



Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно -Ясенецкого»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

# Взаимодействие ЛП. Фармакогенетика.

Бочанова Елена Николаевна

д.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсами клинической фармакологии, фармацевтической технологии и ПО



*В зависимости от конечного результата выделяют синергическое и антагонистическое лекарственное взаимодействие.*

- **Синергизм** — однонаправленное действие двух и более ЛП, обеспечивающее более выраженный фармакологический эффект, чем действие каждого ЛП в отдельности.
- **Антагонизм** — взаимодействие ЛП, приводящее к ослаблению или исчезновению части фармакологических свойств одного или нескольких ЛП.

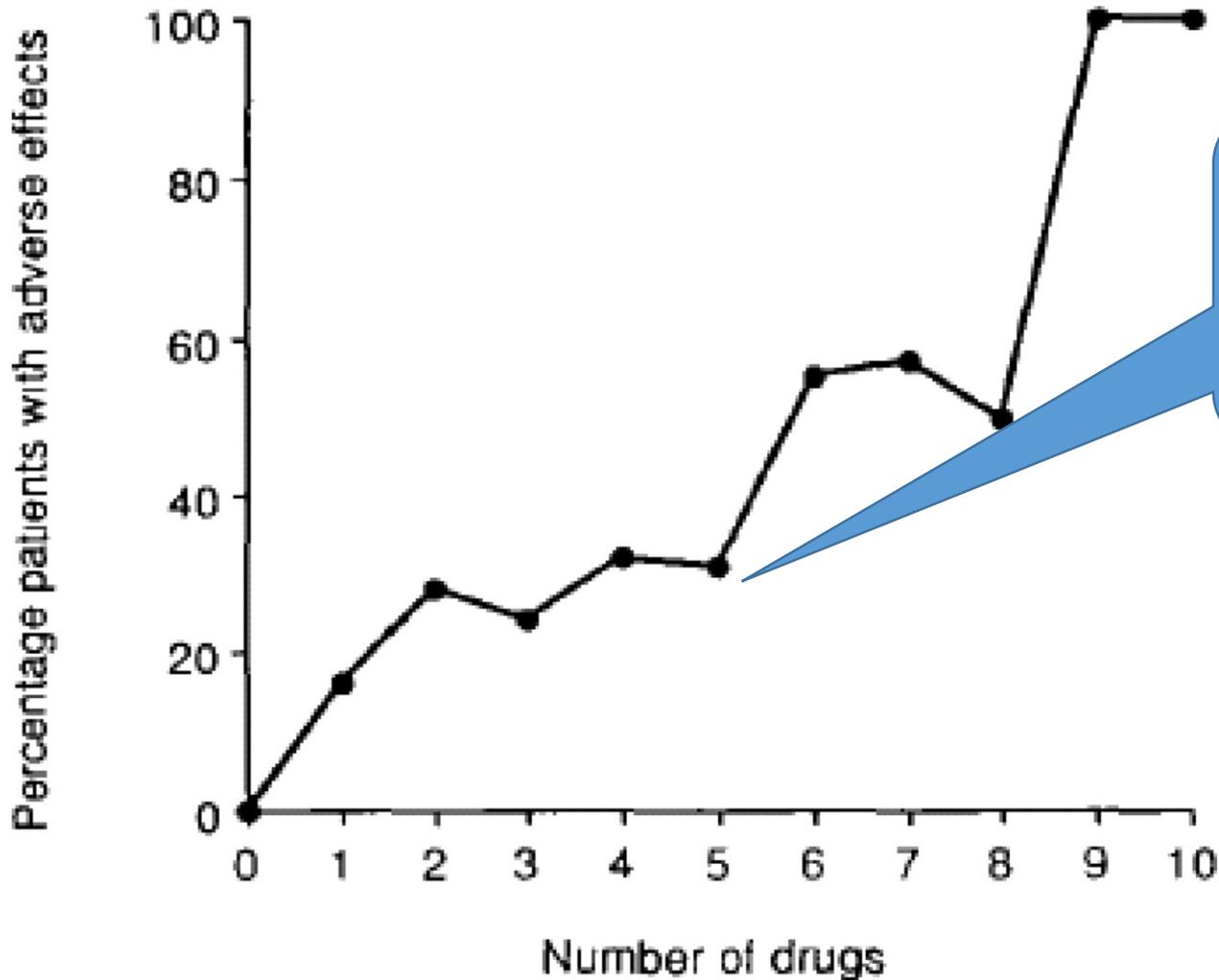
*Взаимодействие ЛП может быть желательным или нежелательным, т. е. полезным или вредным для организма.*

- Желательное взаимодействие используется для повышения эффективности медикаментозной терапии, например при туберкулезе или ГБ.

