

Клиническая фармакогенетика

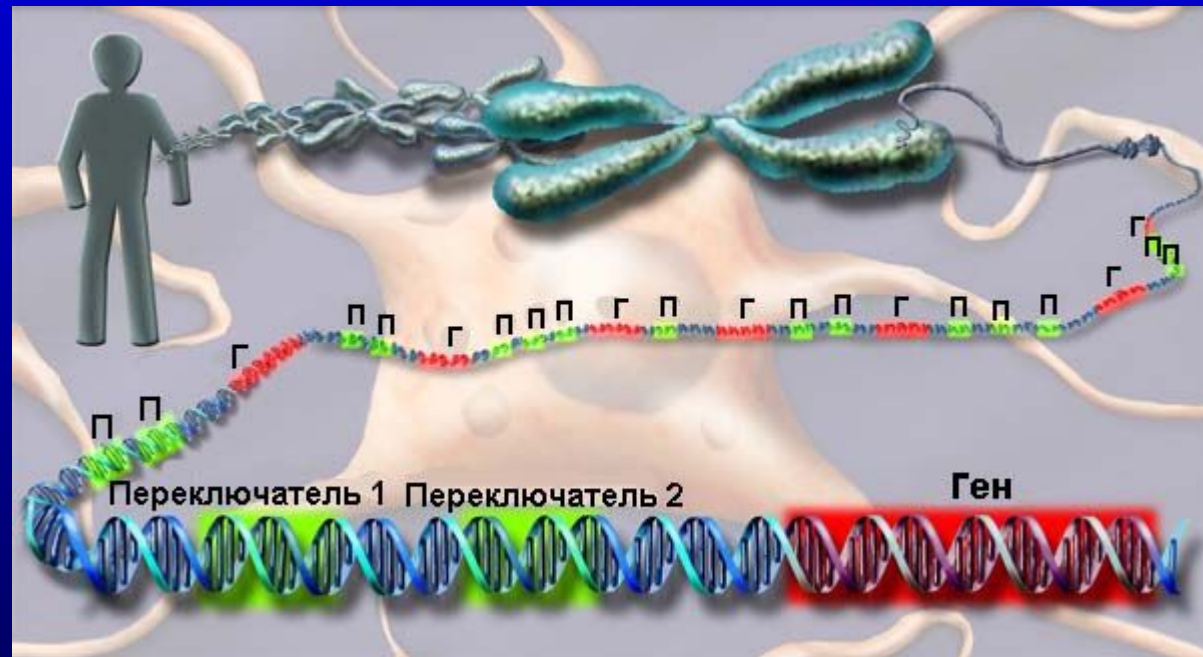
Кафедра фармакологии
Факультет фундаментальной медицины
МГУ имени М.В. Ломоносова

Фармакогенетика

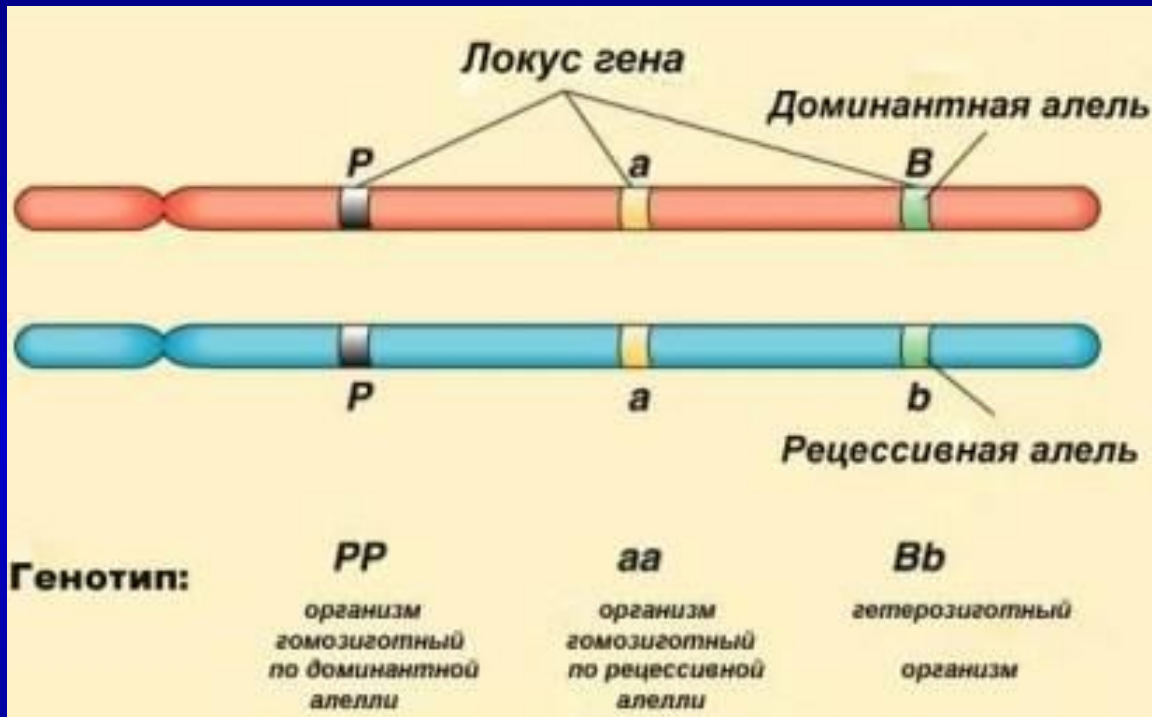
□ Фармакология?

□ 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

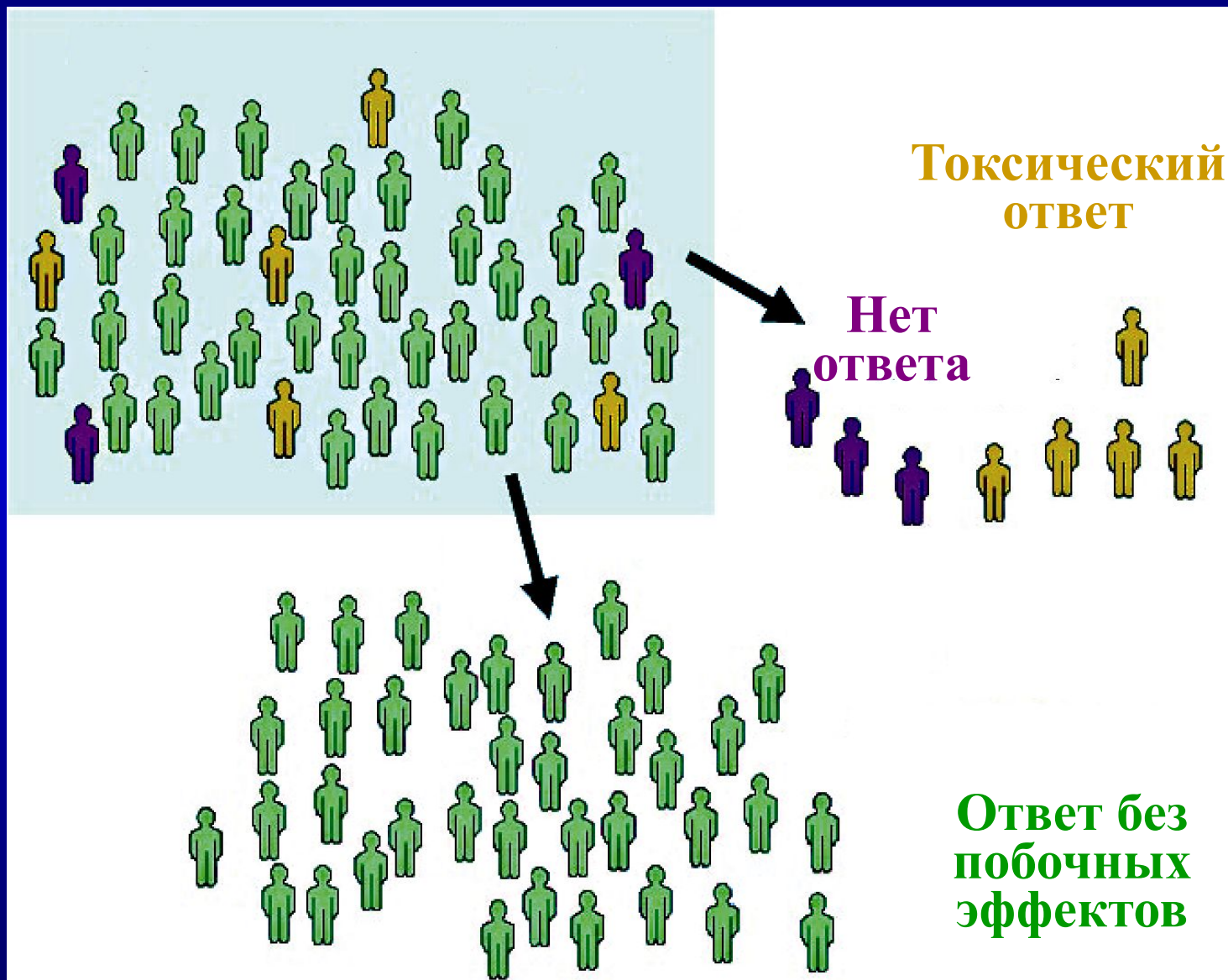


Фармакогенетика - это наука, изучающая роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на лекарственные средства

