является чем-то промежуточным между фенотипами разных гомозигот.
- Неустойчивая доминантность и условная доминантность

# Фармакогенетика

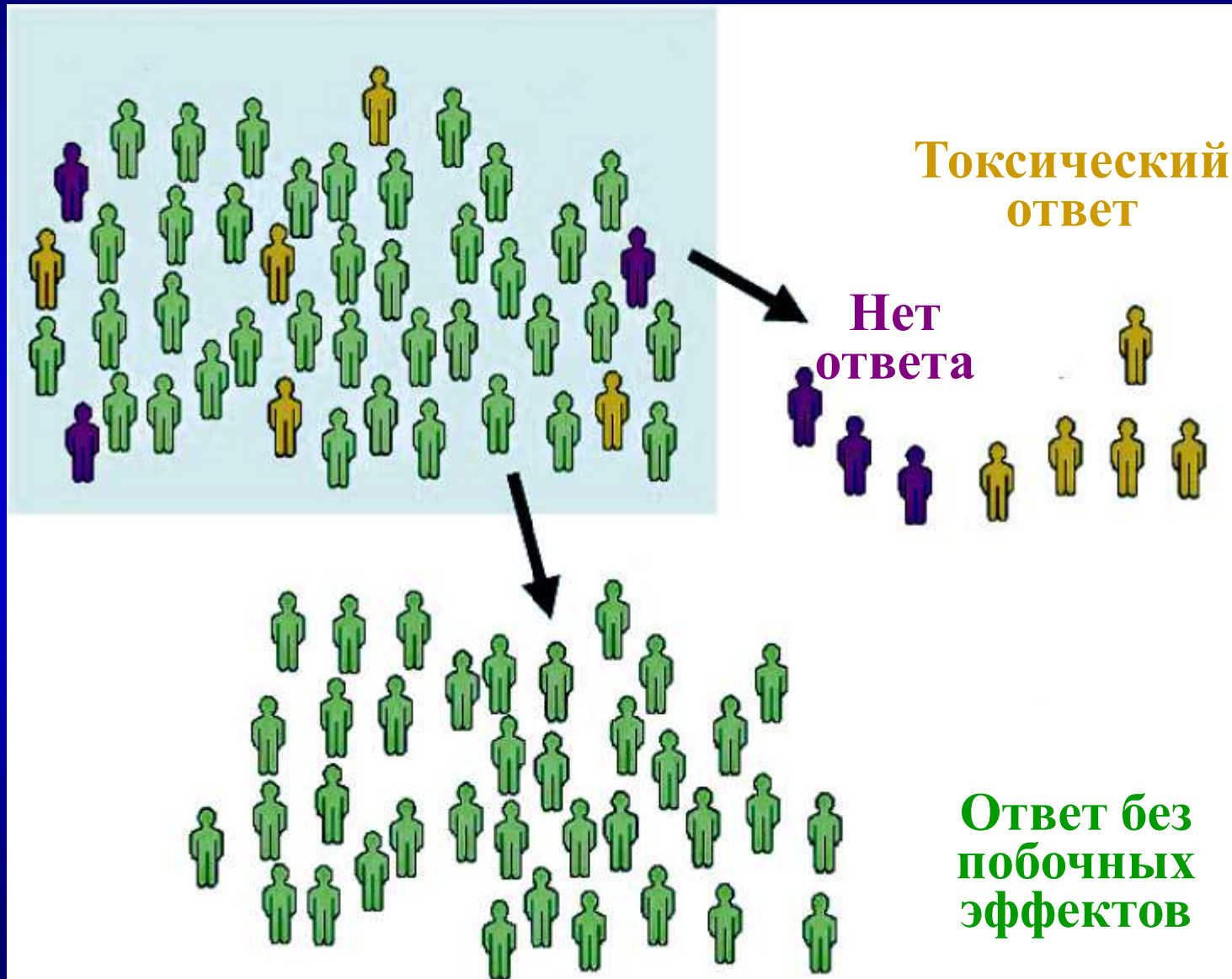


Фармакогенетика - это наука, изучающая роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на лекарственные средства

Kolow, 1959

Генетические факторы определяют 50% неблагоприятных ответов человека на лекарства, которые регистрируют клиницисты

# Фармакогенетика





# Место фармакогенетики

**Клиническая фармакология** – патологические реакции на лекарства (фактология, биохимия)

**Фармакогенетика** – их генетические механизмы (природу наследственной обусловленности реакции)

**Фармакогеномика** – систематический геномный поиск генетических вариантов (генов и их аллелей), которые позволяют предсказать ответ индивида на лекарство, включая неблагоприятные эффекты





Парадигмой современной фармакогенетики стало положение о том, что основной формой наследственного различия между людьми является так называемый однонуклеотидный полиморфизм (SNP — single nucleotide polymorphism)

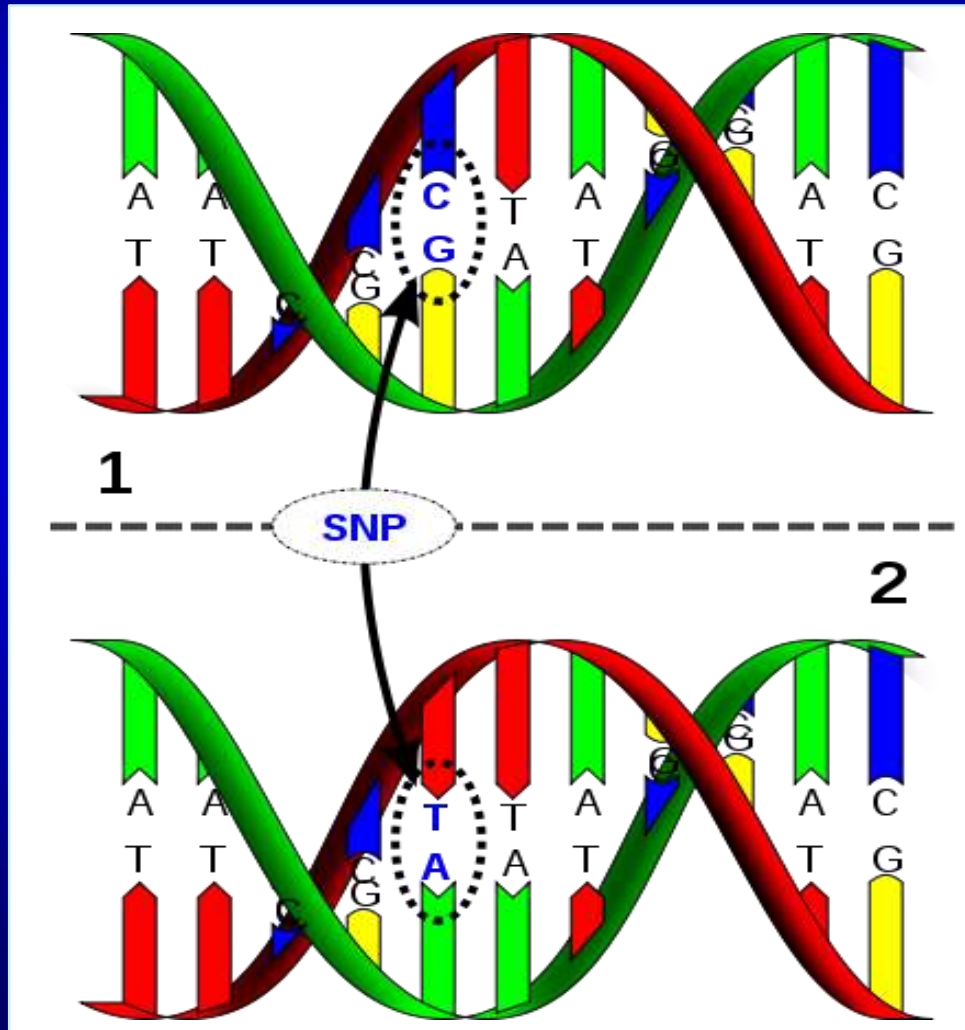
# Полиморфизм

как основа различий в ответе на лекарство

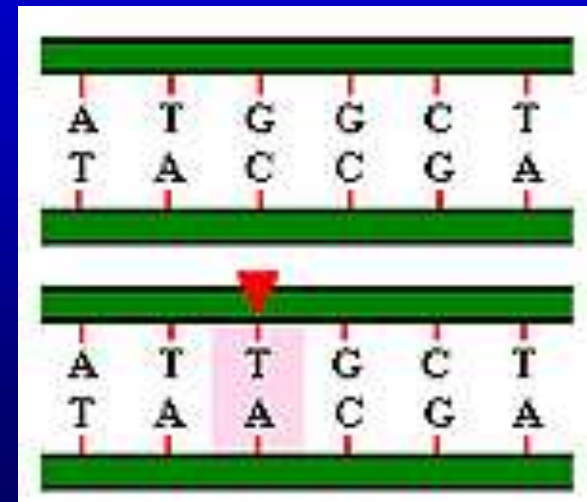
Полиморфизмом называется одновременное существование в популяции нескольких аллельных вариантов какого-либо гена

Большинство известных полиморфизмов выражаются либо в заменах одного нуклеотида, либо в изменении числа повторяющихся фрагментов ДНК.

