

Занятие 5.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА И ФАРМАКОГЕНОМИКА

Цель занятия: формирование у студентов системных знаний, умений, навыков по работе с различной справочной литературой по фармакогенетике, с аннотациями на лекарственные средства, а также формирование у студентов умений и навыков ориентироваться в медицинских справочниках по нозологии.

Студент должен знать:

1. Понятие о фармакогенетике и фармакогеномике.
2. Генетические факторы (или особенности) пациента, влияющие на эффективность и безопасность ЛС.
3. Принципы проведения фармакогенетического тестирования.
4. Понятие о персонализированной медицине.
5. Требования, предъявляемые к фармакогенетическим тестам для их использования в клинической практике.
6. Показания к проведению фармакогенетического тестирования.
7. Принципы интерпретации результатов фармакогенетического тестирования.
8. Принципы выбора ЛС и режимы их дозирования с учетом результатов фармакогенетического тестирования.

Студент должен уметь:

1. Определять показания и отбирать пациентов для проведения фармакогенетического тестирования.
2. Выбирать ЛС и режимы их дозирования на основе результатов фармакогенетического тестирования.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ И СУДЬБА ЛЕКАРСТВ В ОРГАНИЗМЕ

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, энзимах) или метаболических путях.

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

Генетический полиморфизм определяет *три главных фенотипа метаболитов* (лиц, принимающих лекарства): *экстенсивные,*

медленные
и быстрые.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ И СУДЬБА ЛЕКАРСТВ В ОРГАНИЗМЕ

Экстенсивные метаболитаторы – 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 метаболитаторы 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 метаболитаторов доза лекарства должна быть меньшей, а для быстрых – больше или назначают другое лекарство.

В сложном процессе биотрансформации/детоксикации выделяют три последовательные фазы:

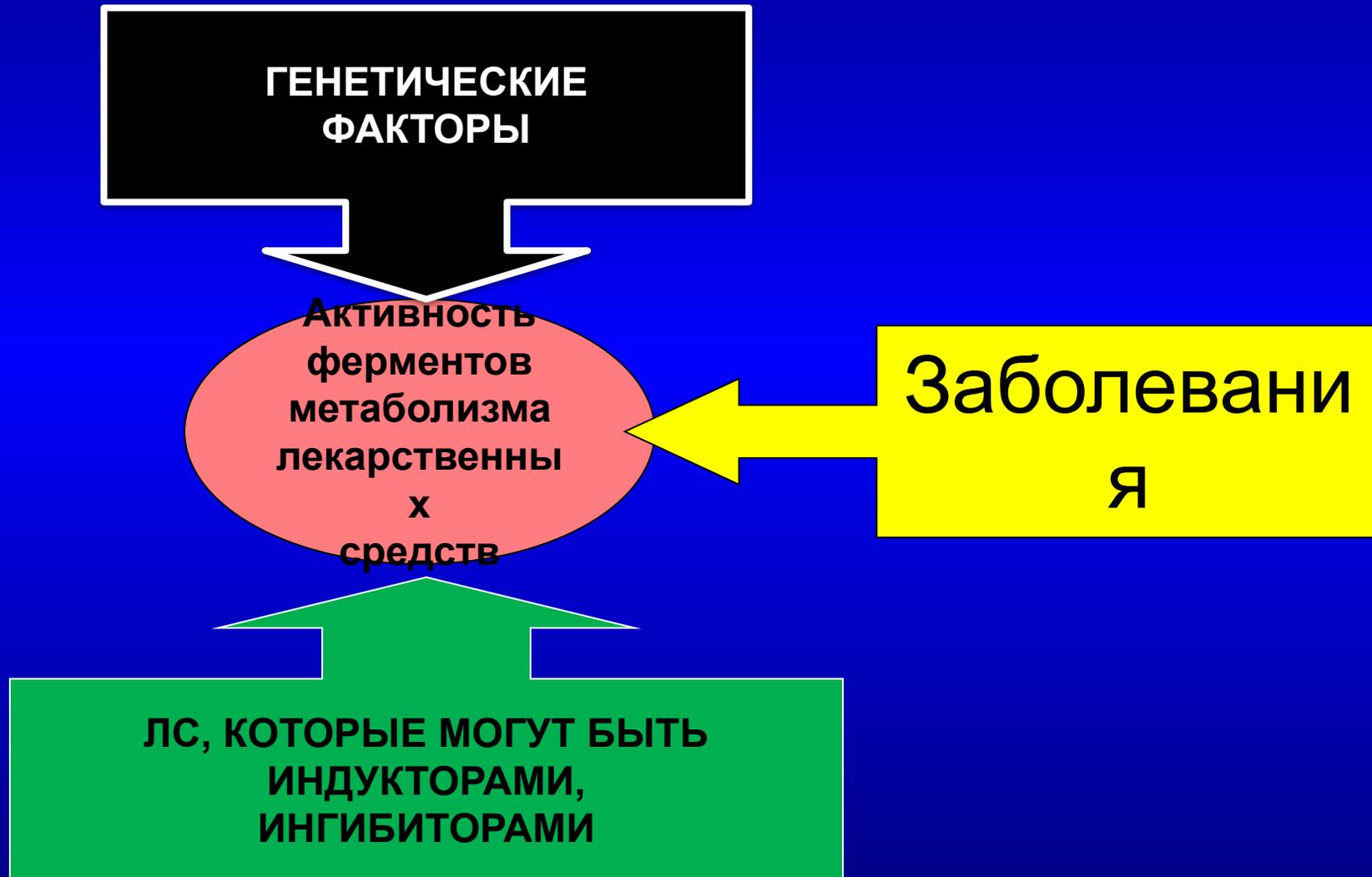
I — **фаза активации** (называется также **фазой функционализации или модификации**) отвечает за комплекс биохимических реакций, в процессе которых ксенобиотики за счет освобождения активных групп (таких, как — OH, NH₂, SH) превращаются из липофильных в более гидрофильные соединения.

