

# Клиническая фармакогенетика

Выполнила: Омарова Алтынай

616-1

Факультет Терапия

**Фармакогенетика** - наука, изучающая роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на ЛС. Фармакогенетика возникла на стыке фармакологии и генетики. Хотя роль наследственности в формировании индивидуального ответа на ЛС была известна давно, понимание механизмов влияния генетических факторов на эффективность и безопасность фармакотерапии стало возможным лишь в связи с развитием методов молекулярной биологии и реализацией международной программы «Геном человека».

Фармакокинетические и фармакодинамические процессы, протекающие с участием различных белков организма человека (ферментов, ионных каналов, молекул-переносчиков, рецепторов и т.д.), находятся под генетическим контролем.

## **Основные задачи клинической фармакогенетики:**

- определение роли наследственных факторов в формировании реакций организма на вводимые лекарства, в том числе неблагоприятных реакций, нередко ведущих к тяжелым последствиям;
- разработка эффективных мер их профилактики и лечения; изыскание новых путей повышения эффективности фармакотерапии различных заболеваний, в том числе наследственных;
- изучение сущности уже известных и вновь обнаруживаемых энзимопатий, при которых резко нарушается действие лекарственных средств;
- разработка доступных методов выявления лиц — носителей атипичных ферментов, которые прямо или косвенно влияют на фармакокинетику и фармакодинамику лекарств.

Важной проблемой клинической фармакогенетики является индивидуальная чувствительность людей к лекарственным средствам в зависимости от генотипа. Известно, что больные в разной степени реагируют на лекарственные препараты. Специальные исследования показали, что индивидуальная чувствительность ко многим лекарствам колеблется.

# Фармакогенетика

- Изучает причины врожденных (генетических) различий индивидуальных реакций на лекарственные препараты.
- Роль генетических факторов в индивидуальной реакции организма человека на лекарственные препараты и неблагоприятные экологические воздействия впервые показана в 1958 (Фридрих Фогель, Германия, Арно Мотульски, США).
- Если клиническая фармакология изучает патологические реакции на лекарства (фактология, биохимия), то фармакогенетика — их генетические механизмы (природу наследственной обусловленности реакции).

## **Фармакогенетические тесты, рекомендованные к применению в клинической практике в различных странах для снижения риска развития НПР**

- оральных антикоагулянтов: варфарина, аценокумарола (определение полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1)
- антидепрессанты и нейрорептикти (определение полиморфизмов гена CYP2D6) изониазид, пиразинамид, рифампицин (определение полиморфизмов гена NAT2)
- оральные контрацептивы (определение т.н. «мутации Лейдена» в гене V фактора свертывания)
- атомоксетин (определение полиморфизмов гена CYP2D6)
- ориконазол (определение полиморфизмов гена CYP2C19)
- карбамазепин (определение полиморфного маркера HLA-B\*1502)
- абакавир (определение полиморфного маркера HLA-B\*5701)
- азатиоприн, 6-меркаптопурин (определение полиморфизмов гена TPMT)
- иринотекан (определение полиморфизма гена UGT1A1)

## Требования к фармакогенетическому тесту для внедрения в клиническую практику.

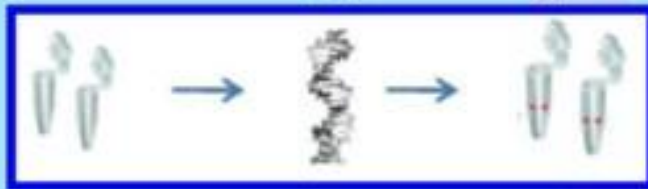
- Наличие выраженной ассоциации между выявляемым аллелем того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом (развитие НЛР или недостаточная эффективность).
- Фармакогенетический тест должен обладать высокой чувствительностью, специфичностью, предсказательной ценностью положительного (PPV) 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.
- Выявляемый (как правило минорный) аллель должен встречаться в популяции с частотой не менее 1%.
- Должны быть доказаны преимущества применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом: повышение эффективности, безопасности фармакотерапии.
- Тест должен быть оценен с позиции фармакоэкономики Felix W. Frueh, 2006 (в модификации)

Оборудование для проведения генотипирования. Стоимость «минимального комплекта» (50 ФГ тестов в неделю)- 50 000 евро.

- Вытяжной шкаф
- Амплификатор
- Вортекс
- Центрифуга
- Электрофоретическая камера
- Транслюминатор
- Система документирования геля







↓ Выделение ДНК



↓ синтез праймеров



↓ ПЦР амплификации ДНК фрагментов



↓ Определении мутаций\полиморфизмов



Анализ полученных данных, отчет

## Этапы фармакогенетического теста

# Заключение

Очень важно вооружить врачей знаниями в области фармакогенетики и навыками практического использования фармакогенетического тестирования, для чего необходимо наладить обучение персонала фармакогенетических лабораторий. Клиническая фармакогенетика активно развивается и уже вплотную подошли к внедрению в реальную клиническую практику. Фармакогенетическое тестирование вполне может явиться высокой медицинской технологией в области фармакотерапии.

# Литература

- Сычев Д. А., Раменская Г. В., Игнатъев И. В., Кукес В. Г. Клиническая фармакогенетика: Учебное пособие/ Под ред. академика РАМН В. Г. Кукеса и академика С. Б. Лекции РАМН Н. П. Бочкова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 248 с.: ил.
- Середенин по фармакогенетике. — М.: МИА, 2004. — 303 с.
- Соради И. Основы и педиатрические аспекты фармакогенетики. — Будапешт: Издательство Академии наук Венгрии, 1984.- 248 с.
- Лильин Е. Т. Введение в современную фармакогенетику. -М.: Медицина. 1984. 160 с.