# SNP – однонуклеотидный полиморфизм



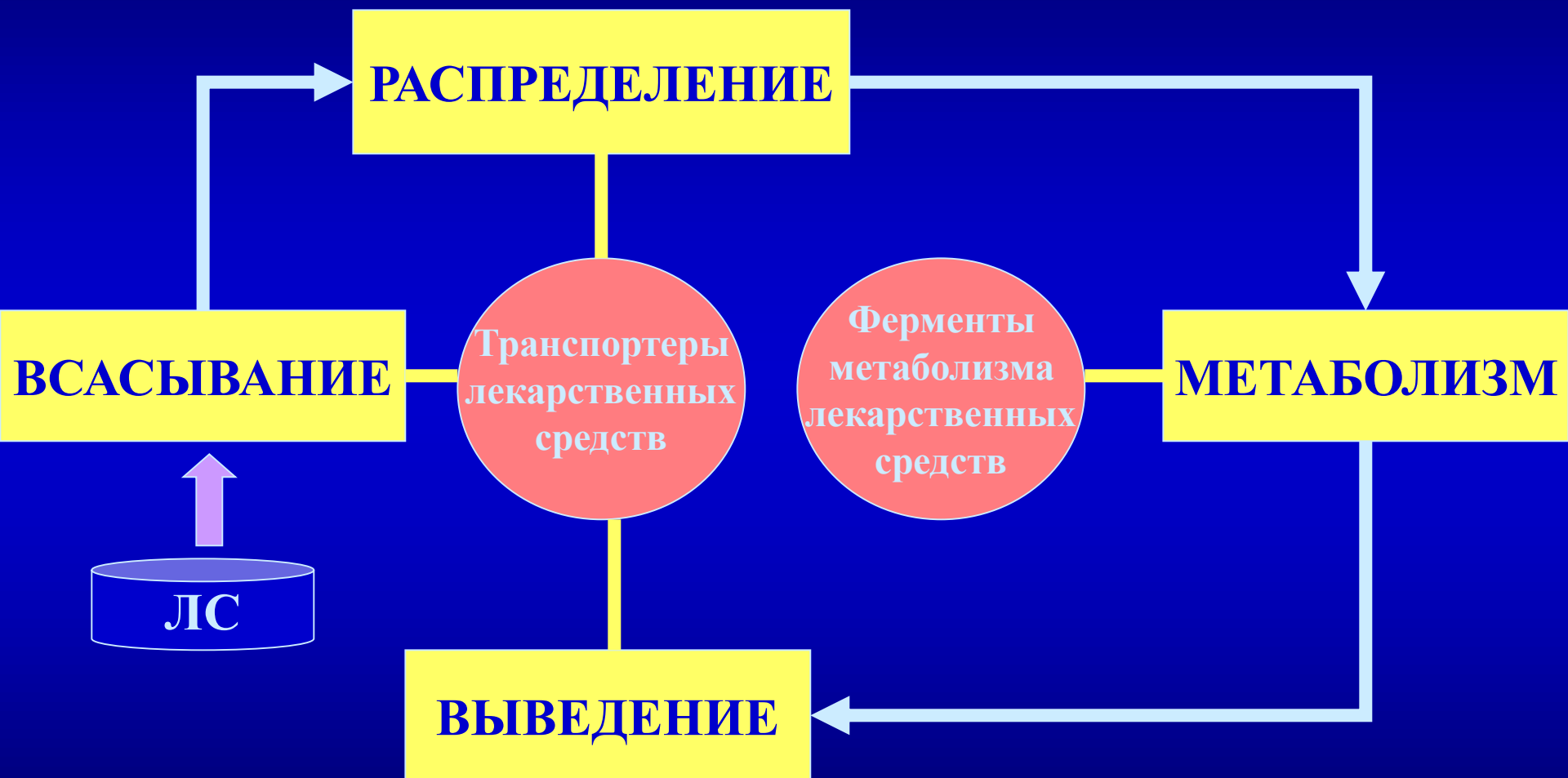
Миссенс-мутации  
Нонсенс-мутации  
Молчащие мутации



# Типы наследования мутантных, аллелей, определяющих измененный фармакологический ответ

- Аутосомно-рецессивный тип
- Аутосомно-доминантный тип
- Сцепленный с полом

# Точки приложения фармакокинетического взаимодействия



# Генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ



- Всасывание
- Распределение
- Биотрансформация
- Выведение

ФАРМАКОКИНЕТИКА

+

- «Мишени» ЛС
- Патогенетические пути заболеваний

ФАРМАКОДИНАМИКА

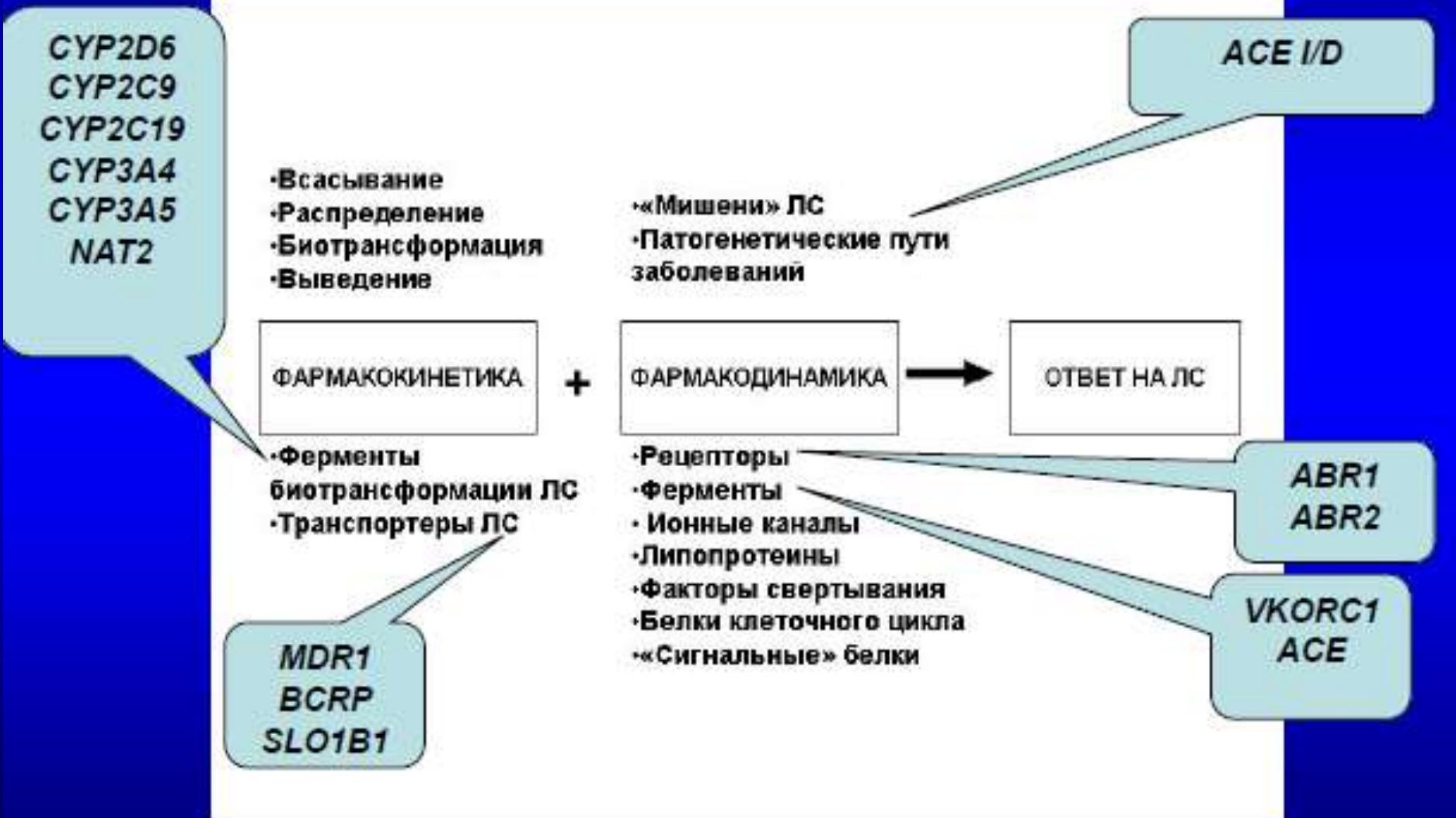


ОТВЕТ НА ЛС

- Ферменты биотрансформации ЛС
- Транспортёры ЛС

- Рецепторы
- Ферменты
- Ионные каналы
- Липопротеины
- Факторы свертывания
- Белки клеточного цикла
- «Сигнальные» белки

# Генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ



# Нежелательные реакции на лекарства (НЛР)

- 1) Толерантность (отсутствие эффекта несмотря на увеличение дозы)
- 2) Повышенная чувствительность (эффект передозировки при нормальной дозе) – токсический эффект
- 3) Парадоксальная (нетипичная) реакция – неожиданные, исходя из механизма действия препарата, эффекты (осложнения)



# Токсический эффект

- Изониазид при лечении туберкулеза
- Стандартная доза – выведение из организма в норме в течение 2 часов
- Токсический эффект (как при передозировке) - при медленном выведении (3-10 часов)
- Механизм выведения – ацетилирование с помощью N-ацилтрансферазы
- Мутация NAT2 – «медленные» метаболитаторы (замедленное ацетилирование)