***NB!***

***Всегда при добавлении нового ЛП нельзя исключить риск нежелательных последствий.***

# Зависимость между числом назначаемых ЛС и частотой НПР



Чем больше назначается лекарств тем чаще развиваются неблагоприятные побочные реакции!

Cresswell K M et al. Br Med Bull 2007;83:259-274

# Количество назначаемых одновременно ЛП и неблагоприятные побочные реакции

- При использовании 5 препаратов частота НПР  $\leq 5\%$ , а при применении 6 и более ЛП – до 25%.
- У госпитализированных пожилых пациентов, получавших не менее 5 ЛП (в среднем 8 лекарственных препаратов на одного больного), у 35% зафиксирована по меньшей мере одна НПР, причем 25% этих пациентов были госпитализированы в отделения неотложной терапии
- Межлекарственные взаимодействия являлись причиной 59,1% всех выявленных НПР.

# У каких пациентов чаще назначается несколько ЛП?

- **Демографический фактор:**

**Возраст (особенно 85 лет и старше)**- пожилые составляют 13% населения а потребляют 1/3 всех ЛП

**Европеоидная раса**- различия в том как люди воспринимают заболевания и как (чем) они лечатся

**Образование**- может способствовать повышению обращаемости за медицинской помощью

- **Состояние здоровья**

**Мультиморбидность**

**Хронические заболевания требующие мониторинга и частого посещения врача**  
гипертония, анемия, астма, стенокардия, дивертикулит, артрит, подагра, сахарный диабет и др.

- **Доступность здравоохранения**

**Проблемы преемственности и согласованности при применении ЛП**

**Доступность коммерческого здравоохранения**

# Почему пожилые- группа риска?

- Физиологические изменения

Снижение функции почек и печени

Уменьшение количества жидкости и мышечной массы

Снижение зрения и слуха

Мнестико-интеллектуальные нарушения

- Мало клинических исследований (субанализов) с участием пациентов пожилого и старческого возраста

- Склонность к падениям

- Мультиморбидность

# Мультиморбидность: лечение сразу у нескольких врачей! Согласование лекарственных назначений?



# Виды взаимодействия ЛС:

- **фармацевтическое** — до введения в организм;
- **фармакокинетическое** — на различных стадиях ФК ЛС (всасывание, связь с белками, распределение, биотрансформация, выведение);
- **фармакодинамическое** — на этапе взаимодействия ЛС с рецепторами (конкуренция за рецептор или изменение его чувствительности на нейромедиаторы).

- Вне организма (в лекарственной форме или при смешивании ЛП);
- В месте поступления в организм (до всасывания или во время него);
- В организме (после всасывания);
- Во время распределения и в депо (до связывания со специфическими точками приложения действия ЛП);
- В месте приложения действия или возле него (специфические рецепторы, ферменты, паразиты и др.);
- Во время биотрансформации;
- Во время элиминации (экскреции).

# Общие рекомендации по предупреждению фармацевтического взаимодействия ЛП в инфузионных растворах

- не следует добавлять ЛП к препаратам крови, растворам аминокислот или жировым эмульсиям.
- при отсутствии специальной информации препараты следует растворять в изотоническом растворе глюкозы, натрия хлорида или их смеси.
- взаимодействие может происходить без видимых изменений раствора, что позволяет ошибочно думать, что оно не происходит и раствор сохраняет свою активность;
- все комбинированные растворы следует готовить непосредственно перед употреблением; запасать их нельзя;
- состав готового инфузионного раствора следует предварительно изучить по прилагаемой инструкции, т.к. это не только ЛС, но и стабилизатор, консервант, растворитель и др. и каждый из ингредиентов может стать источником взаимодействия;

# Примеры нарушений

- Анальгин + димедрол в одном шприце
- Смесь Сальникова + дексаметазон в одном флаконе
- Пентоксифилин + реополиглюкин в одном флаконе

**Нужно всегда смотреть инструкцию  
к каждому ЛП!**

# Особенности разведения ЛП

- При в/в введении препарат **Кордарон®** нужно применять только в разведенном виде.
- Для разведения препарата **Кордарон®** следует использовать **только 5% раствор декстрозы** (глюкозы).