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)

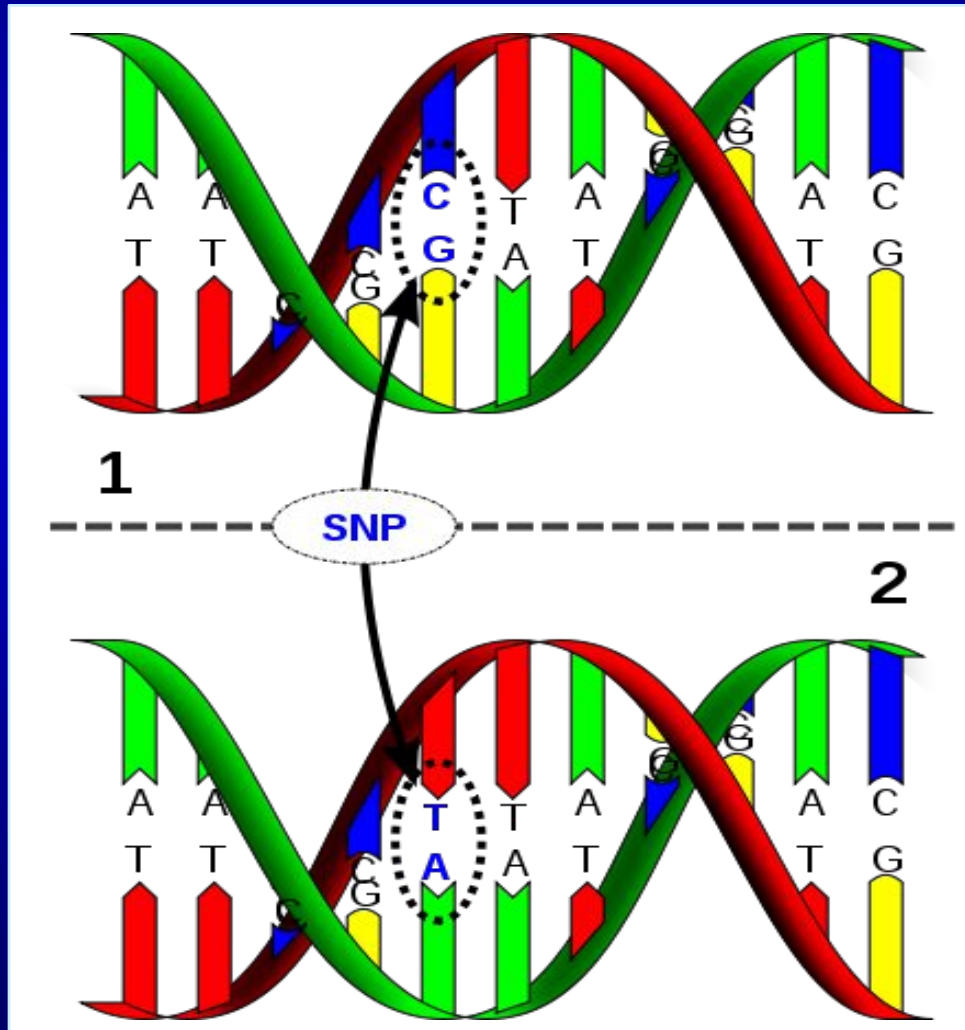
Полиморфизм

как основа различий в ответе на лекарство

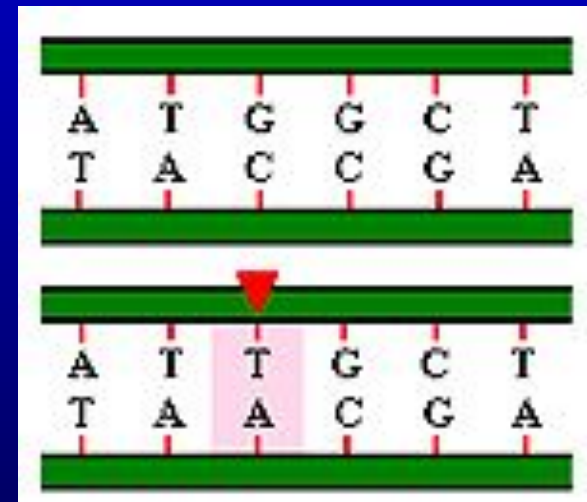
Полиморфизмом называется одновременное существование в популяции нескольких аллельных вариантов какого-либо гена

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

SNP – однонуклеотидный полиморфизм



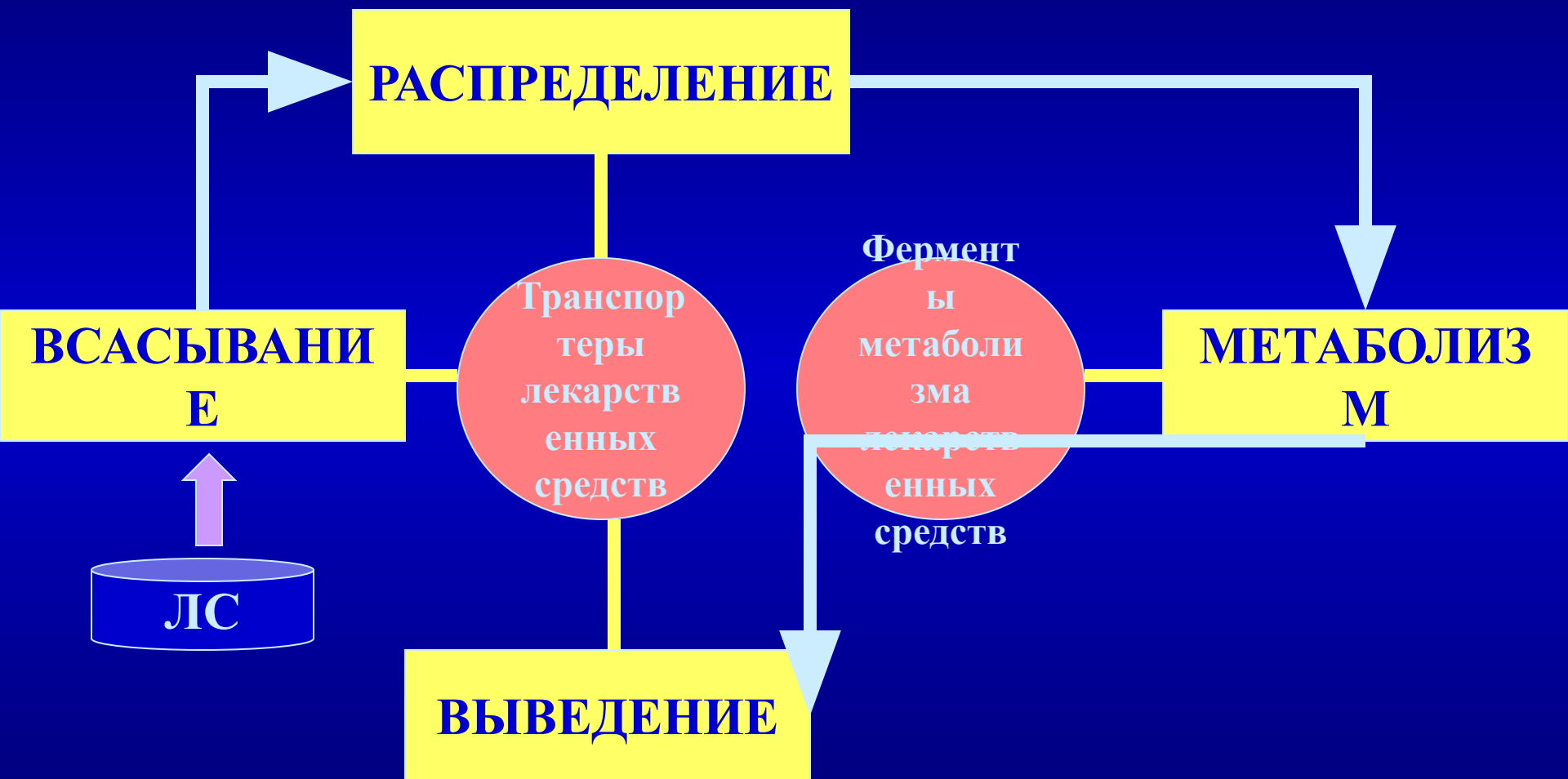
Миссенс-мутации
Нонсенс-мутации
Молчащие мутации