В фазе II — **фазе нейтрализации** (называется также **фазой дезактивации и детоксикации**) на активированные продукты фазы I переносятся ацетильные, метильные, сульфгидрильные группы либо глутатион, в результате чего образуются гидрофильные конъюгаты.

В III фазе происходит **эвакуация продуктов детоксикации** через легкие, почки, кишечник.

Иногда выделяют еще 0-фазу, которая отвечает за препятствие всасывания ксенобиотиков в кишечнике (гликопротеин P).

На активность ферментов метаболизма ЛС могут влиять ...



I фаза биотрансформации. Реакции I фазы биотрансформации заключаются в присоединении к ксенобиотику радикалов, необходимых для протекания реакций II фазы.

В подавляющем большинстве случаев это реакции неспецифического окисления с помощью неспецифических оксидаз – цитохромов P450 (после присоединения СО эти белки дают характерное пурпурное (purple) излучение на длине 450 нм), дигидропиримидиндегидрогеназа, бутирилхолинэстераза, алкоголь- и альдегиддегидрогеназа

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. Вполне понятно, что все вариации в метаболизме обусловлены аллелями с различной функциональной значимостью. Есть аллели, повышающие метаболизм, другие понижают его, а третьи вообще не участвуют в биотрансформации.

Несмотря на то, что неспецифическое окисление является саногенетической реакцией, смысл которой сделать растворимым и легко выводимым из организма липофильное, либо плохо растворимое как в жирах, так и в воде вещество, в процессе этих реакций могут образовываться токсичные, канцерогенные и летальные вещества.

Более того, у отдельных лиц вследствие полиморфизма генов может происходить аномальный метаболизм. То есть, у этих людей существует метаболический путь, не характерный для популяции в целом.

Примеры деятельности цитохромов.