# Жидкости для запивания ЛП

существенное влияние на эффективность ЛП за счет изменения кинетики всасывания и биодоступности

**Биодоступность одинаковой дозы препарата из разбавленного раствора выше по сравнению с концентрированным.**

*Это объясняется более быстрым опорожнением содержимого желудка, вызванным большим количеством жидкости, принятой одновременно с лекарством.*

## Пример:

- Ацетилсалициловая кислота, барбитал-натрия, теофиллин и особенно эритромицин,

# Чай, кофе ..... кофеин

- **Ускорение** всасывания эрготамина (за счет увеличения его растворимости и повышения вследствие этого кислотности содержимого желудка).
- **Замедление** всасывания антипсихотических препаратов (галоперидола, пропафенона, хлорпромазина), морфина, кодеина за счет их осаждения дубильными веществами чая и кофе.
- **Быстрое выведение** ампициллина и других веществ из организма, которые выделяются с мочой путем фильтрации;
- **Увеличение концентрации** теофиллина в плазме крови и замедление его катаболизма в печени.
  
- Кофеин потенцирует анальгетический эффект парацетамола и ацетилсалициловой кислоты.
- При применении барбитуратов (барбитала, фенобарбитала) рекомендуется их запивать стаканом теплого некрепкого чая для лучшего всасывания и усиления прохождения через гематоэнцефалический барьер этих снотворных препаратов.
- При сочетании оральных контрацептивов с чаем (кофеином) могут наблюдаться незначительные психические расстройства,

# «Пепси-кола», «Кока-кола», «Байкал» и лимонады

- наличие в них ионов железа,
- образование в ЖКТ нерастворимых комплексов с тетрациклином, олеандомицина фосфатом, линкомицина гидрохлоридом и др.
- заметное снижение их всасывания в ЖКТ.

# ПЛОДОВО-ЯГОДНЫЕ СОКИ И СИРОПЫ

- Вишневый и смородиновый ягодные соки **замедляют процесс всасывания** ибупрофена, изониазида, кальция хлорида, метамизола, тетрациклина, фенилбутазона, фуросемида.
- Кислые фруктовые и овощные соки заметно **снижают эффективность** ампициллина, циклоспорина, эритромицина и, наоборот, усиливают действие ацетазоламида, барбитуратов, буформина, налидиксовой кислоты, нитрофуранов, производных салициловой кислоты.
- Не рекомендуется плодово-ягодными соками запивать неустойчивые к кислотам антибиотики (например, эритромицин). Многие фруктовые соки **осаждают** дигитоксин, кофеин-бензоат натрия.

# грейпфрутовый сок – **ИСКЛЮЧИТЬ!**

- Повышение биодоступности ЛП за счет инактивации CYP3A4, защищая лекарство от преждевременного разрушения → токсические концентрации
- При этом сок активирует Р-гликопротеин, который «выбивает» молекулы лекарственного вещества из стенок обратно в полость кишечника и этим самым отрицательно влияет на всасывание винбластина, циклоспорина, лозартана калия, дигоксина и гексофенадина.