# Токсический эффект

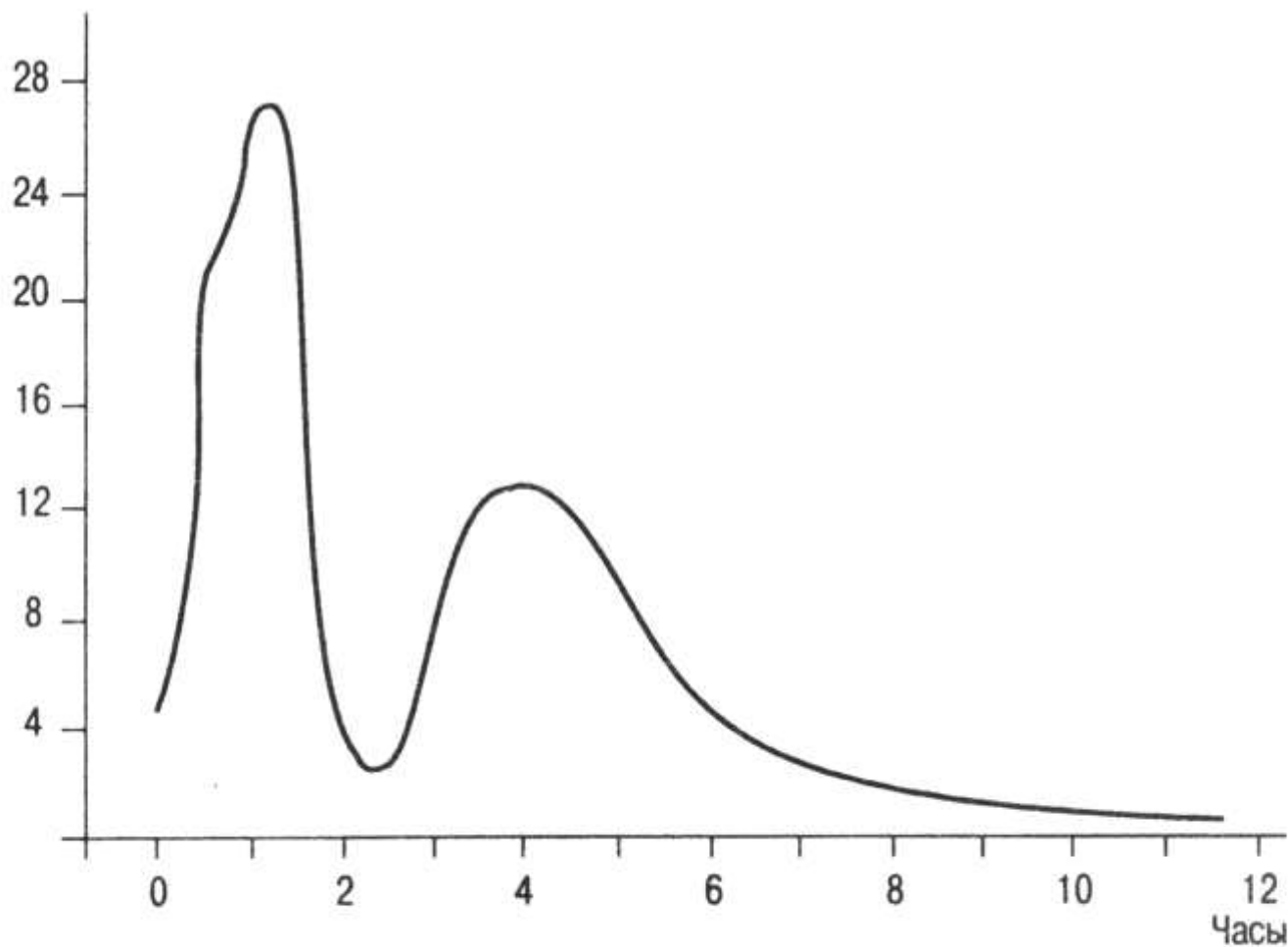
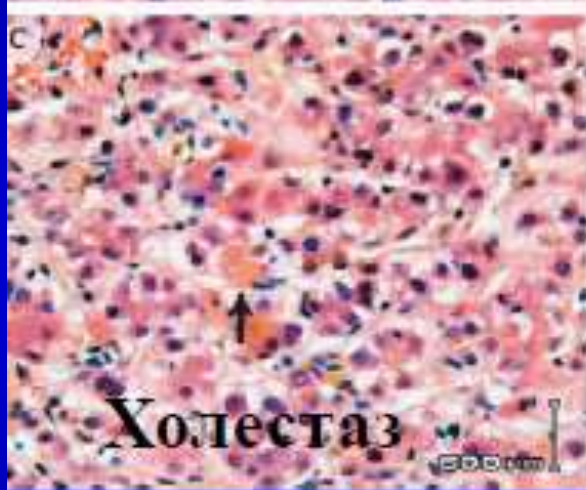
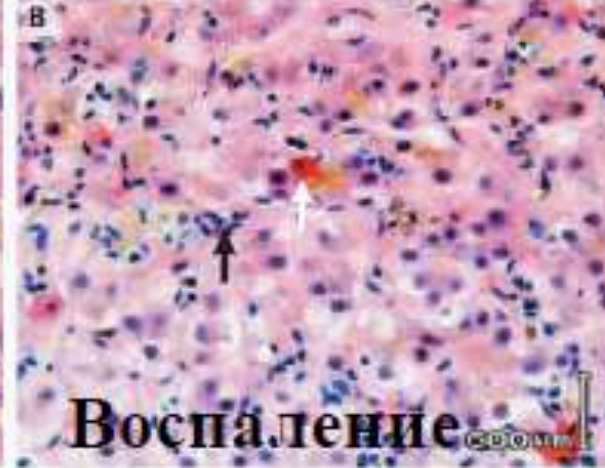
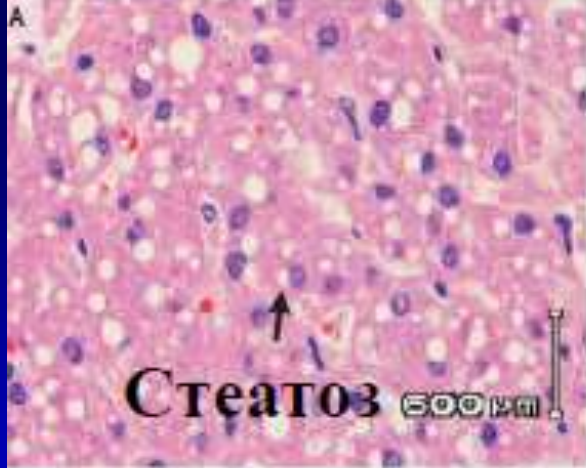


Рис. 7.3. Распределение индивидов по скорости ацетилирования изониазида. По оси абсцисс — время после введения; по оси ординат — число лиц.

# Гепатотоксичность изониазида ассоциирована с полиморфизмами гена NA2 (генотип «медленного ацетилирования»)



Hepatocellular (Elevated ALT)	Mixed (Elevated ALP + Elevated ALT)	Cholestatic (Elevated ALP + TBL)
Acarbose	Amitriptyline	Amoxicillin-clavulanic acid
Acetaminophen	Azathioprine	Anabolic steroids
Allopurinol	Captopril	Chlorpromazine
Amiodarone	Carbamazepine	Clopidogrel
Baclofen	Cindamycin	Oral contraceptives
Bupropion	Cyproheptadine	Erythromycins
Fluoxetine	Enalapril	Estrogens
HAART drugs	Flutamide	Irbesartan
Herbals: kava kava and ginkgo	Nitrofurantoin	Mirtazapine
<b>Isoniazid</b>	Phenobarbital	Phenothiazines
Mefenazone	Phenytoin	Terbinafine
Lisinopril	Sulfonamides	Tricyclics
Losartan	Triazodone	
Methotrexate	Trimethoprim-sulfamethoxazole	
NSAIDs	Verapamil	
Omeprazole		
Paroxetine		
Pyrazinamide		
Rifampin		
Risperidone		
Sertraline		
Statins		
Tetracyclines		
Triazodone		
Trovafloxacin		
Valproic acid		

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

REVIEW ARTICLE

CURRENT CONCEPTS

## Drug-Related Hepatotoxicity

Victor J. Navarro, M.D., and John R. Senior, M.D.

У медленных ацетиляторов  
чаще наблюдаются  
полиневриты за счет  
накопления изониазида

У быстрых ацетиляторов чаще  
наблюдается лекарственный  
гепатит за счет накопления  
изониазида

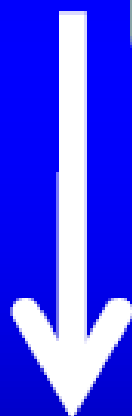
**ИЗОНИАЗИД**

**CYP2E1**

**ИЗОНИКОТИНОВАЯ  
КИСЛОТА**

**NAT2**

**АЦЕТИЛГИДРАЗИН**



# Толерантность

## Витамин D-резистентный рахит (семейная гипофосфатемия)

- Нет ответа на витамин D из-за снижения реабсорбции фосфатов в канальцах почек
- Наследственное заболевание с доминантным геном, который несет X-хромосома



# Парадоксальная реакция

## Злокачественная гипертермия

- Температура до 44С, тахикардия, гипоксия
- Провоцирующие факторы – некоторые ингаляционные анестетики (фторотан, этиловый эфир, метоксифлуран), мышечные релаксанты
- Обуславливает около 60% смертности из-за остановки сердца при наркозе
- Причина – мутации в генах кальциевых каналов (MHS1 – MHS6)

# Значение фармакогенетики

- Выявление генетических особенностей позволяет индивидуализированно подойти к выбору ЛС и его режима дозирования, что позволяет повысить эффективность и безопасность фармакотерапии и является экономически оправданным
- Выявление генетических особенностей позволяет отбирать пациентов для клинических испытаний ЛС (в т.ч. биоэквивалентности), что позволяет повысить безопасность участников исследования и получить «лучшие» результаты

# Значение фармакогенетики

➤ Наиболее многообещающие лекарства часто не могут пройти фазу III клинических испытаний из-за побочных эффектов у небольшого числа тестируемых  
- *Можно ли предсказать эти эффекты?*

➤ Лекарства, уже продающиеся на рынке иногда изымаются из продажи из-за отдельных случаев токсических эффектов (17 препаратов в США за последние 8 лет)

