

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА КАК ИНСТРУМЕНТ СНИЖЕНИЯ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Кобец М.Н., Кобец Ю.Н., Филипова О.В.

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Актуальность эффективной и безопасной фармакотерапии обусловлена высокой встречаемостью побочных эффектов лекарственных средств (ЛС) во всем мире. В Украине существует система фармаконадзора – Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины, который занимается сбором, оценкой и предотвращением побочных эффектов ЛС. Так, в 2015 г. известно 4 случая смерти, возникших после приема ЛС вследствие развития анафилактического шока. Также известны сообщения о других 48 ЛС, вследствие приема которых возникли непредвиденные побочные реакции, летальные случаи или же наблюдалось отсутствие эффективности, подозрение на качество ЛС [1]. Согласно рекомендациям ВОЗ для оценки деятельности фармаконадзора используется интегральный показатель, характеризующий соотношение количества сообщений о побочных реакциях /отсутствие эффективности на 1 млн. населения в регионе. В 2015 г. этот показатель в Украине превысил критерии, рекомендованные ВОЗ, на 54,6% (400 побочных реакций /отсутствие эффективности на 1 млн. населения в регионе) [4].

Персонализированная медицина как инновационный подход современной медицины базируется на выявлении индивидуальных генетических особенностей конкретного пациента и предполагает использование фармакогенетических тестов, на основании которых выдаются генетические паспорта, содержащие информацию о ДНК и являющиеся актуальными в течение всей жизни пациента.

Инструментом для фармакогенетического тестирования часто является полимеразная цепная реакция. При этом в качестве биологического материала используется буккальный эпителий или кровь пациента. Подобные исследования предлагаются различными лабораториями по всей территории Украины. Мировой тенденцией является снижение стоимости данных анализов со временем. Большое количество полиморфных генов принимает участие в метаболизме ЛС. Термин «полиморфные» означает, что в данных местах генома нуклеотидная последовательность у различных людей неодинакова.

Неэффективность препаратов может быть вызвана носительством генов, связанных с быстрым или медленным метаболизмом ЛС [2]. Еще в 1885 г. З. Фрейд выявил, что у разных пациентов отмечаются различные фармакологические реакции на кокаин.

При назначении индивидуального лечения зачастую определяют статус метаболитора по цитохромам семейства CYP-450. Данные ферменты отвечают за метаболизм более половины выпускаемых в мире ЛС [2]. Цитохром P450 появился 3,5 млрд. лет назад, а впервые был выделен лишь в 1958 г. Если идентичность аминокислотного состава более 40%, то такие изоферменты цитохрома P450 объединяются в семейства. Известно 36 таких

семейств (например, CYP1, CYP2, CYP3 и др.). Если же аминокислотный состав идентичен более чем на 55%, то такие изоферменты цитохрома P450 объединяются в подсемейства. Известно 39 таких подсемейств (A, B, C, D, E). Изоферменты семейства цитохрома P450 имеют следующие обозначения: первая арабская цифра – обозначает семейство, вторая – латинская буква обозначает подсемейства, затем арабская цифра обозначает изофермент (например, CYP1A2) [3].

Цель работы – изучение генотипических особенностей выборки жителей украинских мегаполисов на примере полиморфизма цитохромов CYP1A2 (rs762551) и CYP2B6 (rs3745274). Данное исследование в Украине проводится впервые.

Методы исследования: ПЦР-диагностика.

Для исследования полиморфизма CYP2B6 (rs37452743) и CYP1A2 (rs762551) использовался буккальный эпителий добровольцев, не состоящих в родственных связях. Всего было обследовано 102 человека.

Результаты исследований.

Цитохром CYP1A2 отвечает за метаболизм ацетаминофена (парацетамола), такрина, кофеина, теофеллина и др. ЛС [3].

CYP2B6 является основным ферментом в метаболическом пути противовирусного препарата эфавиренза, ингибирующего обратную транскриптазу ВИЧ. Серьёзным побочным эффектом препарата является его токсическое воздействие на нервную систему.

Также CYP2B6 (rs3745274) связан с метаболизмом бупропиона – антидепрессанта, применяемого в числе прочего при лечении никотиновой зависимости. В ходе исследований изучено распределение генотипов для CYP2B6 (rs3745274): 57 % GG, 38 % GT, 7 % TT. Установлено теоретически ожидаемое число генотипов: 56 % GG, 38 % GT, 6 % TT. Частоты аллелей составили: $p_G = 0,75$ и $q_T = 0,25$.

