

ПОЛІМОРФІЗМ N-АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗ ЯК ФАКТОР ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

Файзуллін О. В., Губченко Т. Д., Зайченко В. С., Шульга Л. І.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Кафедра загальної фармації та безпеки ліків

farmtex-ipksf@nuph.edu.ua

Ацетатна кон'югація – основний шлях біотрансформації багатьох лікарських речовин. Ацетилювання різноманітних субстратів здійснюється N-ацетилтрансферазами (NAT), що локалізовані у цитозолі гепатоцитів і використовують в якості джерела ацетильних залишків АсКоА. На даний час ідентифіковано дві ізоформи NAT: NAT1 і NAT2. За участю NAT1 здійснюється ацетилювання лише невеликої кількості ариламінів, в той час як NAT2 є основним ферментом ацетилювання. У зв'язку з цим, головний практичний інтерес для фармакогенетики становить вивчення поліморфізму саме гену NAT2 (твердження про відсутність поліморфізму гену NAT1 в наш час вже спростовано). Субстратами NAT2 є всі лікарські речовини, що містять аміно- чи гідразинову групу, або ті, в яких нітрогрупа в реакціях відновлення трансформується в аміногрупу. В якості прикладу перших можна вказати гідралазин, сульфаніламід, прокаїнамід, ізоніазид, парааміносаліцилову та параамінобензойну кислоти; прикладу других – нітразепам, клоназепам.

Ген NAT2 локалізовано в хромосомі 8, локусі 8p23.1-p21.3. На даний час ідентифіковано понад 20 алельних варіантів гену NAT2, з них 5 - 6 є поширеними, решта – відносяться до рідкісних алельних варіантів. Дослідження показали, що поліморфізм NAT2 пов'язаний з комбінацією декількох точкових мутацій в межах кодуєчого регіону NAT2. Встановлено, що алелі NAT2*4 (вважається диким) і рідкісний NAT2*12 визначають швидке ацетилювання, а NAT2*5A, NAT2*5B, NAT2*5C, NAT2*6A, NAT2*6B і більш рідкісні алелі NAT2*7B, NAT2*14B асоційовані з повільним ацетилюванням. У той же час, швидкість ацетилювання у «повільних» ацетиляторів також значно відрізняється, уповільнюючись у сотні разів в одних випадках, і у тисячі – в інших. Так, для носіїв алельних варіантів NAT2*6A, NAT2*7B і NAT2*13 характерна менша ацетилююча активність, ніж для носіїв алеля NAT2*5. Молекулярні механізми формування «повільного» фенотипу ацетилювання ще до кінця не з'ясовані. Припускають, що з алелем NAT2*5 пов'язано зменшення кількості ферменту в цитозолі гепатоцитів через порушення процесу трансляції, а NAT2*6A алель обумовлює синтез нестійкого ферменту.

«Повільні» алелі NAT2 призводять до зменшення ферментативної активності лише у гомозиготних носіїв, тобто є рецесивними.

Розподіл частот алелей гена NAT2 в окремих популяціях суттєво відрізняється. Так, алельний варіант NAT2*4 зустрічається приблизно у 22% представників європеоїдної раси, NAT2*5a – у 5%, NAT2*5b – у 33%; NAT2*5c – у 6%; NAT2*6 – у 30%; NAT2*7 – у 3%; NAT2*12 – у 0,2%. У монголоїдів частота NAT2*4 перевищує 50%, але відрізняється у представників різних етнічних груп. Такі «повільні» алелі як NAT2*14A і NAT2*14B зустрічаються виключно у представників негроїдної раси.

Значна кількість дослідників виявляє інтерес до вивчення проблеми застосування лікарських засобів при різноманітних захворюваннях з урахуванням генотипу NAT2.

Загалом гомозиготні носії «повільних» алелей NAT2 більш схильні до розвитку токсичних ефектів, що обумовлені прийомом лікарських речовин, які знешкоджуються шляхом ацетилювання. При проведенні фармакотерапії у таких пацієнтів необхідно враховувати, що лікарські речовини, які метаболізуються шляхом ацетилювання, накопичуються в організмі в надлишкових кількостях, що обумовлює необхідність зменшення дози та вимагає особливого контролю за можливими небажаними ефектами. Так, на тлі регулярного прийому протитуберкульозного препарату ізоніазиду у «повільних» ацетиляторів він накопичується в токсичних концентраціях, тому дозу ізоніазиду у таких хворих необхідно знижувати. Крім того, «повільні» ацетилятори більш схильні до розвитку гемолітичної анемії при застосуванні сульфаніламідів.

Необхідно підкреслити, що виразність токсичних ефектів деяких речовин, які самі не залучаються до процесів ацетатної кон'югації, також може змінюватися залежно від фенотипу ацетилювання при сумісному призначенні із лікарськими засобами, що ацетилюються. Так, фенітоїн метаболізує шляхом окиснення та подальшої глюкуронізації. При надходженні у кров фенітоїн на 90% зв'язується з білками плазми і лише близько 10% від його загальної кількості знаходиться у вільному стані. При одночасному призначенні сульфаніламідів, які також зв'язуються з білком, у «повільних» ацетиляторів відбувається більш інтенсивне конкурентне витіснення фенітоїну зі складу білкових комплексів. Вивільнення навіть незначної частини зв'язаного фенітоїну призводить до кратного збільшення вільної фракції, що викликає пропорційне зростання ризику небажаних ефектів.

Таким чином, глибоке та різнобічне вивчення зв'язку фармакологічної відповіді на застосування різноманітних лікарських засобів з генотипом NAT2 є важливою передумовою оптимізації фармакотерапії.