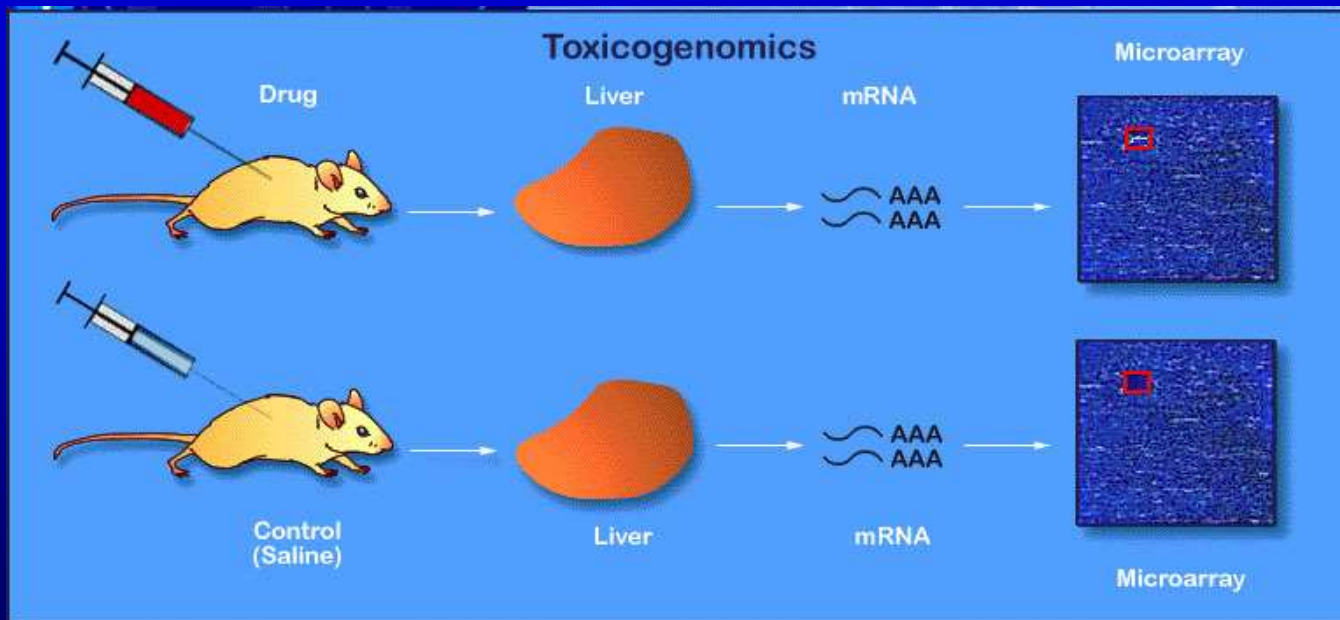
- *Можно ли этого избежать?*

## Фармакогенетические тесты



# Подходы в фармакогенетике

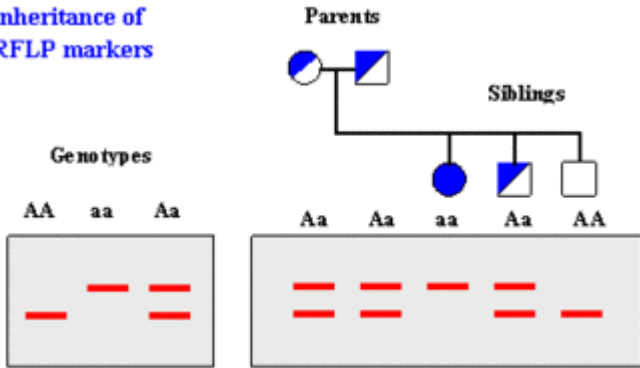
- 1) Анализ ассоциаций генетических маркеров с реакцией на лекарство (случай-контроль) в популяциях человека
- 2) Изучение экспрессии генов в ответ на лекарственный препарат (на лабораторных животных) - биочипы



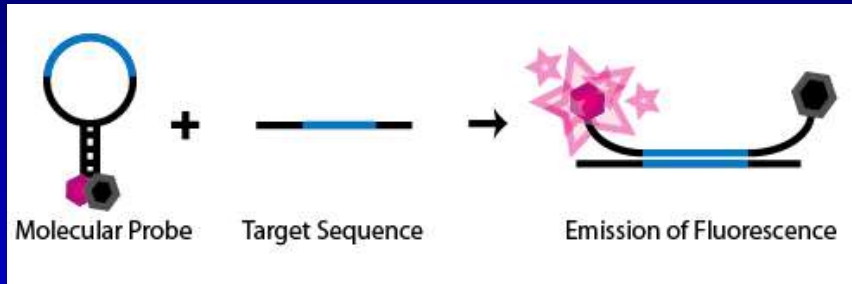
# Фармакогенетические методы

## ПЦР и рестрикционный анализ

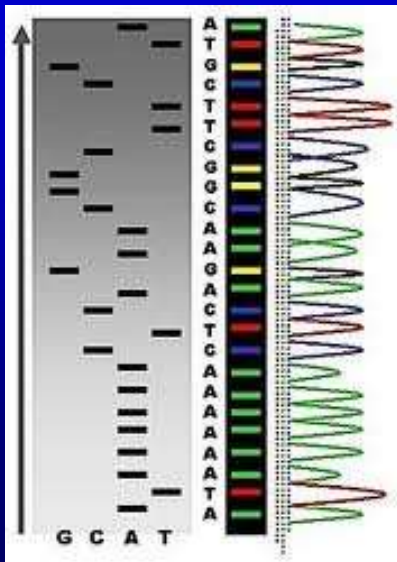
Inheritance of RFLP markers



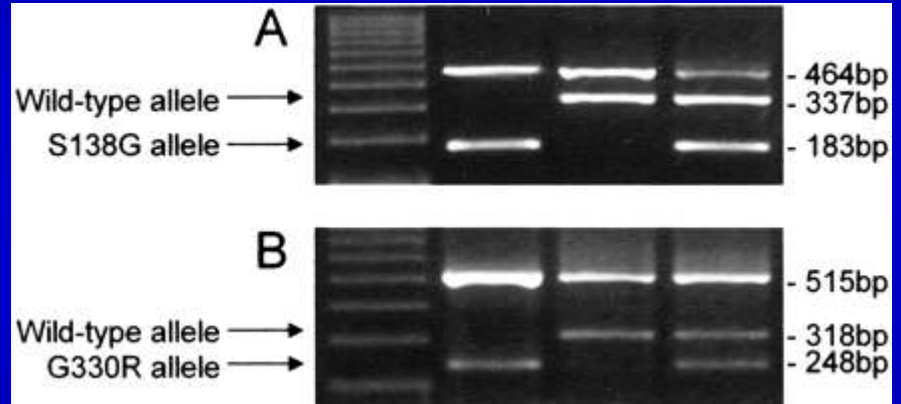
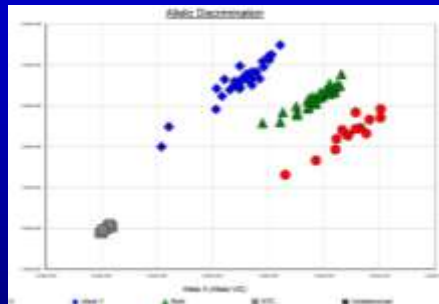
## Аллель-специфичный ПЦР



## Секвенирование

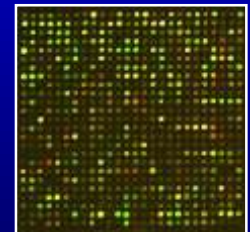


## Скрининг с зондами Taqman



## Гибридизация на олигонуклеотидных чипах

Гибридизация на олигонуклеотидных чипах с мелкими шариками (beads)



## Анализ кривых плавления

# Требования к фармакогенетическому тесту для внедрения в клиническую практику

- Наличие выраженной ассоциации между выявляемым аллелем того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом (развитие НЛР или недостаточная эффективность).
- Выявляемый (как правило минорный) аллель должен встречаться в популяции с частотой не менее 1%.
- Фармакогенетический тест должен обладать высокой чувствительностью, специфичностью, предсказательной ценностью положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов.
- Должен быть хорошо разработан алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического теста: выбор ЛС, его режима дозирования, «агрессивная» тактика ведения пациента и т.д.
- Должны быть доказаны преимущества применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом: повышение эффективности, безопасности фармакотерапии, а также экономическая рентабельность.

В зависимости от скорости метаболизма ЛС в популяции населения выделяют следующие группы:

- "Распространенные" (активные) метаболизаторы (extensive metabolism)
- "Медленные" метаболизаторы (poor metabolism)
- "Сверхактивные" или "быстрые" метаболизаторы (ultraextensive metabolism)

# Клиническое наблюдение: ассоциация между носительством аллельного варианта CYP2C9\*3 и НЛР варфарина

- Женщина 62 лет, страдающая ревматическим пороком сердца, постоянной формой мерцательной аритмии
- Для профилактики тромбоземболических осложнений назначен варфарин 5 мг/сутки
- Через 3 дня отметила носовое кровотечение, кровохарканье, макрогематурию, кровоизлияния в кожу
- По результатам коагулограммы МНО- 8 при исходном 1,2.

# Кровоизлияния в кожу



Концентрация варфарина в плазме крови составляла 12,2 нг/мл  
(терапевтический диапазон 2-6 нг/мл)

# Клиническое наблюдение

ПОВЫШЕНИЕ  
КОНЦЕНТРАЦИИ  
ВАРФАРИНА В ПЛАЗМЕ

Почему?

ВАРФАРИН-  
МЕТАБОЛИЗИРУЕТСЯ CYP2C9

НОСИТЕЛЬСТВО  
«МЕДЛЕННОГО» АЛЛЕЛЯ  
CYP2C9\*3

УГНЕТЕНИЕ  
БИОТРАНСФОРМАЦИИ  
ВАРФАРИНА CYP2C9

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ  
СИНДРОМ

# Требования к фармакогенетическому тесту для внедрения в клиническую практику

- Наличие выраженной ассоциации между выявляемым аллелем того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом (развитие НЛР или недостаточная эффективность).
- Выявляемый (как правило минорный) аллель должен встречаться в популяции с частотой не менее 1%.
- Фармакогенетический тест должен обладать высокой чувствительностью, специфичностью, предсказательной ценностью положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов.
- Должен быть хорошо разработан алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического теста: выбор ЛС, его режима дозирования, «агрессивная» тактика ведения пациента и т.д.
- Должны быть доказаны преимущества применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом: повышение эффективности, безопасности фармакотерапии, а также экономическая рентабельность.