Семейство P450 CYP1 метаболизирует преимущественно полициклические ароматические углеводороды

Семейство P450 CYP2. Подсемейство CYP2A участвуют в превращении никотина в котинин, метаболизируют кумарин, парацетамол, вальпроевую кислоту. **Подсемейство CYP2B** метаболизирует цитостатики, противовирусные препараты, анестетики, синтетические опиоиды, эндогенные стероиды. **Подсемейство CYP2C** метаболизируют противосудорожные, ингибиторов ангиотензивных препаратов, антикоагулянты (варфарин), сахароснижающие, антидепрессанты, ингибиторы протонных помп, нестероидные противовоспалительные препараты (20% людей со сниженной активностью).

II фаза 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 – глюкуроновой кислоты с помощью ферментов [УДФ- глюкуронилтрансферазы (UGT1 и 2)]. Они катализируют большое число лекарств (морфин, 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). Изучение NAT1 только начинается, 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.

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 тиопуринометилтрансфераза (ТПМТ). Это основной путь метаболизма эффективных цитостатиков (меркаптопурина, азатиоприна и тиогуанина). Ген ТПМТ 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 ТПМТ 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 ТПМТ в эритроцитах) или генотипирование на мутантные варианты гена ТПМТ. 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 сульфатилтрансфераз (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.

Водная конъюгация. Эту реакцию, важнейшую в детоксикации большого количества ксенобиотиков, катализирует фермент эпоксидгидролаза (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 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.

III фаза биотрансформации. 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. Наиболее значимой мутацией гена MDR1 является C3435T. Замена цитозина на тимин в 26-м экзоне ведет к серьезному нарушению функции гликопротеина P, 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.

Роль ферментов нормального обмена веществ в деградации ксенобиотиков:

- ✓ Система цитохрома Р-450: холестерин => желчные кислоты, стероидные гормоны; активация витамина D; окисление липидов.
- ✓ Глутатионтрансферазы: метаболизм лейкотриенов и простаноидов, обезвреживание продуктов окисления липидов и пероксидов ДНК.
- ✓ УДФ-глюкоронил-трансферазы: обезвреживание билирубина, метаболизм желчных кислот, токоферолов, стероидов.
- ✓ Сульфаттрансферазы: метаболизм желчных кислот и гликолипидов.
- ✓ Ацетилтрансферазы: метаболизм гексозаминов, синтез ацетилхолина.
- ✓ Метилтрансферазы: метилирование ДНК, обмен катехоламинов.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Фармакогенетический тест – это процесс выявления конкретных полиморфизмов генов, влияющих на фармакологический ответ. Фармакогенетический тест проводится с помощью полимеразной цепной реакции, после предварительного выделения ДНК пациента. При этом в качестве источника ДНК (генетического материала) используется кровь больного или соскоб буккального эпителия.

Фармакогенетическое тестирование в клинической практике целесообразно проводить в следующих ситуациях:

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

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).
- Выявляемые полиморфизмы генов должны часто встречаться в популяции
- 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.
- Фармакогенетический тест должен быть доступным для врачей (а врачи должны быть компетентны) и пациентов.
- Фармакогенетическое тестирование должно быть регламентировано в стандартах (включая МЭС), «гайда» и т.д.

Фармакогенетические тесты, рекомендуемые для использования в клинической практике

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

Фармакогенетические тесты,
рекомендуемые для использования в клинической практике

Рекомендуемые фармакогенетические тесты	Показания к исследованиям	Клиническое значение
<p>Определение полиморфизмов гена CYP2D6 (аллельные варианты CYP2D6M, CYP2D6M), копии функциональных аллелей CYP2D6*, CYP206*2)</p>	<p>Вольные, которым показан длительный прием антидепрессантов или антипсихотических средств (нейролептиков) с высоким риском развития нежелательных реакций</p>	<p>Результаты фармакогенотического тестирования позволяют осуществить персонализированный выбор антидепрессантов и антипсихотических средств (нейролептиков) и их доз, что снижает риск развития нежелательных реакций</p>