# Молоко

- Цельное молоко дает более выраженные результаты, чем молочные продукты.
- Кальций, содержащийся в молоке, связывает около 40% кофеина. Поэтому чай или кофе с молоком практически лишены возбуждающих эффектов кофеина.
- При приеме с молоком бисакодила, панкреатина, солей кальция возникает опасность преждевременного их расщепления. Поэтому не следует запивать молоком лекарственные препараты с кислотоустойчивым покрытием (панкреатин, бисакодил и др.), так как **растворяется предохранительная оболочка** и вещество разрушается, не достигнув предусмотренного места всасывания.
- Нередко лекарственные препараты, которые дают детям, смешивают с молоком в бутылочке с соской, что снижает предназначенную дозировку вследствие взаимодействия лекарственного препарата с компонентами молока. Кроме того, молоко может модифицировать действующие вещества, уменьшая их биодоступность (цефалексина, пенициллинов).
- Взаимодействия молочных продуктов с тетрациклинами, линкомицином, гидрохлоридом, а также антацидными, антидиарейными и железосодержащими препаратами можно избежать, увеличив **интервал** между их приемами **до 3-х часов**.

## ИТОГО:

- большинство лекарственных препаратов запивать водой, лучше кипяченой, в количестве **100 миллилитров.**

# Взаимодействие ЛП в ЖКТ (в процессе всасывания)

ЛП- адсорбенты снижают всасывание других ЛП  
→ **интервал** между их приемами должен быть  
**не менее 2ч.**

ЛП – адсорбенты или со свойствами адсорбентов:

- уголь активированный, полифепан, и пр.
- лактофильтрум
- смекта
- маалокс, альмагель, ренни, фосфолюгель и др. антациды

# Взаимодействие ЛП после всасывания

- **Взаимодействие за места связи с белками плазмы.**

При использовании двух и более ЛС, одно из которых обладает меньшим сродством к белку, происходит его вытеснение. Клинически важные последствия могут быть, если из связи с белками вытесняются антикоагулянты или пероральные гипогликемические средства.

***Некоторые лекарственные взаимодействия,  
связанные с конкуренцией из-за места  
связывания транспортных систем крови***

<b>Связанное лекарственное вещество</b>	<b>Вытесняющее лекарственное вещество</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Толбутамид	Салицилаты Фенилбутазон	Гипогликемия
Метотрексат	Салицилаты Сульфаниламиды	Агранулоцитоз
Тиопентал натрий	Сульфаниламиды	Пролонгация наркоза
Варфарин	Салицилаты Клофибрат	Геморрагии

# Метаболизм ЛП

- В основном, ЛП метаболизируются в печени
- Большинство реакций I фазы метаболизма лекарственных средств катализируется цитохромом P450.
- Ферменты семейства цитохром P450 локализованы, преимущественно, в гепатоцитах.
- У человека обнаружено, по меньшей мере, 12 классов цитохрома P450, различающихся по аминокислотной последовательности.
- Три из них (CYP1, CYP2, CYP3) ответственны за большинство процессов биотрансформации.
- Среди около 30 встречающихся у человека изоферментов, наибольший вклад в метаболизм ксенобиотиков вносят CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 и, в некоторой мере, CYP2A6 и CYP2B6.
- Каждый изофермент цитохрома P 450 кодируется определенным геном.

Различия в скорости метаболизма ЛП позволяют выделить группы пациентов, различающиеся по активности того или иного изофермента:

- **«Экстенсивные» метаболизаторы** – лица с нормальной скоростью метаболизма, к этой группе принадлежит большинство населения;
- **«Медленные» метаболизаторы** – в результате снижения или отсутствия ферментативной активности ЛС накапливается в организме в высоких концентрациях, что приводит к появлению выраженных НПР. Это требует применения меньших доз ЛП.
- **«Быстрые» метаболизаторы** – повышенная скорость метаболизма приводит к созданию в крови концентраций, недостаточных для достижения терапевтического эффекта. Это требует применения более высоких, чем в группе нормальной скорости метаболизма, доз ЛП.