# Распространенность аллельных вариантов гена *CYP2C9*

*CYP2C9*\*2  
C430T

11,3%

10,0%

2,9%

0,0%



*CYP2C9*\*3  
A1075C

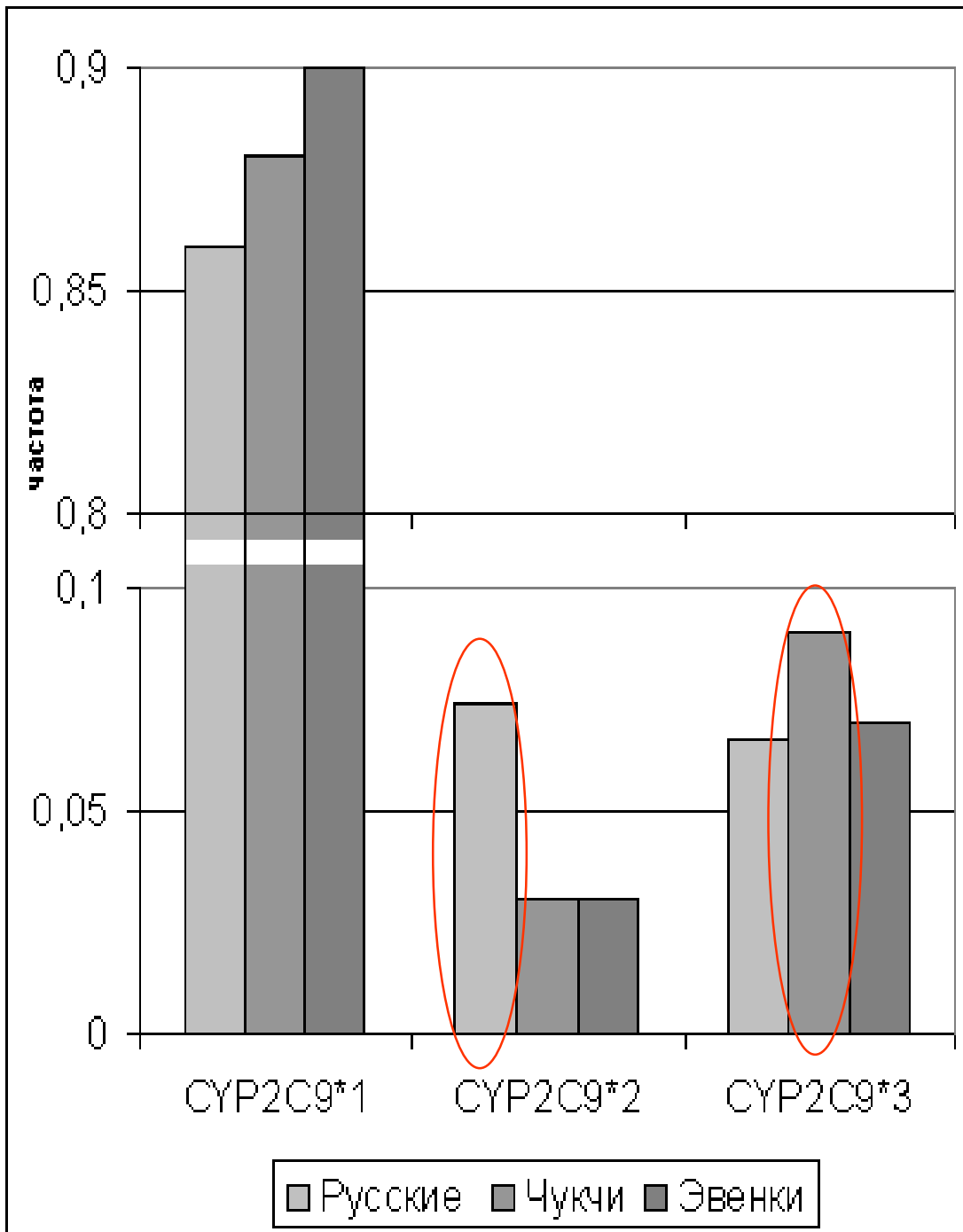
8,3%

7,9%

0,8%

2,1%

# Частоты аллельных вариантов гена *CYP2C9* в Чукотском АО



г. Анадырь, сентябрь 200

Кукес В.Г., Сычев Д.А., Коман И.Э., Игнатъев И.В., 2005

# Распространенность «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6



# Требования к фармакогенетическому тесту для внедрения в клиническую практику

- Наличие выраженной ассоциации между выявляемым аллелем того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом (развитие НЛР или недостаточная эффективность).
- Выявляемый (как правило минорный) аллель должен встречаться в популяции с частотой не менее 1%.
- Фармакогенетический тест должен обладать высокой чувствительностью, специфичностью, предсказательной ценностью положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов.
- Должен быть хорошо разработан алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического теста: выбор ЛС, его режима дозирования, «агрессивная» тактика ведения пациента и т.д.
- Должны быть доказаны преимущества применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом: повышение эффективности, безопасности фармакотерапии, а также экономическая рентабельность.

# Важными характеристиками фармакогенетического теста являются значения чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительного (PPV) и отрицательного результата (NPV)

- При низких значениях этих показателей внедрение фармакогенетического теста окажется, скорее всего, экономически не оправданным.
- Применение подобного фармакогенетического теста может привести к тому, что у пациента не будет использовано высокоэффективное ЛС, которое может оказаться у него и высоко эффективным и безопасным, несмотря на результаты теста.
- Эта ситуация наиболее значима в случаях фармакотерапии злокачественных новообразований, ВИЧ-инфекции и других прогностически неблагоприятных заболеваниях

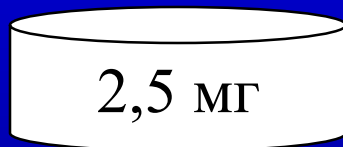
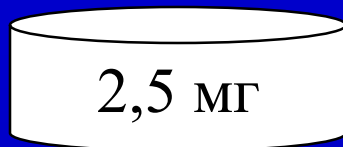
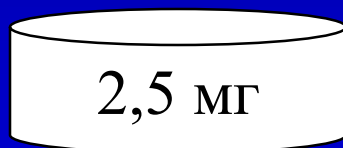
# Предсказательные ценности положительного и отрицательного результатов некоторых фармакогенетических тестов

Лекарственное средство	Прогнозируемое изменение фарм. эффекта	Фармакогенетический тест	PPV %	NPV %
Трициклические антидепрессанты	Гипотония, ажитация, сонливость	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>CYP2D6</i>	63	80
Варфарин	Кровотечения	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>CYP2C9</i>	16	97
Д-пеницилламин	Высокая эффективность при ревматоидном артрите	Выявление нулевых аллелей гена <i>GSTM1</i>	30	87
Изониазид	Полиневриты	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>NAT2</i>	24	94

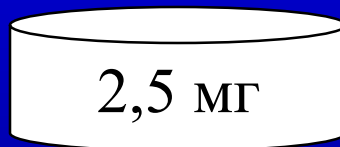
# Требования к фармакогенетическому тесту для внедрения в клиническую практику

- Наличие выраженной ассоциации между выявляемым аллелем того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом (развитие НЛР или недостаточная эффективность).
- Выявляемый (как правило минорный) аллель должен встречаться в популяции с частотой не менее 1%.
- Фармакогенетический тест должен обладать высокой чувствительностью, специфичностью, предсказательной ценностью положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов.
- Должен быть хорошо разработан алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического теста: выбор ЛС, его режима дозирования, «агрессивная» тактика ведения пациента и т.д.
- Должны быть доказаны преимущества применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом: повышение эффективности, безопасности фармакотерапии, а также экономическая рентабельность.

**Практические рекомендации по выбору  
начальной дозы варфарина в зависимости от  
носительства аллельных вариантов  
*CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3***

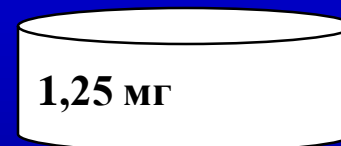


*CYP2C9\*1/\*1*



*CYP2C9\*1/\*2*

*CYP2C9\*1/\*3*



*CYP2C9\*2/\*2*

*CYP2C9\*3/\*3*

*CYP2C9\*2/\*3*

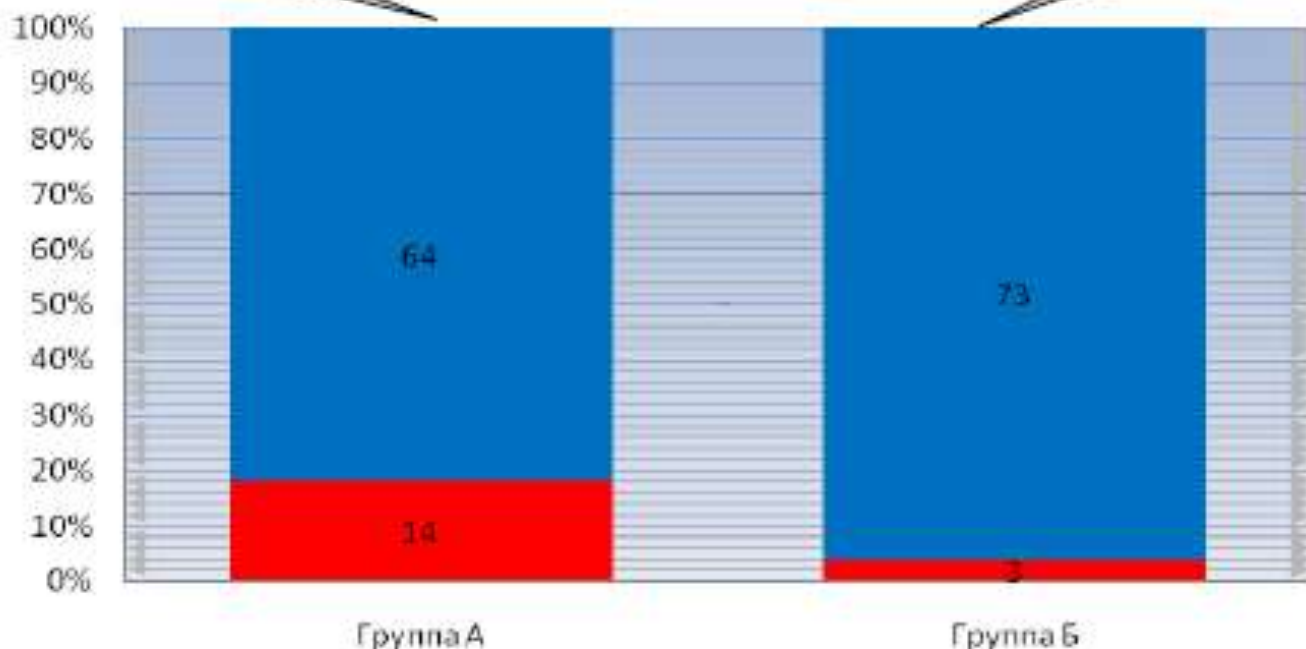


# Кровотечения при применении фармакогенетического (n=76) и «традиционного» (n=78) подходов к дозированию варфарина.

Традиционный подход

Частота развития всех геморрагий в группе А и группе Б.