Фармакогенетические тесты,
рекомендуемые для использования в клинической практике

Рекомендуемые фармакогенетические тесты	Показания к исследованиям	Клиническое значение
	Дети с синдромом дефицита концентрации внимания и гиперактивностью, которым планируется на значении атомоксетина	Результаты фармакогенетического тестирования позволяют прогнозировать развитие нежелательных реакций и более тщательно контролировать безопасность терапии атомоксетином

Фармакогенетические тесты,
рекомендуемые для использования в клинической практике

Рекомендуемые фармакогенетические тесты	Показания к исследованиям	Клиническое значение
Определение полиморфизма гена CYP2C19 (аллельный вариант CYP2C19*2)	Больные с грибковыми заболеваниями, которым показано применение вориконазла	Результаты фармакогенетического тестирования позволяет прогнозировать развитие нежелательных реакций и более тщательно контролировать безопасность терапии вориконазолом

Фармакогенетические тесты,
рекомендуемые для использования в клинической практике

Рекомендуемые фармакогенетические тесты	Показания к исследованиям	Клиническое значение
	Больные, которым планируется применение клопидогрела	Результаты фармакогенетического тестирования позволяют осуществить персонализированный выбор нагрузочной и поддерживающей дозы клопидогрела, что позволяет повысить эффективность лечения

Фармакогенетические тесты,
рекомендуемые для использования в клинической практике

Рекомендуемые фармакогенетические тесты	Показания к исследованиям	Клиническое значение
<p>Определение полиморфизмов гена NAT2 («медленные» аллельные варианты NAT2)</p>	<p>Больные с туберкулезом высоким риском развития нежелательных реакций (гепатотоксичности, нейротоксичности) при применении противотуберкулезных средств (изониазид, пиразинамид, рифампицин)</p>	<p>Результаты фармакогенетического тестирования позволяет прогнозировать развитие нежелательных реакций и более тщательно контролировать безопасность терапии противотуберкулезными средствами (изониазид, пиразинамид, рифампицин)</p>

Фармакогенетические тесты,
рекомендуемые для использования в клинической практике

Рекомендуемые фармакогенетические тесты	Показания к исследованиям	Клиническое значение
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-Джодсана при применении карбамазепина, что является основанием для отказа от применения данного

Фармакогенетические тесты,
рекомендуемые для использования в клинической практике

Рекомендуемые фармакогенетические тесты	Показания к исследованиям	Клиническое значение
Определение полиморфного маркера HLA-B*57:01	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 является основанием для отказа от применения данного

Фармакогенетические тесты,
рекомендуемые для использования в клинической практике

Рекомендуемые фармакогенетические тесты	Показания к исследованиям	Клиническое значение
<p>Определение полиморфизма G1691A гена фактора свертывания V (т.н. «мутация Лейдена»)</p>	<p>Женщины с отягощенным семейным анамнезом по тромботическим осложнениям, которым планируется применение гормональных контрацептивов</p>	<p>Результаты фармакогенетического тестирования позволяют выявить женщин с очень высоким риском развития тромботических осложнений при применении гормональных контрацептивов, «по является основанием для отказа от</p>

Фармакогенетические тесты,
рекомендуемые для использования в клинической практике

Рекомендуемые фармакогенетические тесты	Показания к исследованиям	Клиническое значение
Определение полиморфизмов гена TPMT	Больные, которым планируется применение азатиоприна или 6-меркаптопурина	Результаты фармакогенетического тестирования позволяют осуществить персонализированный выбор дозы азатиоприна или 6-меркаптопурина, что снижает риск нежелательных реакций

Фармакогенетические тесты,
рекомендуемые для использования в клинической практике

Рекомендуемые фармакогенетические тесты	Показания к исследованиям	Клиническое значение
Определение полиморфизма гена UGT1A1 (аллельный вариант UGT1A*28)	Больные с колоректальным раком, которым планируется применение иринотекана	Результаты фармакогенетического тестирования позволяют осуществить персонализированный выбор дозы иринотекана, что снижает риск нежелательных реакций