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

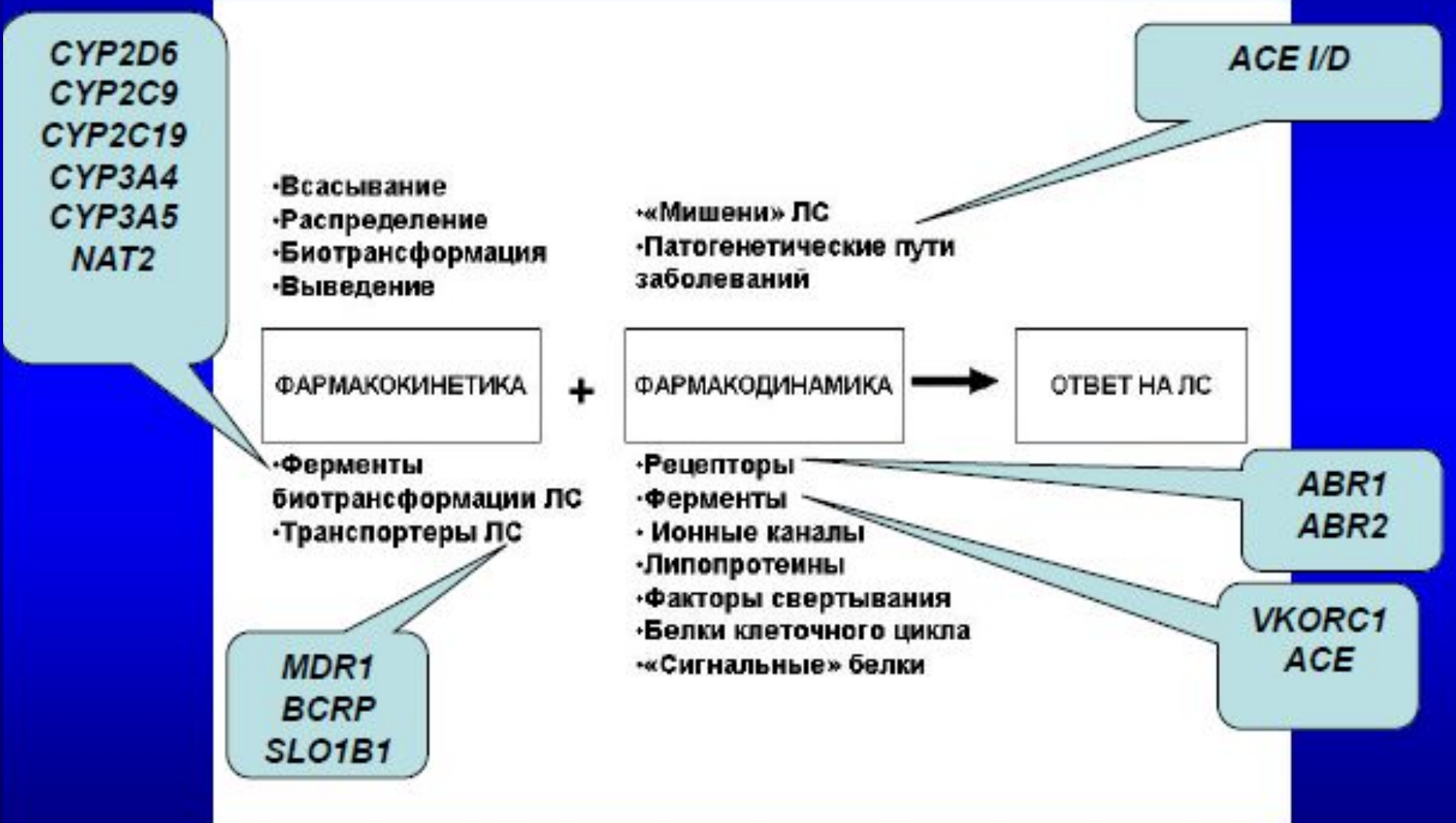


ОТВЕТ НА ЛС

- 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» метаболизаторы (замедленное ацетилирование)

Токсический эффект

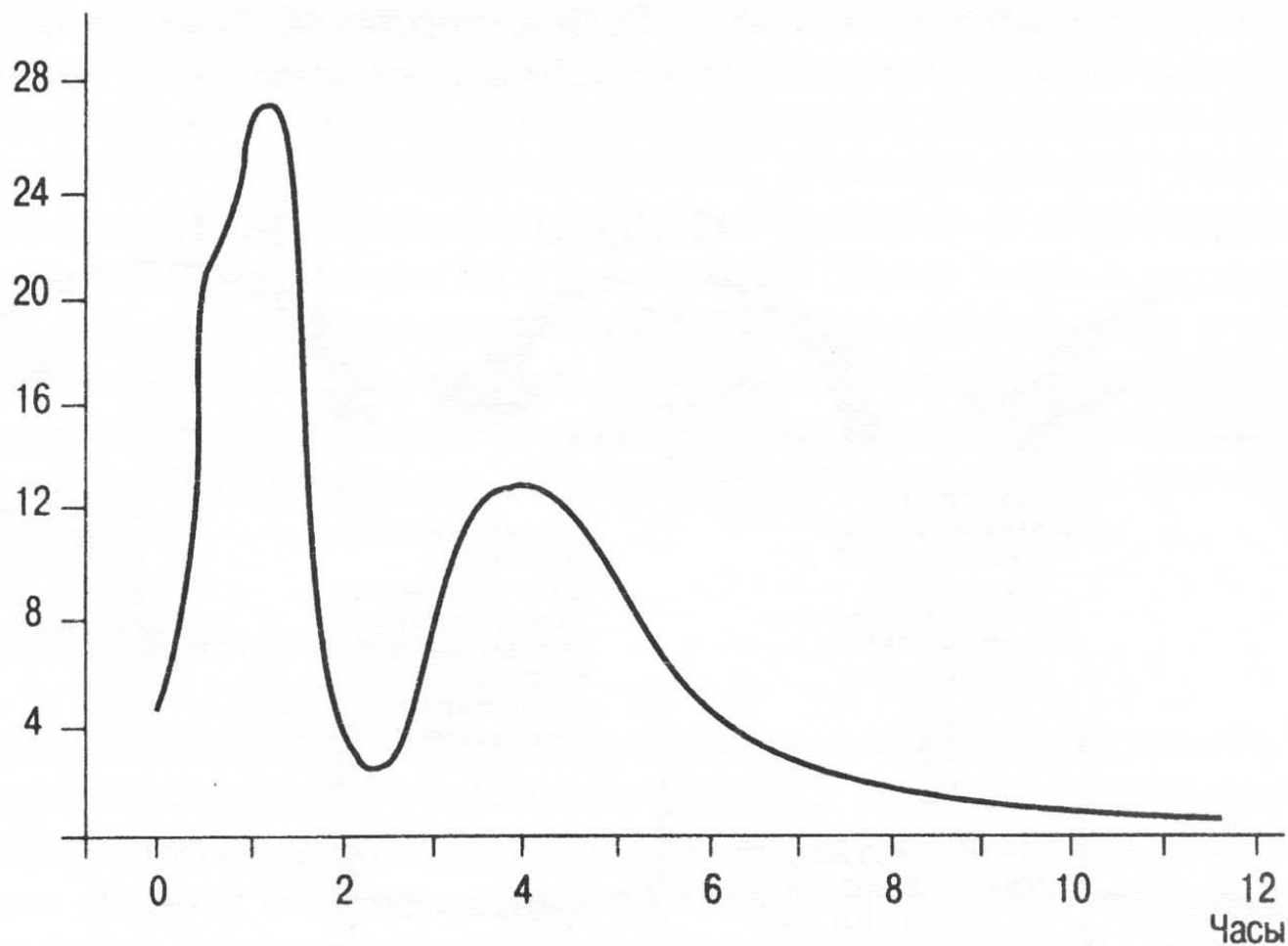
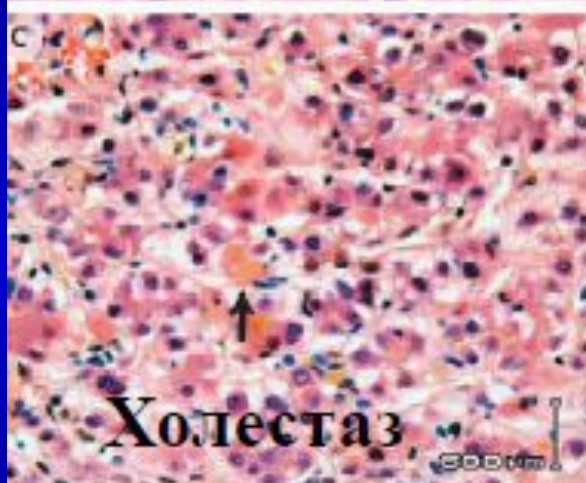
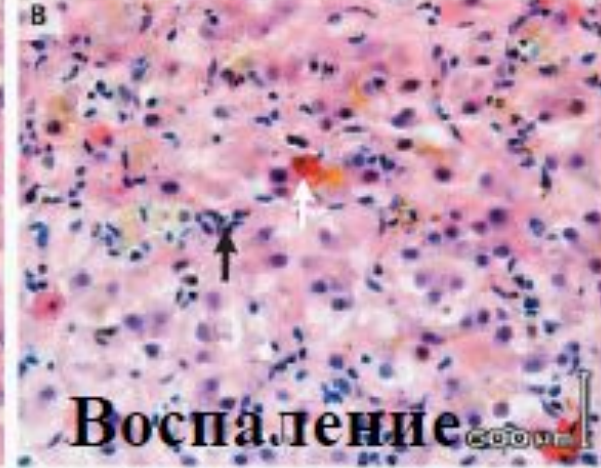
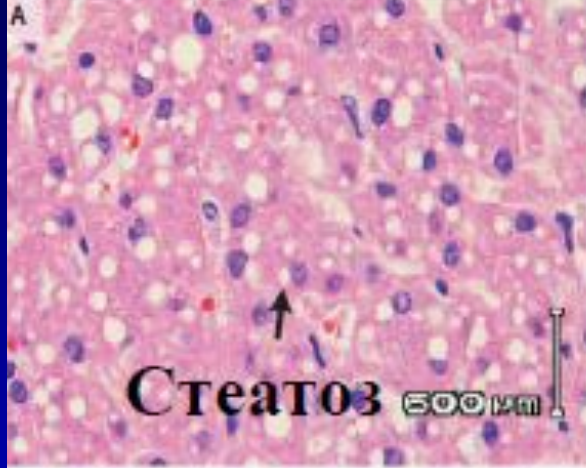