ФГ подход



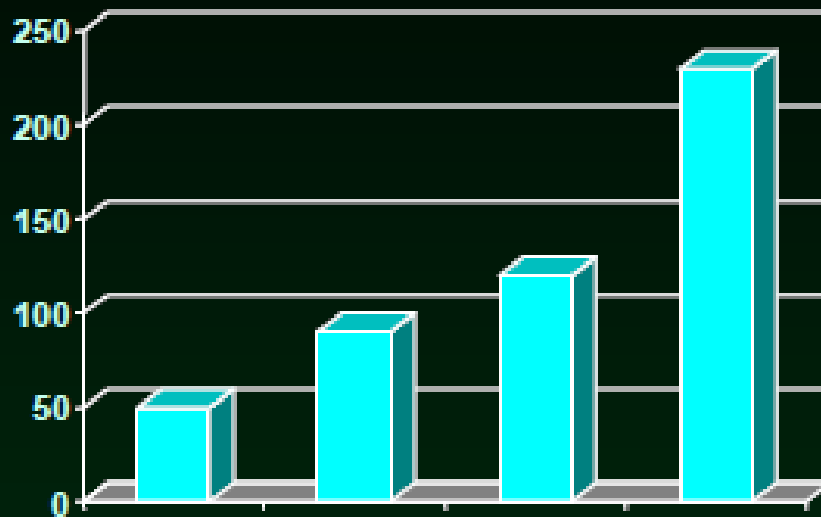
Снижение частоты развития кровотечений в группе исследования более чем 4,5 раза.  $p=0,009$   
(Точный критерий Фишера)

# Быстрый метаболизм по цитохрому CYP2D6 связан с удвоением гена

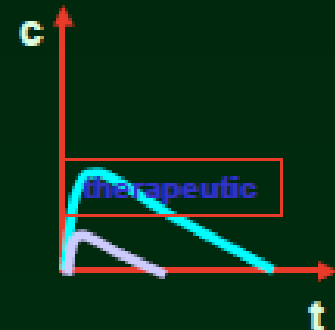
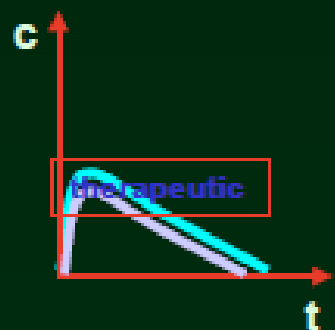
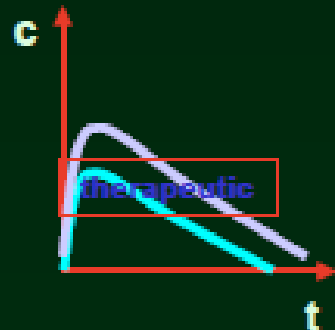
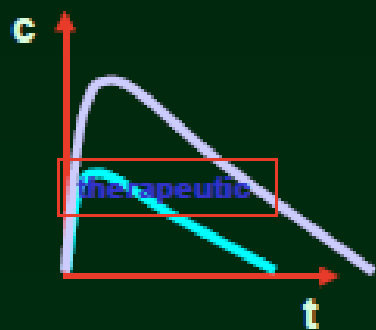
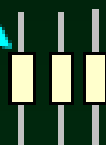
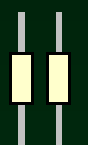
- У «быстрых метаболизаторов» по CYP2D6 при применении субстратов этого изофермента в средних дозах отмечается снижение эффективности проводимой фармакотерапии
- Ассоциирован с НЛР при приеме пропafenона, бета-блокаторов, антидепрессантов
- Отсутствует у 7% лиц кавказской национальности
- Гиперактивирован почти у 30% жителей Восточной Африки

# Режим дозирования в зависимости от CYP2D6

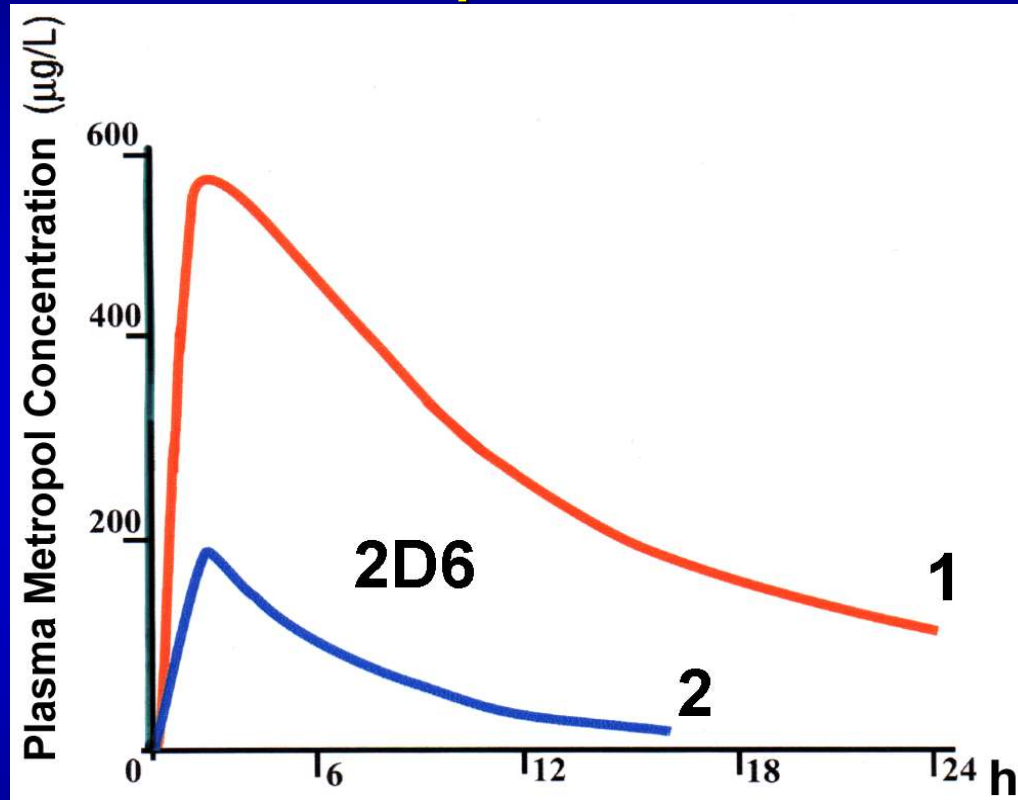
% standard dose



CYP2D6 PM IM EM UM



# Фенотипирование CYP2D6 путем изучения фармакокинетики метопролола



1 - «Медленный метаболизатор»

2 - «Быстрый метаболизатор»

# НЛР на статины



**Аторвастатин**  
↓  
**CYP3A4**  
↓  
**Рабдомиолиз**  
**Миопатия**  
**Симвастатин**  
**Правастатин!**

# НЛР на амиодарон



Фиброзирующий альвеолит,  
индуцированный  
амиодароном  
(собственное наблюдение)

При поступлении

- полиморфизм гена  
OATP-C (1B1)



Перед выпиской

Сычев Д.Ю.,  
2010

# НЛР на оральные контрацептивы (мутация Лейдена)



Тромбоз мелких  
ветвей легочной артерии у  
пациентки 30 лет,  
принимавшей в течение 6  
месяцев комбинированный  
гормональный  
контрацептив Линдинет 20.