Для сравнения можно привести данные, полученные при исследовании этого же полиморфизма гена CYP2B6 (rs37452743) в Китае. Среди 79 ВИЧ-инфицированных пациентов, определяли частоту мутации CYP2B6 G516T и концентрацию эфавиренза в плазме. В выборке у 42 человека был определён генотип GG, у 34 – GT и у 3 – TT. При этом соответствующие точечные концентрации эфавиренза в плазме составили 3,4, 4,1 и 8,1 мг/л. Частота аллеля 516 G>T составила 0,25. Фармакокинетическое исследование завершили 18 человек, среди которых лица с генотипом TT имели самый длительный период полувыведения, наивысшую концентрацию эфавиренза в плазме и наибольшую площадь под кривой «концентрация-время». Фармакокинетика эфавиренза значимо отличалась у лиц с генотипом TT по сравнению с пациентами с генотипами GG и GT. Накопление эфавиренза может происходить с течением времени, приводя к нейротоксичности у лиц с генотипами TT и GT [5]. Приведенный конкретный пример указывает близость частоты фармакогенетически значимого признака, хотя и в столь генетически разнородных популяциях. Следовательно, подобные фармакокинетические различия можно предположить и при проведении терапии ЛС,

метаболізуємими CYP2B6, в українському населенні. Однак в інших випадках міжпопуляційні відмінності можуть мати місце, що необхідно враховувати не тільки при виборі індивідуальної терапії для конкретного пацієнта, але і при оцінці ймовірності виникнення побічних ефектів на популяційному рівні.

Вивчено розподіл генотипів для CYP1A2 (rs762551): 37% AA, 50% AC, 15% CC. Особи з генотипом AC – гетерозиготи або CC – гомозиготи – вважаються повільними метаболізаторами. Особи з генотипом AA вважаються швидкими метаболізаторами. Встановлено теоретично очікуване число генотипів, згідно розподілу Харді-Вайнберга: 36% AA, 48% AC, 16% CC. Частоти алелів склали: $p_A = 0,6$ і $q_C = 0,4$.

Висновки:

1. В ході досліджень вивчено розподіл генотипів для CYP2B6 (rs3745274) і для CYP1A2 (rs762551).

2. Показано відповідність розподілу генотипів в популяційній вибірці рівновазі Харді-Вайнберга.

3. Прослідковано генетичний поліморфізм по обоим варіантам цитохромів в населенні України, що необхідно враховувати при індивідуальному виборі ЛС, метаболізуємих досліджуваними ферментами.

Список літератури

1. Аналіз випадків побічних реакцій з летальним наслідком для пацієнтів у 2015 році / О.Л. Хоромська, Л.О. Фіголь, О.В. Кашуба, О.В. Матвєєва, І.О. Логвінова // матер. IV наук. практ. конференції «Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування», 11-12 жовтня 2016 р. – 2016 р. – С. 60 – 61.

2. Введение в психогенетику [Электронный ресурс] : учеб. пособие / Л.А. Атраментова, О.В. Филиппова. – 3-е изд., стер. М. : Флинта. 2014. – 472 с.: ил.

3. Изоформа CYP1A2, как составная часть суперсемейства цитохрома P450 / Новицкая Я.Г., Жердев В.П., Виглинская А.О., Литвин А.А. // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2014. – №1. – С. 4-13. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/izoforma-cyp1a2-kak-sostavnaya-chast-supersemeystva-tsitohroma-p450>

4. Матвєєва О.В. Подання закладами охорони здоров'я України статистичних звітів про випадки побічних реакцій та/або відсутності ефективності лікарських засобів при медичному застосуванні / О.В. Матвєєва, І.О. Логвінова, Л.О. Пушкар // матер. IV наук. практ. конференції «Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування», 11-12 жовтня 2016 р. – 2016 р. – С. 65 – 66.

5. Pharmacokinetics of plasma efavirenz and CYP2B6 polymorphism in southern Chinese / To KW, Liu ST, Cheung SW, Chan DP, Chan RC, Lee SS. // Ther Drug Monit. – 2009. – 31(4):527-30.