Рис. 7.3. Распределение индивидов по скорости ацетилирования изониазида. По оси абсцисс — время после введения; по оси ординат — число лиц.

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	Clindamycin	Oral contraceptives
Bupropion	Cyproheptadine	Erythromycins
Fluoxetine	Enalapril	Estrogens
HAART drugs	Flutamide	Irbesartan
Herbals: kara lava and ginseng	Nitrofurantoin	Mirtazapine
Isoniazid	Phenobarbital	Phenothiazines
Metoclopramide	Phenytoin	Terbinafine
Lisinopril	Sulfonamides	Tricyclics
Losartan	Trazodone	
Methotrexate	Trimethoprim-sulfamethoxazole	
NSAIDs	Verapamil	
Omeprazole		
Paroxetine		
Pyrazinamide		
Rifampin		
Risperidone		
Sertraline		
Statins		
Tetracyclines		
Trazodone		
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

NAT2

CYP2E1

**ИЗОНИКОТИНОВАЯ
КИСЛОТА**

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 (MHС1 – MHС6)

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

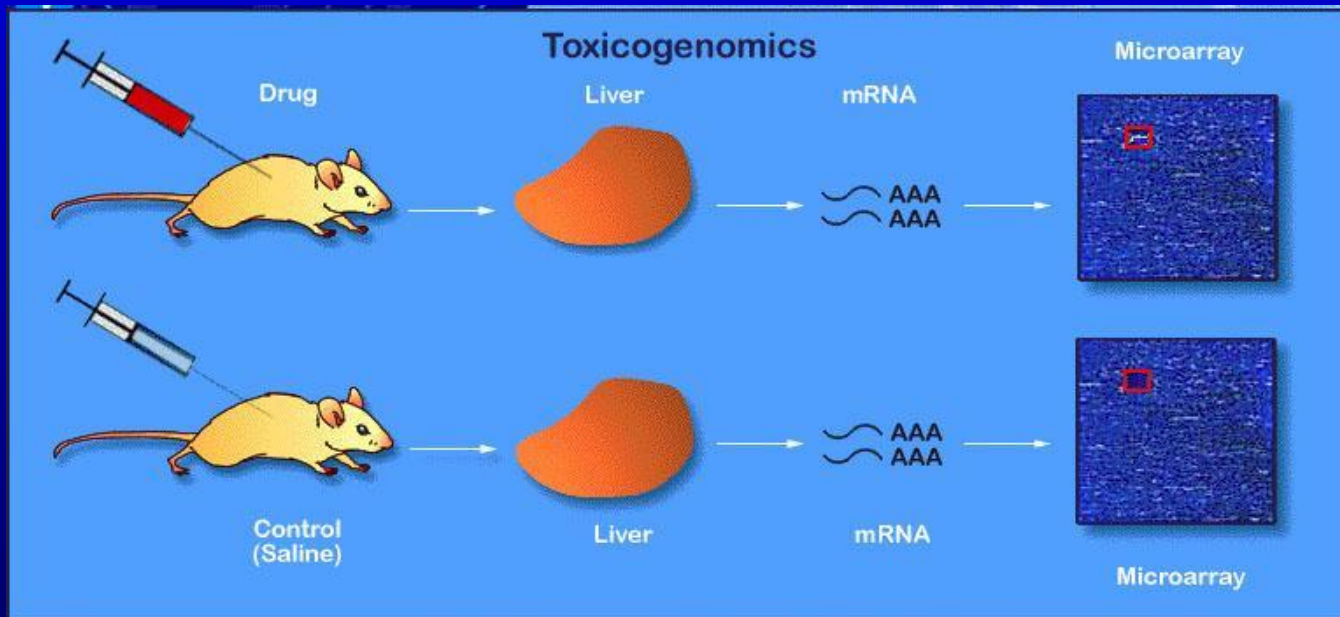
□ Наиболее многообещающие лекарства часто не могут пройти фазу III клинических испытаний из-за побочных эффектов у небольшого числа тестируемых
- Можно ли предсказать эти эффекты?

□ 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

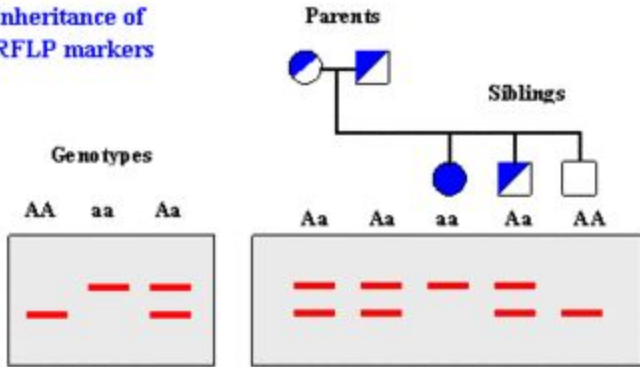
- 1) Анализ ассоциаций генетических маркеров с реакцией на лекарство (случай-контроль) в популяциях человека
- 2) Изучение экспрессии генов в ответ на лекарственный препарат (на лабораторных животных) - биочипы