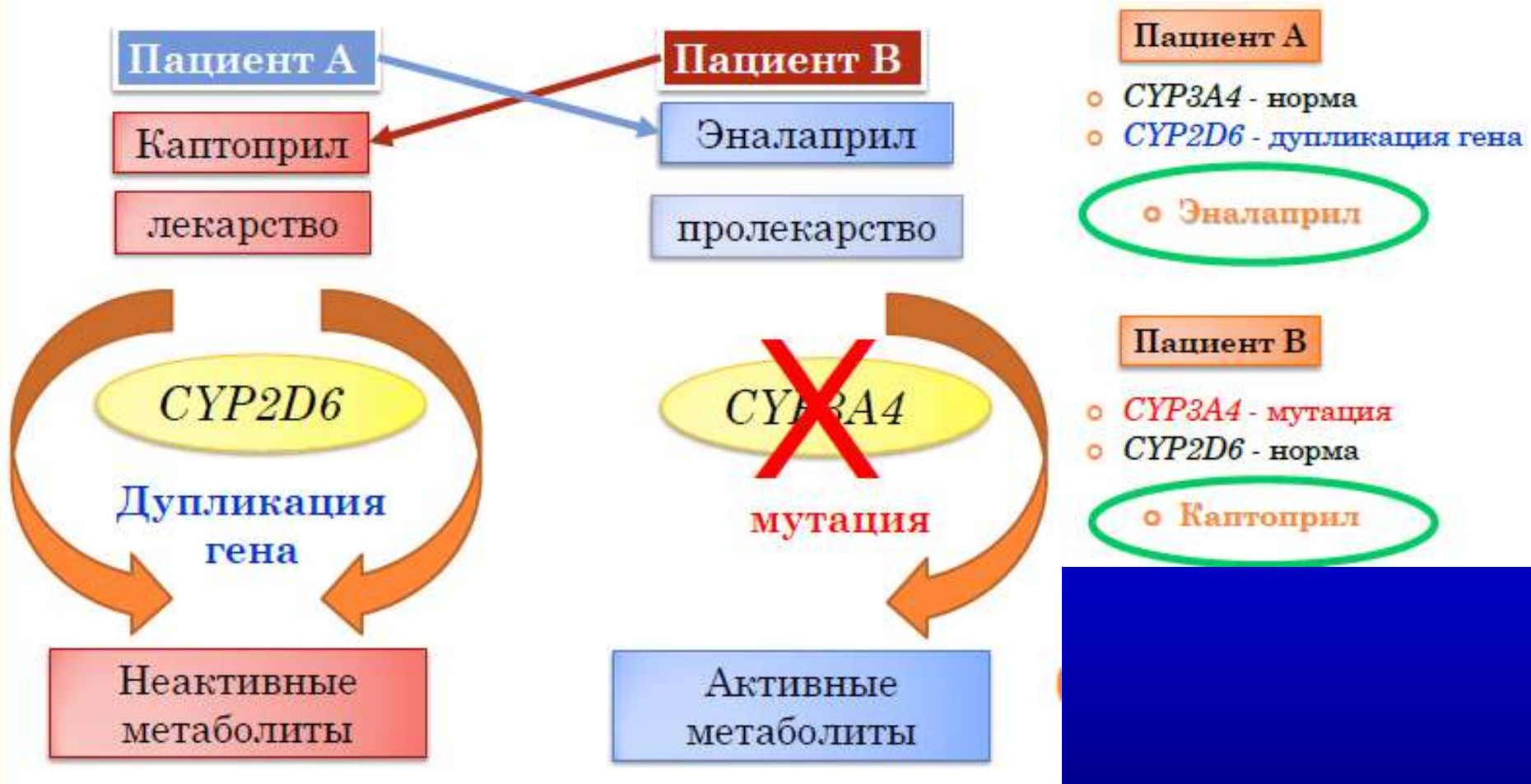
Выявлено гетерозиготное  
носительство мутации

Лейдена (генотип 1691 GA)  
(собственное наблюдение)

Сцинтиграфия легких пациентки:  
снижение накопления РФП в нижних сегментах  
С 2- сторон

Сычев Д.Ю.,  
2010

# НЛР на ИАПФ

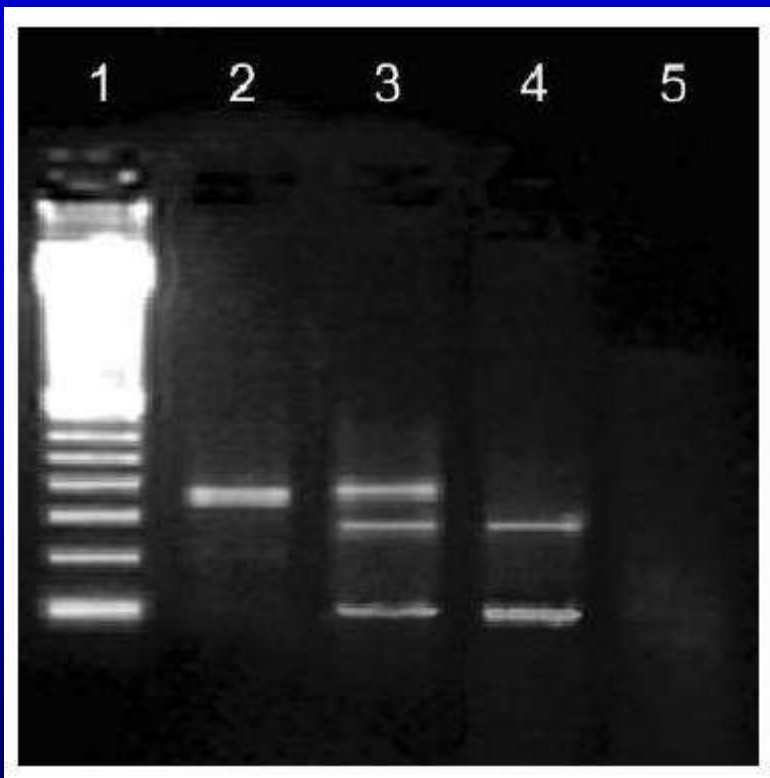
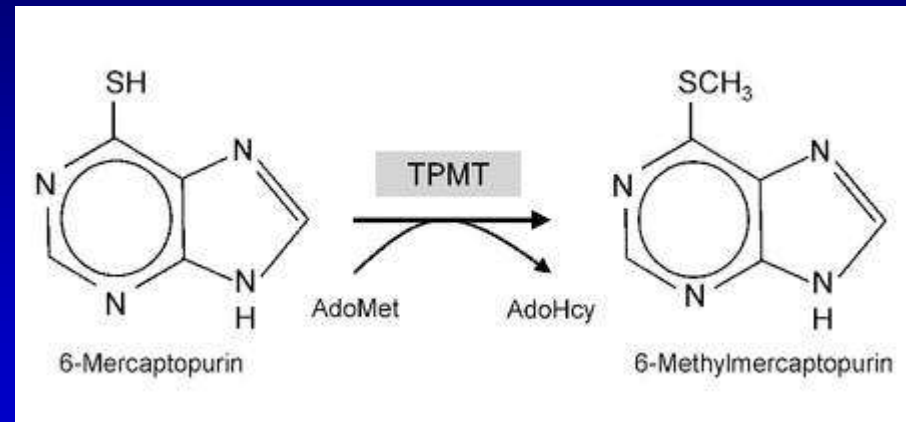


Другие гены-кандидаты: I/D-полиморфизм гена АПФ, ряд структурных полиморфизмов гена ангиотензиногена (АТГ), а также А1166С-полиморфизм гена рецептора 1-го типа к АТII (АТ1R)



# НЛР на цитостатики

Тиопурил S-метилтрансфераза (TPMT) обеспечивает основной путь метаболизма цитостатиков из группы антагонистов пурина (6-меркаптопурин, азатиоприн)



Клинически значимые  
«медленные» аллельные варианты  
TPMT \*2, TPMT\*3, TPMT\*8



Гематотоксические и  
гепатотоксические эффекты

# Полиморфизм гена IL-28B – вирусологический ответ на противовирусную терапию при гепатите С

Основную роль при инфицировании гепатитом С играют две  
однонуклеотидные замены:

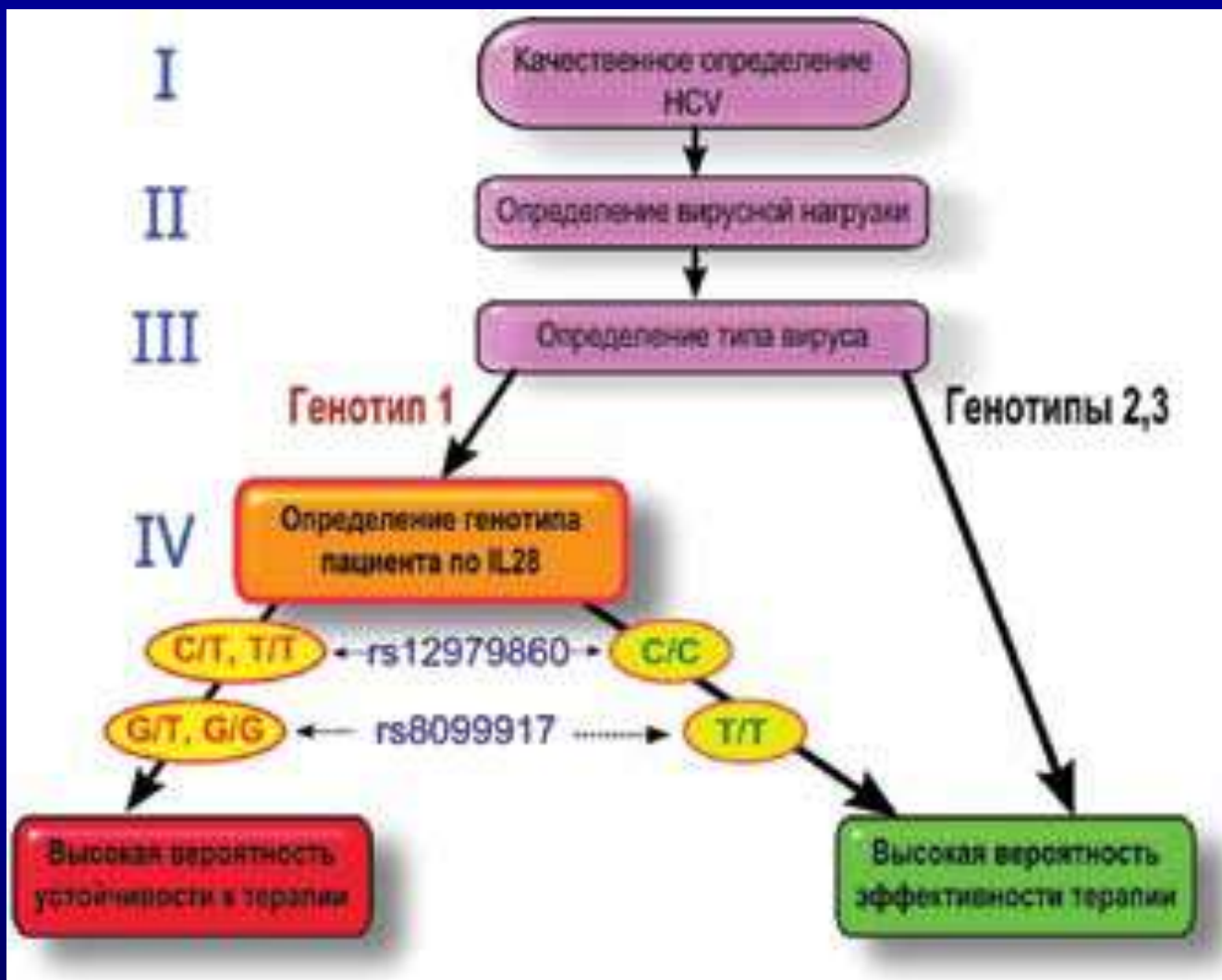
- Замена цитозина на тимин (C>T), имеющая обозначение rs12979860 в базе данных dbSNP национального центра биотехнологической информации США (National Center for Biotechnological Information, NCBI)
- замена тимина на гуанин (T>G), имеющая обозначение rs8099917

У носителей генотипа rs12979860 C/C наблюдается повышение в два раза вероятности положительного ответа на лечение интерфероном и рибавирином, как среди пациентов, европейского происхождения ( $p = 1,06 \cdot 10^{-25}$ ), так и афро-американцев ( $p = 2,06 \cdot 10^{-3}$ ).