**Известно более 300 ЛС, способных влиять на метаболизм в печени, угнетая или стимулируя активность гепатоцитов.**

<b>ЛП - индукторы</b>	<b>ЛП - ингибиторы</b>
Фенобарбитал	Кларитромицин
Рифампицин	Тиклопидин
Барбитураты	Метронидазол
Карбамазепин	Флуконазол
Фенилбутазон	Диклофенак
	Ципрофлоксацин

## Изофермент CYP3A4 цитохрома P450 печени

Субстраты	Ингибиторы	Индукторы
<p>Статины: ловастатин, симвастатин, аторвастатин Правастатин, розувастатин – нет</p> <p>Макролиды: эритромицин, кларитромицин, рокситромицин Азитромицин – нет</p> <p>Блокаторы кальциевых каналов: нифедипин, верапамил, дилтиазем, амлодипин, фелодипин</p> <p>Антигистаминные ЛС: астемизол, лоратидин</p> <p>Антиаритмические ЛС: хинидин, дигитоксин</p> <p>Бензодиазепины: диазепам, мидазолам, алпразолам</p> <p>ИП при ВИЧ: индинавир, ритонавир и др.</p> <p>Другие: хинин, тамоксифен, циклоспорин, винкристин, доксорубицин, такролимус</p>	<p>ИП для лечения ВИЧ</p> <p>ИП для лечения ХВГС: боцепревир, телапревир</p> <p>Циметидин</p> <p>Амиодарон</p> <p>Эритромицин, кларитромицин</p> <p>Дилтиазем, верапамил</p> <p>Грейпфрутовый сок</p> <p>Интраконазол, кетоконазол, позаконазол, флуконазол (высокие дозы)</p> <p>Циклоспорин</p> <p>Омепразол</p>	<p>Фенобарбитал</p> <p>Фенитоин</p> <p>Карбамазепин</p> <p>Рифампицин</p> <p>Зверобой продырявленный</p>

# Изменение активности цитохрома Р-450 под действием ЛП

**ЛП-ИНДУКТОР**

**Повышение  
активности СУР**

**Снижение  
концентрации  
ЛП- субстрата СУР**

**Недостаточная  
эффективность  
ЛП**

**ЛП-ИНГИБИТОР**

**Снижение  
активности СУР**

**Повышение  
концентрации  
ЛП-субстрата СУР**

**Симптомы пере-  
дозировки, НПР  
ЛП**

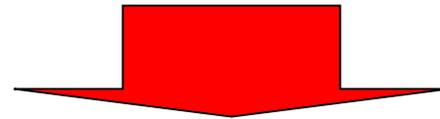
Препараты, действие которых изменяется	Препараты - индукторы	Результат
Варфарин	Барбитураты, карбамазепин, рифампицин	Снижение антикоагулянтного действия, тромбозы
Преднизолон	Рифампицин	Снижение эффекта преднизолона
Оральные контрацептивы	Рифампицин, барбитураты	Снижение эффекта контрацепции

# Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с пищей (**БАДы**) на уровне метаболизма



Зверобой является мощным **индуктором СУРЗА4**, что приводит к снижению концентрации:

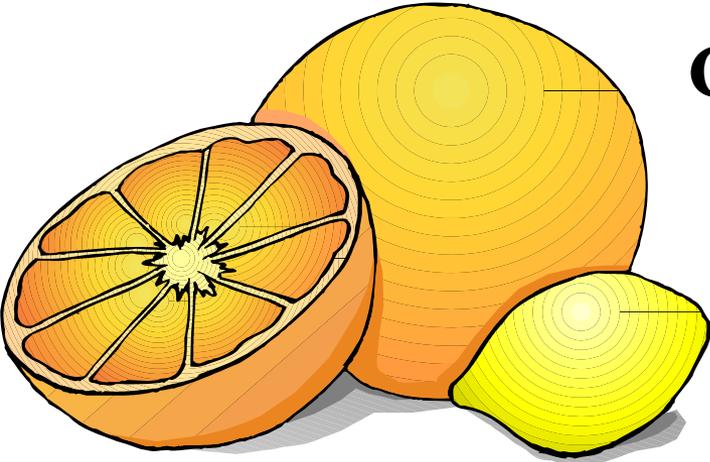
- Оральных контрацептивов
- Циклоспорина
- Симвастатина
- Мидазолама и др.



**СНИЖЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ**

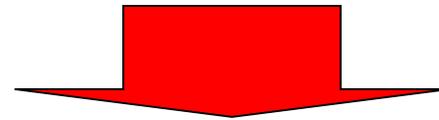


# Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с пищей (**БАДы**) на уровне метаболизма

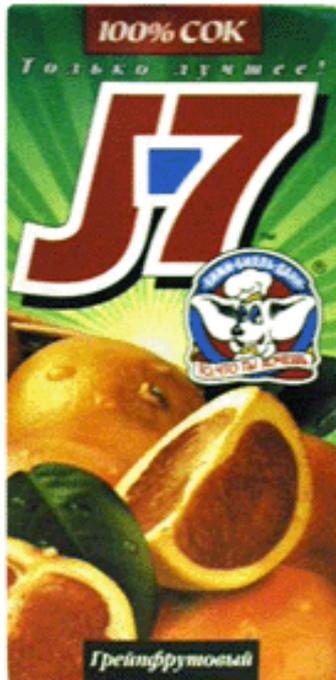


Сок грейпфрута является мощным **ингибитором CYP3A4**, что приводит к увеличению биодоступности:

- Нифедипина на 100%
- Циклоспорина на 62%
- Мидозалама на 52%
- Цизаприда на 52%
- Триазалама на 42% и др.



**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ**



- **Переходим к фармакогенетике.....**

# Метаболизм ЛП

- В основном, ЛП метаболизируются в печени
- Большинство реакций I фазы метаболизма лекарственных средств катализируется цитохромом P450.
- Ферменты семейства цитохром P450 локализованы, преимущественно, в гепатоцитах.
- У человека обнаружено, по меньшей мере, 12 классов цитохрома P450, различающихся по аминокислотной последовательности.
- Три из них (CYP1, CYP2, CYP3) ответственны за большинство процессов биотрансформации.
- Среди около 30 встречающихся у человека изоферментов, наибольший вклад в метаболизм ксенобиотиков вносят CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 и, в некоторой мере, CYP2A6 и CYP2B6.
- Каждый изофермент цитохрома P 450 кодируется определенным геном.

# Метаболизм ЛП

- В основном, ЛП метаболизируются в печени
- Большая часть метаболизма лекарственных средств катализируется ферментами цитохрома Р450
- Ферменты семейства цитохрома Р450 локализованы, преимущественно, в гепатоцитах.
- У человека обнаружено, по меньшей мере, 12 изоферментов цитохрома Р450, различающихся по аминокислотной последовательности
- Три из них (CYP1, CYP2, CYP3) ответственны за большинство пребиотрансформации.
- Среди около 30 встречающихся у человека изоферментов, наибольший вклад в метаболизм ксенобиотиков вносят CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 и, в некоторой мере, CYP2A6 и CYP2B6.
- Каждый изофермент цитохрома Р 450 кодируется определенным геном.

За активность каждого изофермента цитохрома Р450 отвечает определенный ген

Различия в скорости метаболизма ЛП позволяют выделить группы пациентов, различающиеся по активности того или иного изофермента:

- **«Экстенсивные» метаболизаторы** – лица с нормальной скоростью метаболизма, к этой группе принадлежит большинство населения;
- **«Медленные» метаболизаторы** – в результате снижения или отсутствия ферментативной активности ЛС накапливается в организме в высоких концентрациях, что приводит к появлению выраженных НПР. Это требует применения меньших доз ЛП.
- **«Быстрые» метаболизаторы** – повышенная скорость метаболизма приводит к созданию в крови концентраций, недостаточных для достижения терапевтического эффекта. Это требует применения более высоких, чем в группе нормальной скорости метаболизма, доз ЛП.

*Распространенность генотипов «медленных» и «быстрых» метаболизаторов по отдельным ферментам метаболизма в различных популяциях отличается.*

Так, например, «медленные» метаболизаторы по изоферменту цитохрома P450 **CYP2D6**:

- среди китайцев встречаются с частотой 0,7-1%,
- среди европейцев – до 10%,

а по **CYP2C19**:

- среди европейцев 2-5%,
- среди азиатов 15-20%

- *Фармакогенетическое тестирование заключается в выявлении аллельных вариантов генов системы биотрансформации и транспортеров ЛП, определяющих фармакологический ответ.*

# Преимущества фармакогенетического тестирования:

- Тест не требует приема ЛП - маркера, т.е. можно прогнозировать фармакологический эффект **до начала терапии**;
- Достаточно **однократного забора крови** или другого материала в любое время;
- **Результаты не изменяются** во времени в течение всей жизни пациента, что создает перспективу для создания «фармакогенетического» паспорта.