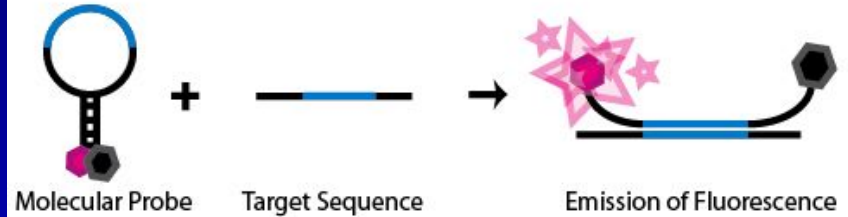
Фармакогенетические методы

ПЦР и рестрикционный анализ

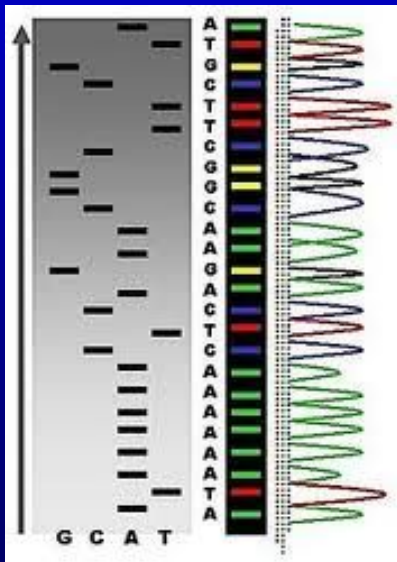
Inheritance of RFLP markers



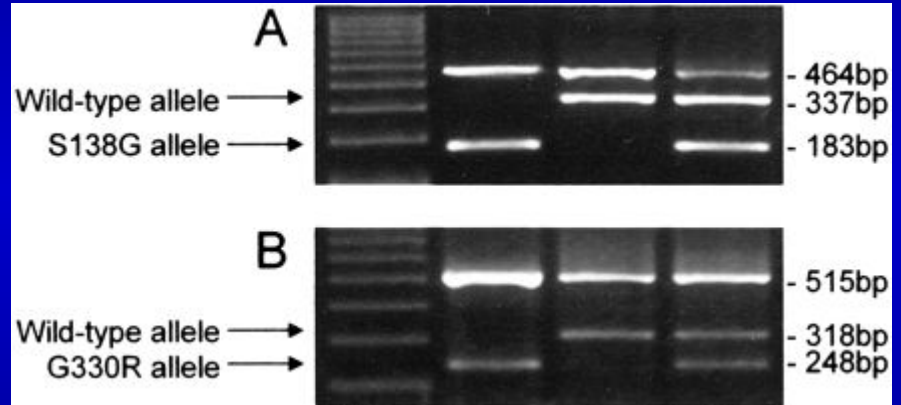
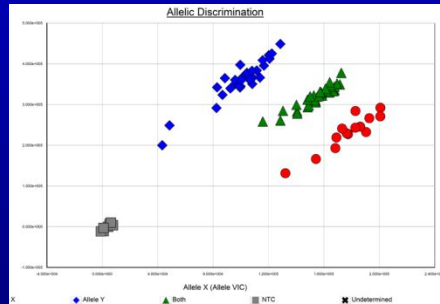
Аллель-специфичный ПЦР



Секвенирование

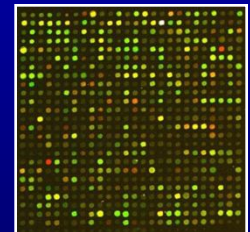


Скрининг зондами Taqman



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 носителем аллельного варианта CYP2C9*3 и НЛР варфарина

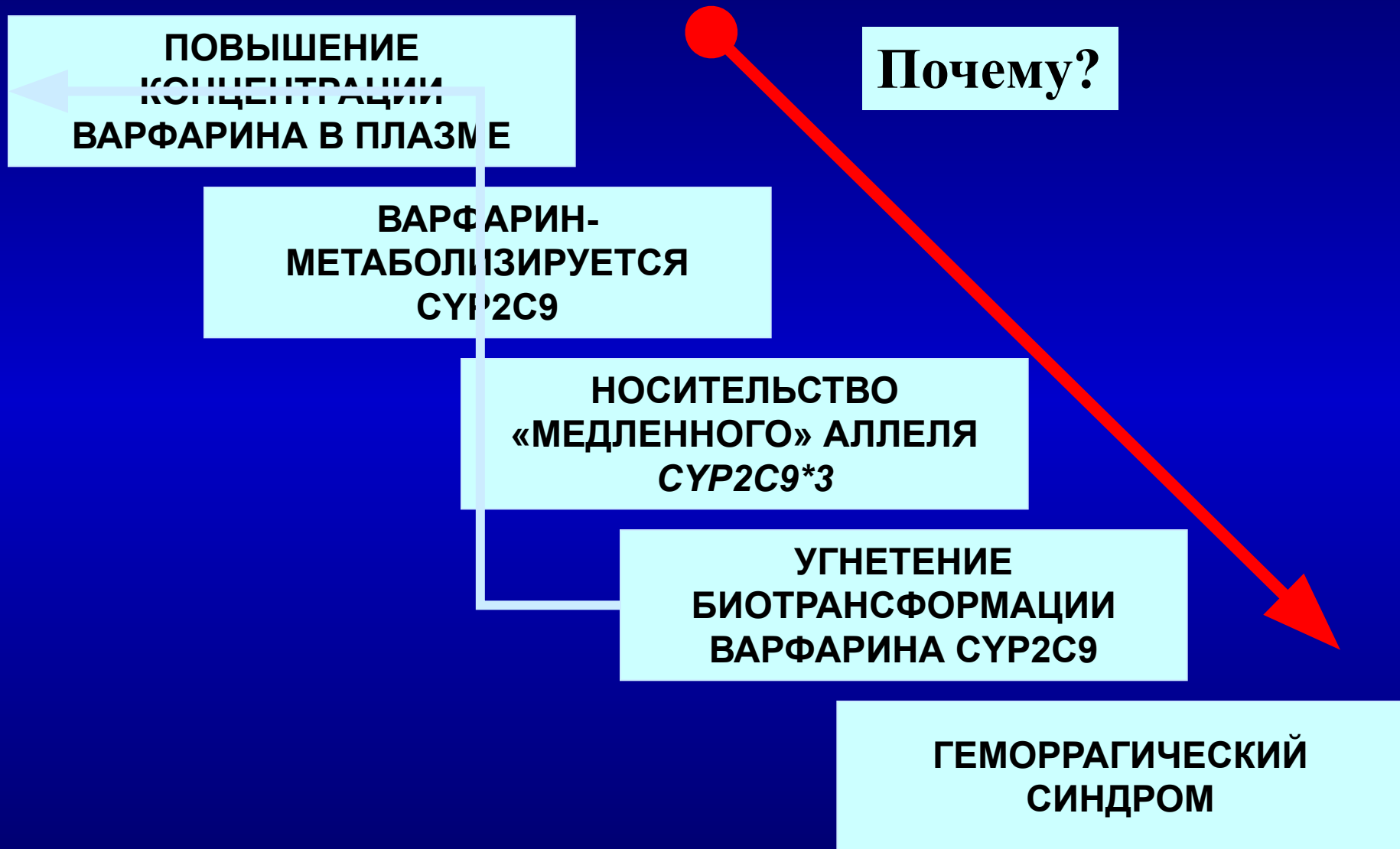
- Женщина 62 лет, страдающая ревматическим пороком сердца, постоянной формой мерцательной аритмии
- Для профилактики тромбоэмболических осложнений назначен варфарин 5 мг/сутки
- Через 3 дня отметила носовое кровотечение, кровохарканье, макрогематурию, кровоизлияния в кожу
- По результатам коагулограммы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