Фармакогенетические тесты,
рекомендуемые для использования в клинической практике

Рекомендуемые фармакогенетические тесты	Показания к исследованиям	Клиническое значение
Выявление в клетках опухоли экспрессии c-Kit*	Больные с неоперабельным и/или метастатическим и злокачественными стромальными опухолями ЖКТ у взрослых, которым планируется	Результаты фармакогенетического тестирования позволяют прогнозировать высокую эффективность иматиниба при наличии экспрессии c-Kit в клетках опухоли

Фармакогенетические тесты,
рекомендуемые для использования в клинической практике

Рекомендуемые фармакогенетические тесты	Показания к исследованиям	Клиническое значение
Выявление в клетках опухоли экспрессии EGFR*	Больные с местно распространённым или метастатическим немелкоклеточным раком легкого, которым планируется применение эрлотиниба	Результаты фармакогенетического тестирования позволяют прогнозировать высокую эффективность эрлотиниба при наличии экспрессии EGFR в клетках опухоли

В зависимости от результатов фармакогенетического тестирования в большинстве случаев при применении изначально активного ЛС, метаболизирующегося определенным ферментом до неактивных метаболитов, выбор дозы осуществляется следующим образом:

- ✓ Если носительство полиморфизма гена фермента биотрансформации не было обнаружено (такой генотип обозначается так ГЕН*1/*1, или «дикий» генотип, например, CYP2D6*1/*1, а пациентов называют «распространенными метаболизаторами»), то необходимо выбрать среднюю терапевтическую дозу ЛС (по инструкции и ТКФС).
- ✓ Если выявлено гетерозиготное носительство «медленного» полиморфизма (аллельного варианта) гена фермента биотрансформации (такой генотип обозначается ГЕН*1/*Х, например, CYP2D6*1/*4, а пациентов называют «промежуточными метаболизаторами»), то необходимо выбрать минимальную терапевтическую дозу ЛС (по инструкции и ТКФС). Если таким пациентам применять ЛС в средней терапевтической дозе, то велика вероятность развития у них НПР.

В зависимости от результатов фармакогенетического тестирования в большинстве случаев при применении изначально активного ЛС, метаболизирующегося определенным ферментом до неактивных метаболитов, выбор дозы осуществляется следующим образом:

- ✓ Если выявлено гомозиготное носительство «медленного» полиморфизма (аллельного варианта) гена фермента биотрансформации (такой генотип обозначается ГЕН*Х/*Х, например, СYP2D6*4/*4, а пациентов называют «медленными метаболиторами»), то необходимо выбрать дозу ЛС вдвое меньше минимальной терапевтической. Кроме того, таким пациентам по возможности необходимо назначать «терапию прикрытия» (ЛС, снижающие риск развития НПР). Если таким пациентам применять ЛС в средней терапевтической дозе, то велика вероятность развития у них НПР, в т. ч. и серьезных.
- ✓ Если выявлено носительство нескольких копий функциональных аллелей (более 2) гена фермента биотрансформации (такой генотип обозначается как ГЕН*1 S 2, например, СYP2D6*1 S 2, а пациентов называют «быстрыми метаболиторами»), то необходимо выбрать максимальную терапевтическую дозу ЛС (по инструкции и ТКФС). Если таким пациентам применять ЛС в средней терапевтической дозе, то будет отмечена низкая эффективность лечения.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЯХ

Реакции на лекарство у лиц с наследственными болезнями могут быть извращёнными в результате биохимических дефектов. К настоящему времени уже имеется много примеров аномальных реакций на лекарство при различных наследственных болезнях. Печёночная порфирия обостряется при приёме барбитуратов, ноксирона, мепротана, амидопирина, антипирина, сульфаниламидных и противосудорожных препаратов, синтетических эстрогенов и др. Первичная подагра обусловлена наследственными нарушениями обмена пуринов. Болезнь усиливается при приёме этанола, диуретических лекарств, некоторых салицилатов. Если у больного подагрой наблюдается недостаточность гипоксантин-фосфорибозилтрансферазы, то такой больной не реагирует на лечение меркаптопурином, азатиоприном. Наследственные синдромы, сопровождающиеся гипербилирубинемией, требуют серьёзного фармакогенетического исследования. Например, при синдромах Жильбера и Криглера-Найяра препараты для проведения холецистографии, эстрогены, входящие в состав противозачаточных средств, вызывают повышение уровня билирубина в плазме крови. При синдроме Дубина-Джонсона противозачаточные средства с эстрогенами вызывают усиление гипербилирубинемии до клинической желтухи. При несовершенном остеогенезе дитилин и средства для наркоза (в том числе фторотан) вызывают повышение температуры тела.

Определение активности изоферментов цитохрома P-450

Изоферменты цитохрома P-450	Лекарственные средства- субстраты изоферментов	Оценка активности изоферментов
CYP3A	блокаторы МКК, статины, блокаторы H1-гистаминовых рецепторов, цитостатики	-определение концентрации 5- гидроксихолестерола в плазме крови -определение соотношения концентраций кортизола к 6-бетагидроксикортизолу в моче
CYP2D6	бета-адреноблокаторы, антидепрессанты, антипсихотические средства	-определение концентрации пинолина и его метаболита 6-гидрокси-1, 2, 3, 4,- тетрагидро-бета-карболину в моче
CYP2C9	оральные антикоагулянты, НПВС, противодиабетические средства	-определение концентраций лозартана и его метаболита E-3174 в моче
CYP2C19	ингибиторы протонного насоса, клопидогрел, противосудорожные средства	-определение концентраций 6- гидроксиомепразола и его метаболита в крови

Митохондриальные цитохромы

- включают 4 семейства
- реакции биосинтеза стероидов
- синтезируются несвязанными с мембранами полирибосомами в виде больших предшественников и транспортируются в органеллы с одновременным разделением и выделением NH₂ концевых экстрапептидов
- получают электроны из железосодержащего белка аденодоксина через NADPH-аденодоксин оксиредуктазу.

Микросомальные цитохромы

- состоит из 4 семейств
- окисляют стероиды и жирные кислоты, лекарства, ксенобиотики, включая канцерогены
- локализуются в мембранах эндоплазматического ретикулума
- синтезируются на мембраносвязанных полирибосомах и включаются в липидный биослой через узнающие системы
- электроны к ним поступают через флавопротеин NADPH-P450 оксиредуктазу или через цитохром b5

Номенклатура цитохромов

- > 40% сходство аминокислотного состава – семейства
- > 59% сходства - подсемейства
- P450 II A 1 = CYP 2 A 1

Семейство P 450 I = CYP 1

- **CYP I A1** экспрессируется во многих тканях помимо печени
- Определяется только при введении индукторов - 3-метилхолантрен (MD), 2,3,7,8-тетрахлориддибензо-p-диоксин (TCDD)
- Субстраты - полициклический ароматический углевод бензо[a]пирен, многие полициклические ароматические углеводороды

Семейство P 450 I = CYP 1

- CYP1A2 постоянно экспрессируется в печени
- также может быть индуцирован MD и TCDD
- Обладает высокой каталитической активностью по отношению к ариламинам.
- Активирует некоторые гетероциклические амины, являющиеся промутагенами, которые могут образовываться в результате пиролиза белков. **Активность CYP1A1 И A2 по отношению к субстратам перекрывается. Таким образом, оба фермента могут играть важную роль в активации канцерогенов.**
- Участвует в метаболизме препаратов: кофеина, теофиллина, фенацетина, клозапина, имипрамина, такрина.
- Кофеиновый тест используется для фенотипирования активности CYP1A2.