Очевидно, что применение таких тестов позволит заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛП (а в некоторых случаях — и тактику ведения пациентов) и, следовательно, индивидуализированно подойти к выбору ЛС и его режима дозирования.

Таблица 5.

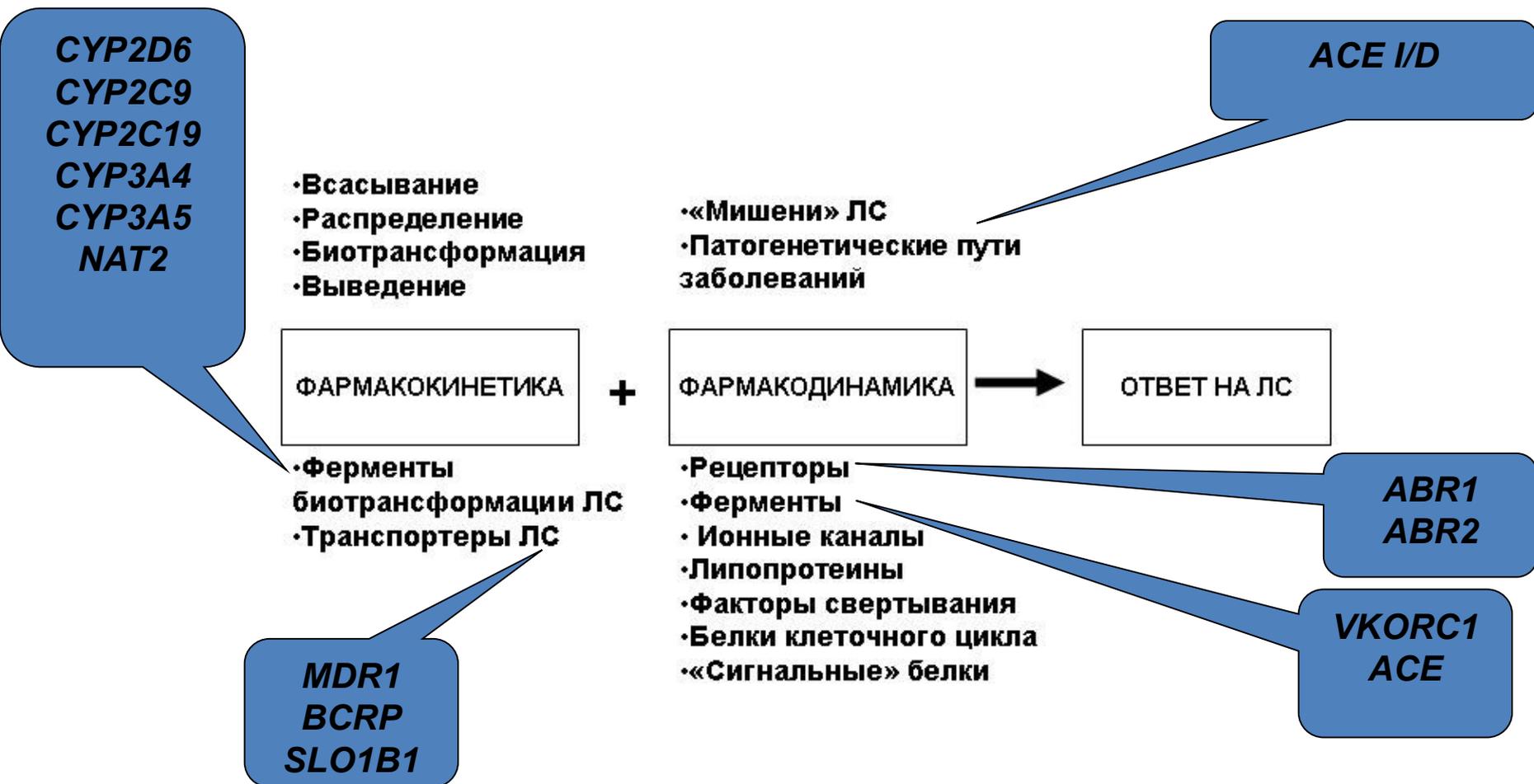
*Цитохром P450: лекарства, метаболизируемые определенными изомерами (по Pollock B.G. et al., 1999)*