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

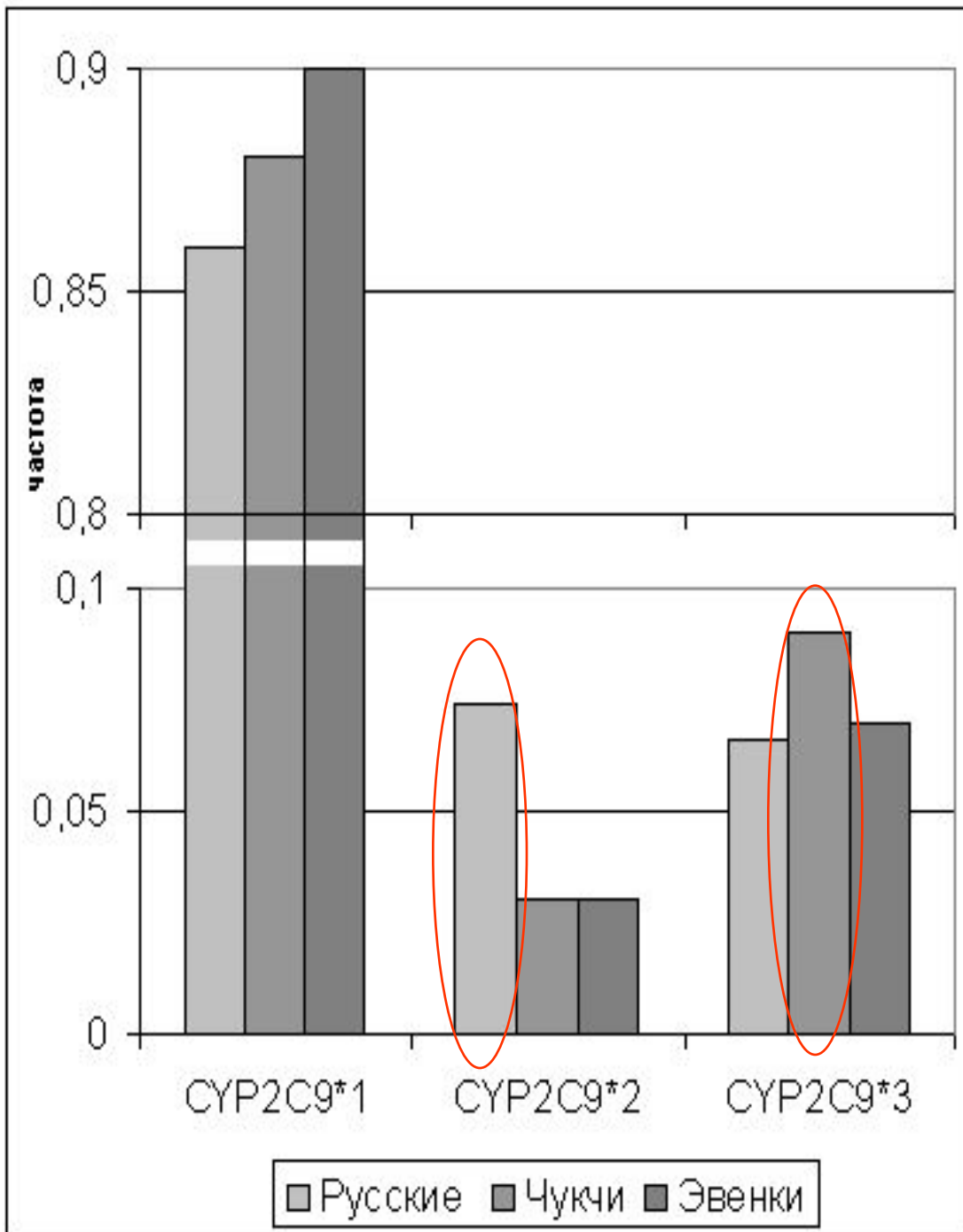
8,3%

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., Игнатьев 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

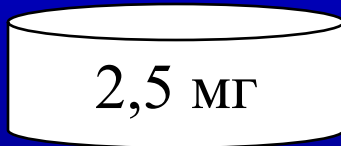
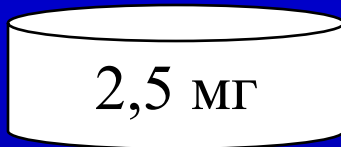
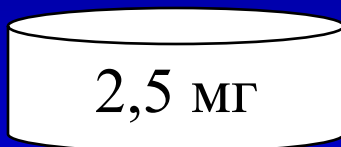
Предсказательные ценности положительного и отрицательного результатов некоторых фармакогенетических тестов

Лекарственное средство	Прогнозируемое изменение фарм. эффекта	Фармакогенетический тест	PPV %	NPV %
Трициклические антидепрессанты	Гипотония, агитация, 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

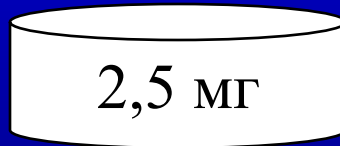
Требования к фармакогенетическому тесту для внедрения в клиническую практику

- 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***

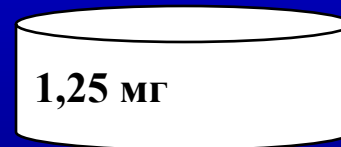


*CYP2C9*1/*1*



*CYP2C9*1/*2*

*CYP2C9*1/*3*



*CYP2C9*2/*2*

*CYP2C9*3/*3*

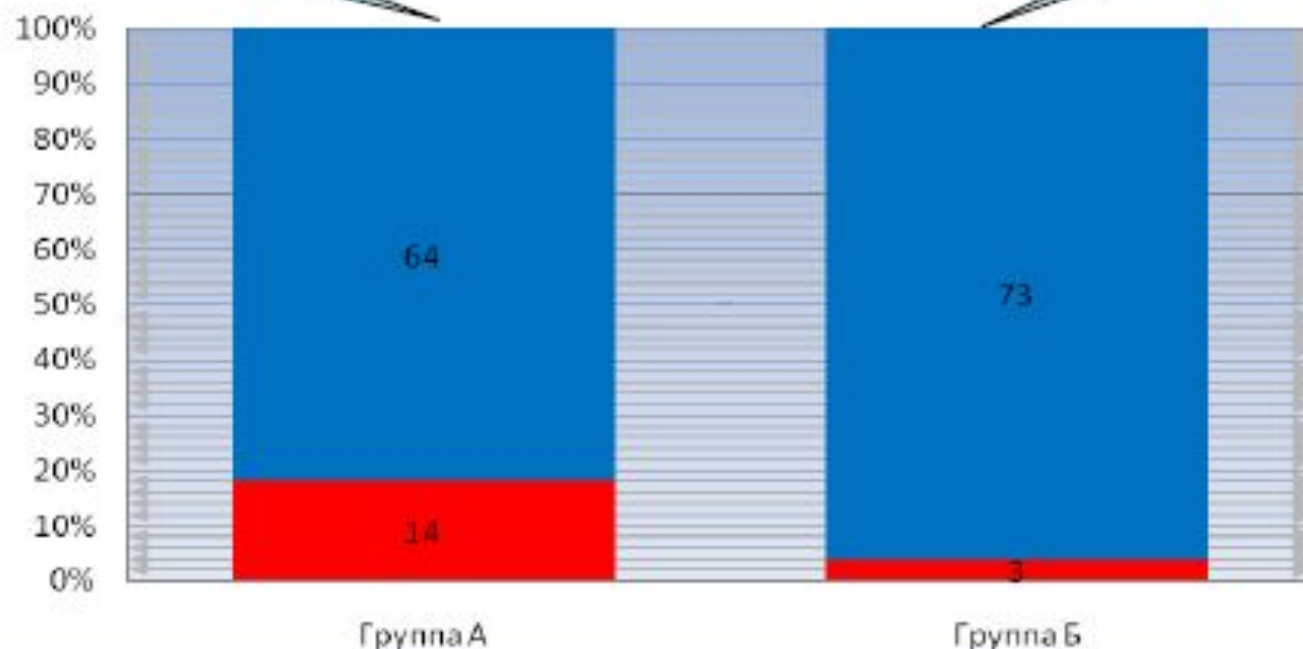
*CYP2C9*2/*3*

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



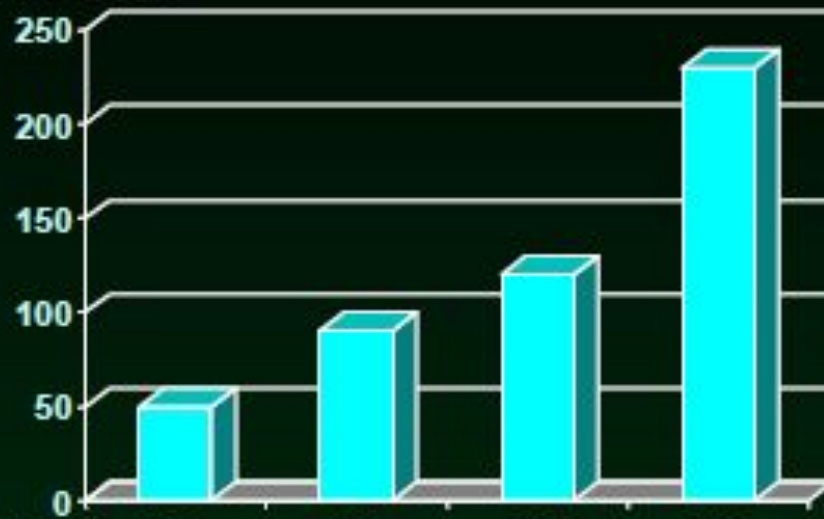
Снижение частоты развития кровотечений в группе исследования более чем 4,5 раза. $p=0,009$
(Точный критерий Фишера)