Семейство P 450 I = CYP 1

- **CYP1B1** – окисляет –
- **полициклические ароматические углеводороды**
- препараты - **кофеин и теофиллин**
- эндогенные субстраты – **17бета-эстрадиол, эстрон, тестостерон, прогестерон**

Семейство P 450 II= CYP 2

Подсемейство 2A

- **A1** и **A2** специфически гидроксилируют тестостерон
- Полиморфизм выявлен у фермента **A6**
- **CYP2A6** имеет широкую субстратную специфичность
- участвует в метаболизме препаратов – **кумарин, метоксифлуран, галотан, вальпроевая кислота и дисульфирам**
- Субстратами являются также **токсины** – никотин, котинин, N-нитрозоноркотинин, N-нитрозодиэтиламин, 1,3-бутадиен, 2,6-дихлорбензонитрил

Семейство Р 450 II= CYP 2

Подсемейство 2В

- Ферменты индуцируются фенобарбиталом
- Полиморфизм установлен для **CYP2B6**
- Фермент метаболизирует препараты **бупропион, циклофосфамид, изофосфамид.**

Семейство P 450 II= CYP 2

Подсемейство 2C

- Полиморфизм установлен для CYP2C8, C9 и C19.
- **CYP2C8.** Субстраты – паклитаксел, зопиклон. Эндогенные субстраты – ретиноевая кислота.
- **CYP2C9** Субстраты – лозартран, толбутамид, фенитоин, диклофенак, ибупрофен, напроксен, пироксикам
- **CYP2C19** – субстраты – омепразол, диазепам, флунитразепам, прогуканил, пропранолол, сертралин, моклобемид, толбутамид

Семейство P 450 II= CYP 2

Подсемейство 2E

- Фермент индуцируется этанолом
- Метаболизирует этанол, ацетон, ацетоацетат
- катализирует деметилирование N-нитрозодиметиламина
- механизм индукции цитохрома независит от процессов транскрипции
- Индукция происходит за счет снижения оборота фермента, в результате чего увеличивается его количество

Семейство P 450 II= CYP 2

Подсемейство 2D

- Полиморфизм установлен для **CYP2D6**
- Субстраты – аймалин, энкаинид, флекаинид, пергекселин, метопролол, пропранолол, тимолол, amitриптилин, дезипрамин, нортриптилин, пароксетин, галоперидол, трописетрон, кодеин, трамадол, **декстрометорфан**, галантамин
- **Дебризохин и спартеин** – первые препараты, по которым был установлен выраженный полиморфизм в человеческой популяции, использовались для фенотипирования. Сейчас изъяты из практики
- эндогенные субстраты – триптамин и тирамин

Семейство P 450 III= CYP 3

- У человека ферменты семейства вовлечены в 6- β -гидроксилирование тестостерона, в 2- и 4-гидроксилирование 17альфа-эстрадиола.
- **CYP3A4, A5 и A7**
- **CYP3A4** – фермент, метаболизирующий около 50% всех фармакологических препаратов, метаболизирующихся с участием P450
- Полиморфизм фермента не установлен

Семейство P 450 IV= CYP 4

- Цитохромы семейства участвуют в биосинтезе и деградации гормонов и других сигнальных молекул, включая **тромбоксан, стероидные гормоны и дериваты ретиноевой кислоты**
- Метаболизируют лауриновую (lauric) кислоту в ω -позиции, арахидоновую кислоту.
- индуцируются гиполипидемическим препаратом клофибратом
- Из мутагенов ферменты семейства способны активировать 2-аминофлюорен
- Есть данные о специфической экспрессии цитохромов при беременности.