Генотип rs8099917 T/T связан со спонтанным разрешением инфекции, независимо от лечения [Grebely J. et al, 2010].

Аллель G в rs8099917 является аллелем риска, и ассоциирован с низким уровнем ответа на терапию пегилированным интерфероном и рибавирином [Grebely J. at 2009, Rauch A. at all, 2010].

# Алгоритм обследования перед началом противовирусной терапии при гепатите С



# Еще примеры генетических полиморфизмов, ассоциированных с варьирующими ответами на лекарства

Белок (ген)	Лекарство	Проявление полиморфизма
Белок-переносчик эфиров холестерина (СЕТР)	Правастатин	Эффективность правастатина при коронарном атеросклерозе (миссенс-мутации)
Белок-переносчик эфиров холестерина (СЕТР)	Правастатин	Скорость рестеноза при КАС (полиморфизм промотора)
Рецептор активации и пролиферации пероксисом (PRAP2)	Инсулин	Разная чувствительность к инсулину (SNP)
Дофаминовый рецептор D3 (DD3R)	Типичные нейролептики	Развитие поздней дискенизии у больных шизофренией (миссенс-мутации)
Аддуцин (ADD)	Гидрохлортиазид	Эффективность лечения АГ (миссенс, SNP)
Переносчик серотонина (НТТ5)	Флувоксамин	Эффективность при галлюцинаторной депрессии (полиморфизм промотора)
Калиевый канал (MIRP1)	Кларитромицин	Индуцированный кларитромицином синдром LQT (миссенс-мутации)
2-адренергический рецептор (ADBR2)	Сальбутамол	Эффективность при бронхиальной астме (Миссенс, SNP)

# Фармакогенетические исследования особенно необходимы в следующих клинических ситуациях



- При длительном применении ЛС (сердечно-сосудистые, психотропные ЛС, гормональные препараты и т.д.)
- При применении ЛС с узкой терапевтической широтой
- При применении ЛС с большим спектром и выраженностью нежелательных лекарственных реакций
- У пациентов из групп риска развития нежелательных лекарственных реакций
- При условии если ЛС может вызвать прогностически неблагоприятное осложнение

# Клиническое применение фармакогенетических тестов

- В реальной клинической практике фармакогенетическое тестирование в клинической практике применяется редко.
- Сертифицированных тестов меньше, чем установленных ассоциаций «генотип-НЛР», стоимость их достаточно высока, и они доступны только в крупных городах
- В России необходимость фармакогенетического тестирования регламентирована приказом Минздрава еще в 2003 году.

# **Фармакогенетические тесты, рекомендованные к применению в клинической практике в различных странах**

- Антикоагулянты (варфарин, аценокумарол) – гены CYP2C9 и VKORC1
- Антидепрессанты и нейрорепаранты - ген CYP2C9
- Изониазид, пиразинамид, рифампицин – ген NAT2
- Оральные контрацептивы – ген фактора V свертывания (мутация Лейдена)
- Атомoksetин – ген CYP2C9
- Вориконазол – ген CYP2C19
- Карбамазепин – ген HLA-B\*1502
- Абакавир – ген HLA-B\*5701
- Азатиоприн, 6-меркаптопурин – ген TPMT
- Ирринокан – ген UGT1A1

**В США доступно около 150 тестов**

**Фармакогенетические тесты, использующиеся в клинической практике для персонализации фармакотерапии**

Лекарственные средства	Показания к применению	Фармакогенетический тест	Рекомендованная тактика
Трастузумаб*	Рак молочной железы	Выявление экспрессии HER2 в опухоли	При выявлении экспрессии HER2 в опухоли показано применение трастузумаба
6-меркаптопурин*	Лимфобластный и миелобластный лейкозы	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>TPMT</i>	При выявлении гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов показано назначение 6-меркаптопурина в минимальной дозе (50 мг/м <sup>2</sup> /сутки); при выявлении гомозиготного носительства — воздержаться от применения 6-меркаптопурина.
Тиоридазин*	Шизофрения, маниакально-депрессивный психоз	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>CYP2D6</i>	Выявление «медленных» аллельных вариантов является противопоказанием для применения тиоридазина
Трициклические антидепрессанты и нейролептики	Депрессии и психозы	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>CYP2D6</i>	При выявлении «медленных» аллельных вариантов необходимо начинать применение антидепрессантов и нейролептиков с минимальных доз
Атомоксетин *	Синдром гиперактивности и нарушения внимания у детей	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>CYP2D6</i>	При выявлении «медленных» аллельных вариантов: допускается применение атомоксетина только под контролем терапевтического лекарственного мониторинга (концентрация атомоксетина в плазме крови); не допускаются комбинации с пароксетином, флуоксетином, хинидином
Пергексила малеат **А	Стенокардия напряжения	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>CYP2D6</i>	При выявлении «медленных» аллельных вариантов следует отказаться от применения пергексила
Варфарин	Профилактика и лечение тромбозов и тромбозм-болических осложнений	Выявление «медленных» аллельных вариантов генов <i>CYP2C9</i> и <i>VKORC1</i>	Расчет начальной дозы варфарина по специальным формулам
Сукцинилхолин (дитилин)	Миорелаксация при проведении оперативных вмешательств	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>BCHE</i>	При выявлении «медленных» аллельных вариантов следует отказаться от применения сукцинилхолина
Сульфасалазин	Ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>NAT2</i>	При выявлении «медленных» аллельных вариантов поддерживающая доза сульфасалазина не должна превышать 1,5 г/сутки.

**Примечание:** \* — Фармакогенетический тест одобрен FDA.  
 \*\* — Фармакогенетический тест применяется только в Австралии и Новой Зеландии.  
 А — Препарат в России не зарегистрирован.



# Примеры фармакогенетических тестов, доступных в РФ

➤ Варфарин

➤ Клопидогрель (Плавикс, Зилт, Эгитромб) – ген цитохрома CYP2C19 – у примерно 30% пациентов наблюдается редуцированный метаболизм – замена препарата (Брилинта) или увеличение дозы препарата (до 300 мг/сут), а также избегать назначения лекарств со сходным метаболизмом (омепразол, флуконазол, флуоксетин и др.)

➤ Азатиоприн и 6-меркаптопурин – ген TPMT – маркер риска токсических реакций на препараты – снижение дозы

➤ Иресса и Тарцева (для лечения немелкоклеточного рака легкого) – препараты эффективны только у 10% больных с мутацией в одном из генов EGFR

➤ Тесты для определения **устойчивости** к противоопухолевым препаратам Вектибикс, Эрбитукс, тамоксифену

➤ Тесты для определения **токсичности** Иринотекана, 5-фторурацила

# Пример «фармакогенетической» компании, основанной выпускницей ФФМ МГУ

www.oftalmic.ru/docs/eyegenetics.pdf

Oftalmic

[www.oftalmic.ru/service-doctors.php](http://www.oftalmic.ru/service-doctors.php)

## ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГЛАЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Если Вы наблюдаете у пациента что-либо из ниже перечисленного или любую непонятную Вам форму дистрофии сетчатки, **рекомендую информировать пациента о возможности провести генетический тест.** Это поможет найти патогенетически направленное лечение.

1. fundus albipunctatus
2. альбинизм
3. амавроз Лебера
4. аниридия
5. анофтальм
6. ахроматопсия
7. возрастная макулярная дегенерация, сухая и влажная формы
8. врожденная катаракта

# Перспективы фармакогенетики - фармакогеномика

- Разработка ДНК-чипов, которые позволяют определять последовательности всех известных генов, определяющих фармакологический ответ на различные лекарственные средства
- Компания «Affymetrix» разработала электронный чип, способный выявить три тысячи однонуклеотидных полиморфизмов меньше чем за десять минут за несколько сотен долларов.
- В Европе одобрен к применению чип Амличип Р-450, созданный для выбора нейролептиков и антидепрессантов

# Перспективы фармакогенетики

Создание банков ДНК больных, у которых развивались серьезные НЛР, в т.ч. и аллергической природы.

- Понимание генетической чувствительности разных этнических популяций к НЛР
- Выявление ассоциаций для разработки новых тестов персонализированной медицины
- Возможность использовать опыт предшествующих клинических наблюдений

Пример существующего такого банка ДНК - программа GENDRUG, осуществляется в University Paris VII - Bichat - Saint-Louis, Франция.

Интернет-ресурс, на котором  
концентрируются  
результаты  
фармакогенетических  
исследований:  
[www.pharmgkb.ru](http://www.pharmgkb.ru)