Быстрый метаболизм по цитохрому CYP2D6 связан с удвоением гена

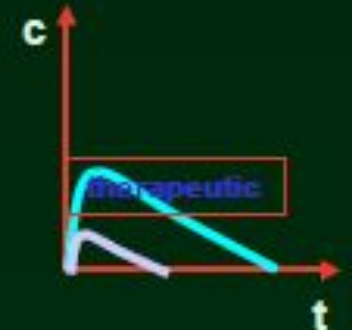
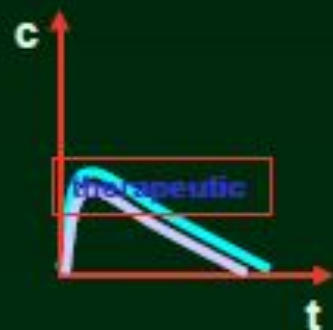
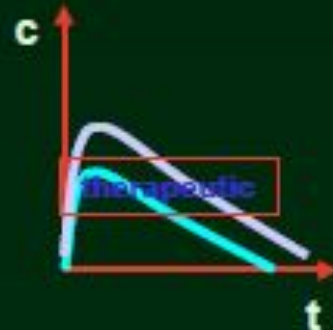
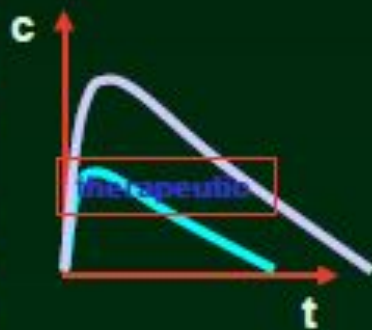
- У «быстрых метаболизаторов» по CYP2D6 при применении субстратов этого изофермента в средних дозах отмечается снижение эффективности проводимой фармакотерапии
- Ассоциирован с НЛР при приеме пропafenона, бета-блокаторов, антидепрессантов
- Отсутствует у 7% лиц кавказской национальности
- Гиперактивирован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

Режим дозирования в зависимости от CYP2D6

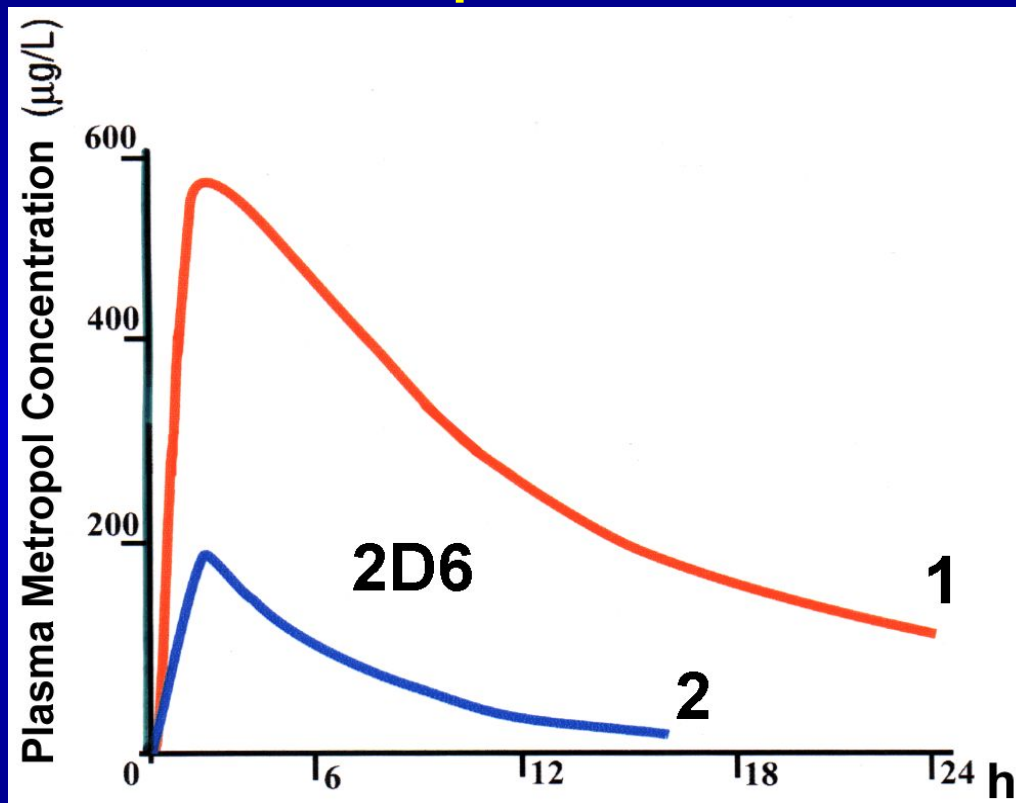
% standard dose



CYP2D6 PM IM EM UM



Фенотипирование CYP2D6 путем изучения фармакокинетики метопрололола



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)

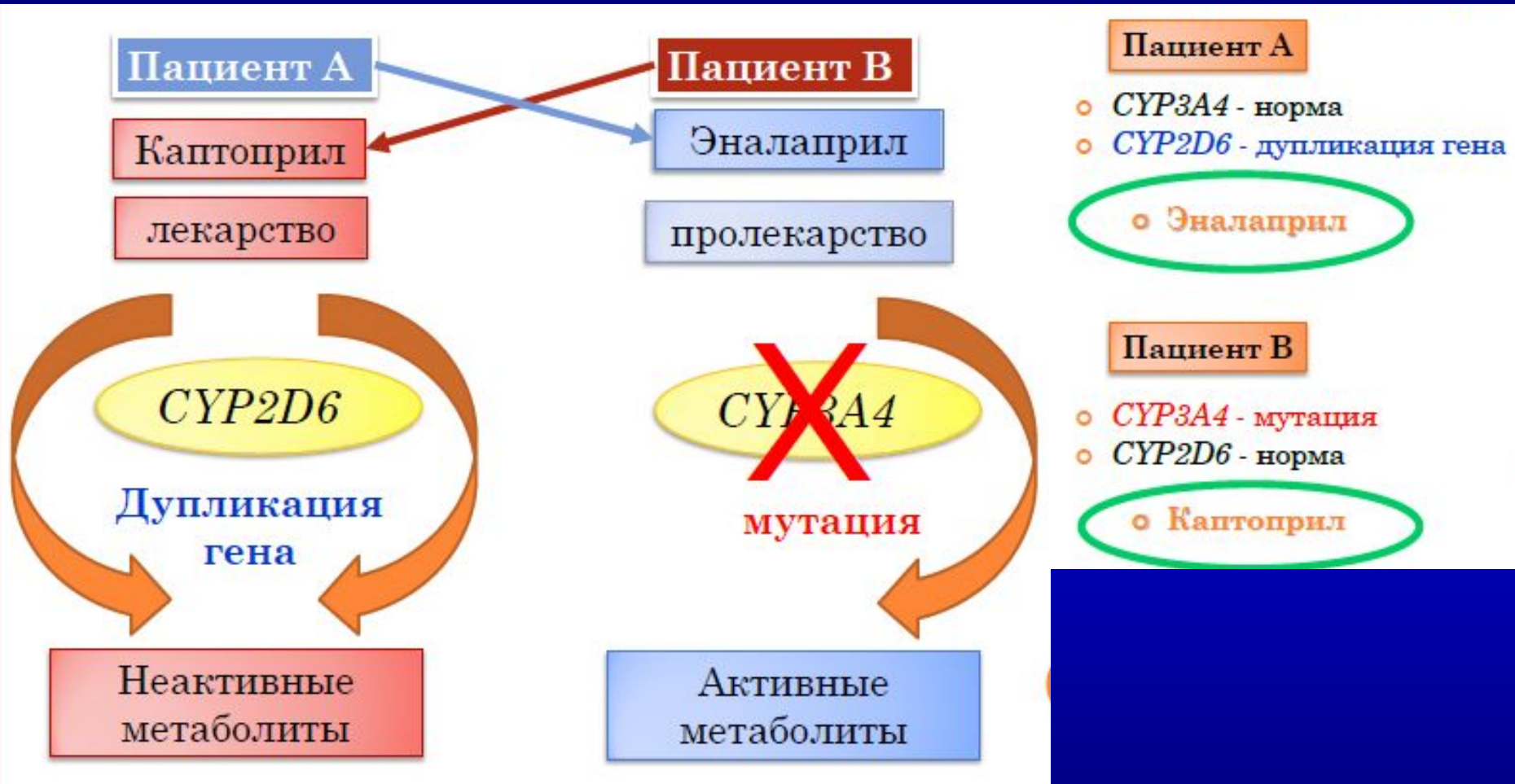


Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии у пациентки 30 лет, принимавшей в течение 6 месяцев комбинированный гормональный контрацептив Линдинет 20. Выявлено гетерозиготное носительство мутации Лейдена (генотип 1691 GA) (собственное наблюдение)