Развитие персонализированной медицины в России закреплено в правовых актах:

- Стратегия развития медицинской науки в РФ до 2025 года
- Распоряжение Правительства РФ №1702-р от 21.09.2013 «Об утверждении Плана реализации государственной программы РФ «Развитие здравоохранения» на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 год»

Определение термина «персонализированная медицина»

Schleiden et al. *BMC Medical Ethics* 2013, 14:55
<http://www.biomedcentral.com/1472-6939/14/55>

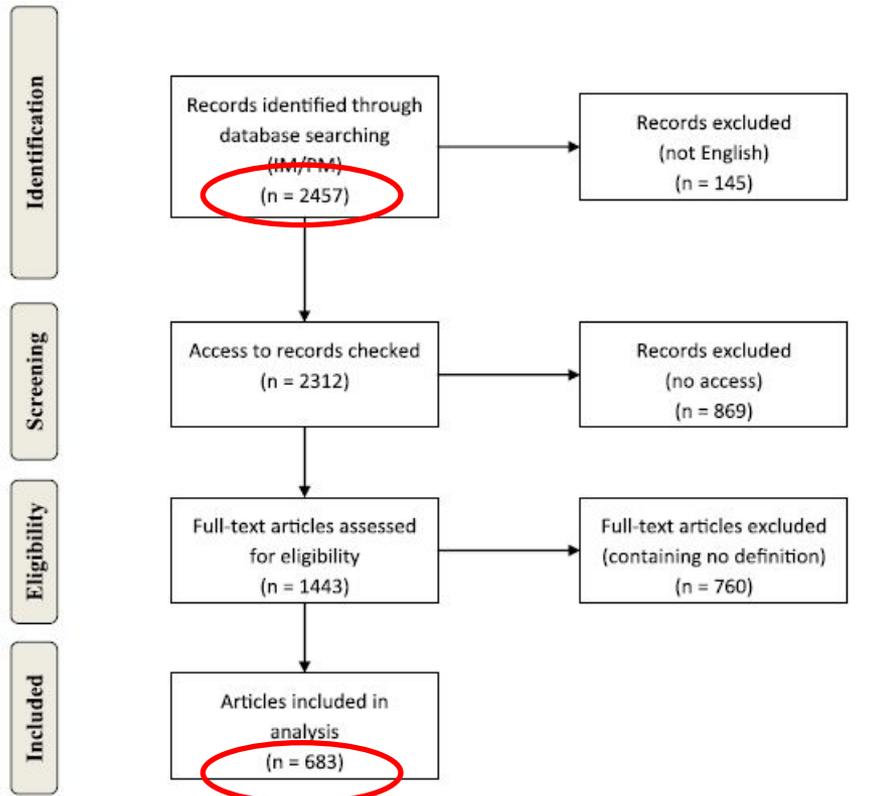


RESEARCH ARTICLE

Open Access

What is personalized medicine: sharpening a vague term based on a systematic literature review

Sebastian Schleiden^{1*}, Corinna Klingler¹, Teresa Bertram¹, Wolf H Rogowski^{2,3} and Georg Marckmann¹



«ПМ- подход к улучшению качества медицинской помощи и функционирования системы здравоохранения путем использования информации о биомаркерах и «молекулярных путях» заболевания, геномики, протеомики, а также метаболомики»

Что такое персонализированная медицина?

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ
ПОТРЕБНОСТИ



ИННОВАЦИОННЫЕ
ЛЕКАРСТВА



ТЕРАПИЯ
ОРИЕНТИРОВАННАЯ НА
ПАЦИЕНТА

ПРАВИЛЬНОЕ
ЛЕКАРСТВО



ПРАВИЛЬНЫЙ
ПАЦИЕНТ



С ПРАВИЛЬНО
ПОСТАВЛЕННЫМ
ДИАГНОЗОМ



В ПРАВИЛЬНОЕ
ВРЕМЯ



В ПРАВИЛЬНОЙ
ДОЗЕ



ПРАВИЛЬНЫЙ
ОТВЕТ



Технологии персонализированной медицины для индивидуализации выбора и применения лекарственных средств

ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ЭЛЕКТРОННОЙ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ:
- Возраст
- Клиренс креатинина
- Сигнальная информация-аллергологический анамнез и т.д.

Выбор ЛС и его дозы

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Применение ЛС

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ СУР