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

Сычев Д.Ю.,
2010

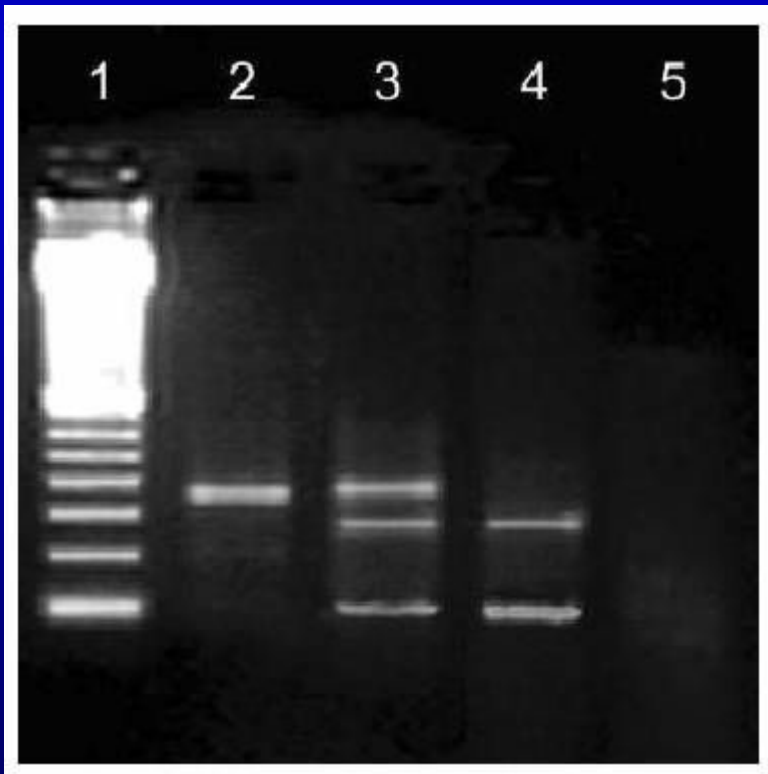
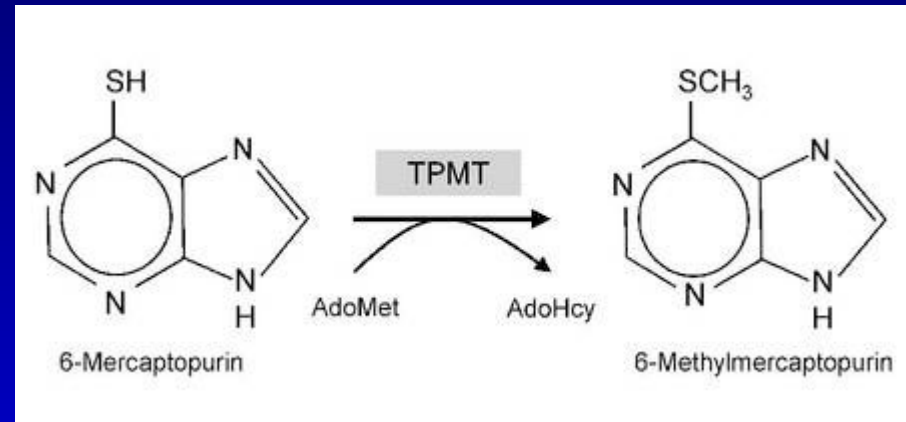
НЛР на ИАПФ



Другие гены-кандидаты: I/D-полиморфизм гена АПФ, ряд структурных полиморфизмов гена ангиотензиногена (АТГ), а также А1166С-полиморфизм гена рецептора 1-го типа к АПФ (АТ1Р)

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:

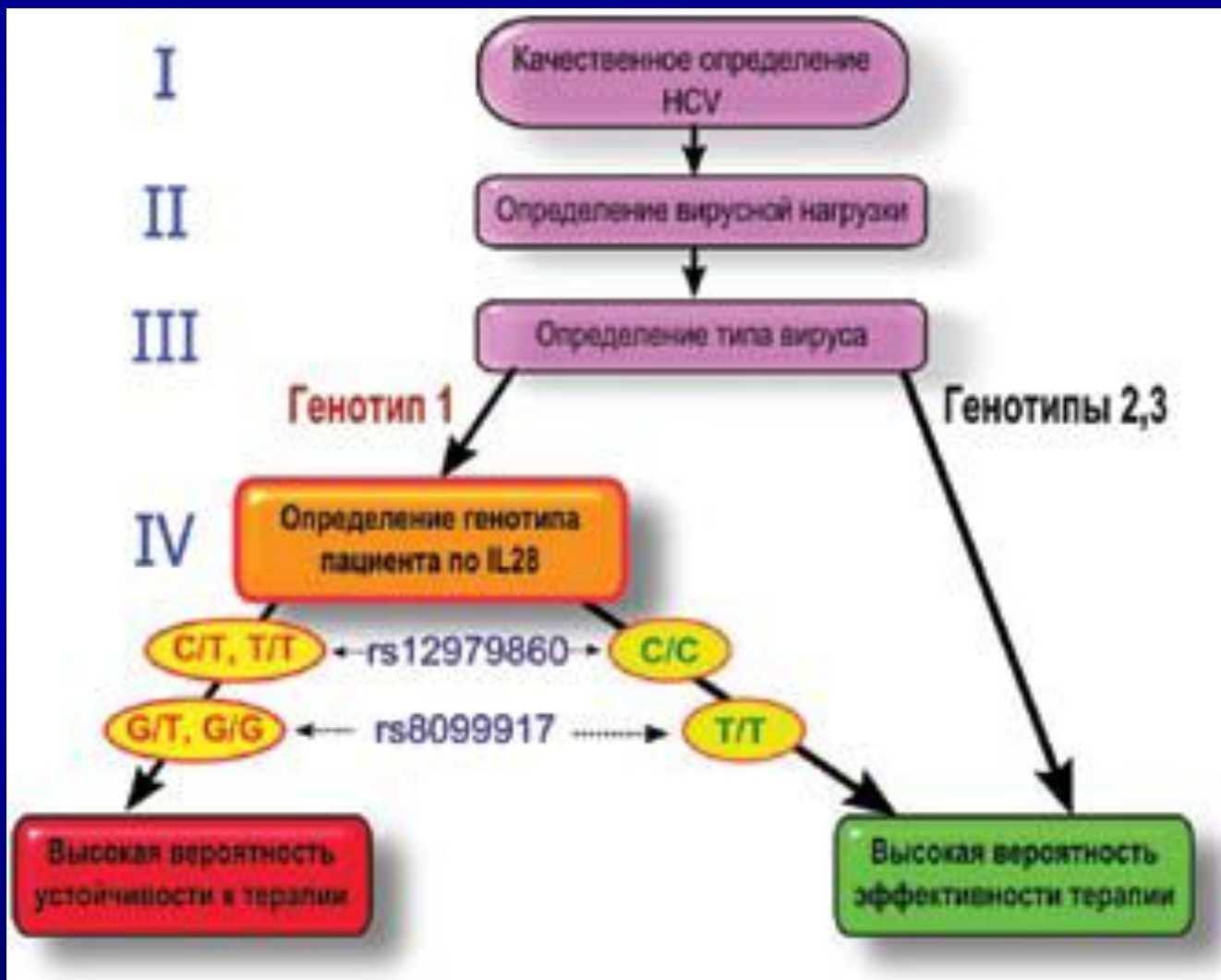
- замена цитозина на тимин (C>T), имеющая обозначение rs12979860 в базе данных dbSNP национального центра биотехнологической информации США (National Center for Biotechnological Information, NCBI)
- замена тимина на гуанин (T>G), имеющая обозначение rs8099917

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

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 (HTT5)	Флувоксамин	Эффективность при галлюцинозорной 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 нейролептики - 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
- Иринотекан – 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 ² /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
Атомoksetин *	Синдром гиперактивности и нарушения внимания у детей	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>CYP2D6</i>	При выявлении «медленных» аллельных вариантов: допускается применение атомoksetина только под контролем терапевтического лекарственного мониторинга (концентрация атомoksetина в плазме крови); не допускаются комбинации с парoksetином, флуoksetином, хинидином
Пергекселина малеат **А	Стенокардия напряжения	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена <i>CYP2D6</i>	При выявлении «медленных» аллельных вариантов следует отказаться от применения пергекселина
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.ofthalmic.ru/docs/eyegenetics.pdf

Oftalmic

www.ofthalmic.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 нейрорепрессантов 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