Изомер P450	Метаболизируемые лекарственные средства
1A2	Кофеин, <u>диазепам</u> , пропранолол, варфарин, теофиллин, трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства и др.
2C9	<u>Диазепам</u> , флуоксетин, омепразол, лозартан, фенитоин, сетралин, варфарин, трициклические антидепрессанты и др.
2C19	Омепразол, пропранолол, трициклические антидепрессанты и др.
2D6	30% всех лекарственных средств, включая анальгетики, антиаритмики, антидепрессанты, антипсихотические средства, бета-адреноблокаторы и др.
3A4	50% всех лекарственных средств, включая анальгетики, антиаритмики, противогрибковые средства, антиконвульсанты, антидепрессанты, противоопухолевые средства, <u>бензодиазепины</u> , буспирон, блокаторы натриевых каналов, гипохолестеринемические средства, цизаприд, иммунодепрессанты, макролиды, рифампицин, варфарин, глюкокортикоиды и др.

# Фармакология и полиморфизм

- **Энзимы, метаболизирующие препараты.** Полиморфизмы цитохрома P-450 являются типичными образцами SNPs, отражающими реакцию на многие препараты, метаболизирующиеся либо в активную структуру, либо инактивированные этим метаболическим направлением.
- **Транспортные протеины.** P-гликопротеин — один из транспортных протеинов. Он является полиморфным и может способствовать созданию устойчивости к определенным препаратам, такой как сниженная CD4-реакция у ВИЧ-инфицированных пациентов, лечившихся ингибиторами ВИЧ-протеаз, или снижению биодоступности дигоксина.
- **Мишени для препаратов.** Гены, кодирующие рецепторы, присутствующие на клеточной поверхности, могут быть полиморфными и могут модифицировать эффект эндо- или экзогенных молекул, которые связывают и активируют рецептор. Это происходит в случае со многими рецепторами системы G-протеина, такими как адренергические рецепторы или  $\mu$ -опиоидные рецепторы ( $\mu$ -OP). Кроме того, полиморфизмы рианодиновых рецепторов (RиP1) связаны с повышенным риском развития злокачественной гипертермии.

# Гены-кандидаты, полиморфизмы в которых влияют на фармакологический ответ

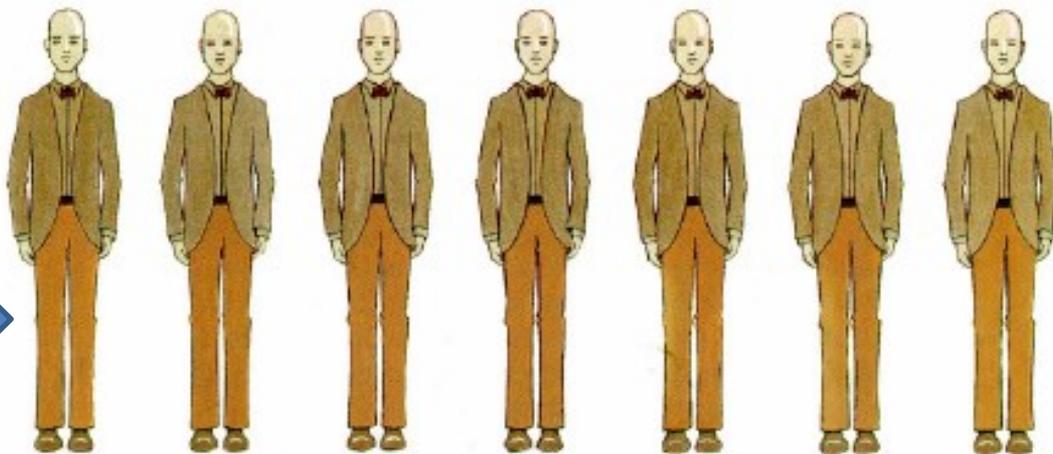


# Генетические особенности пациента - 50% «ответа» на применение ЛП (эффективность/безопасность)



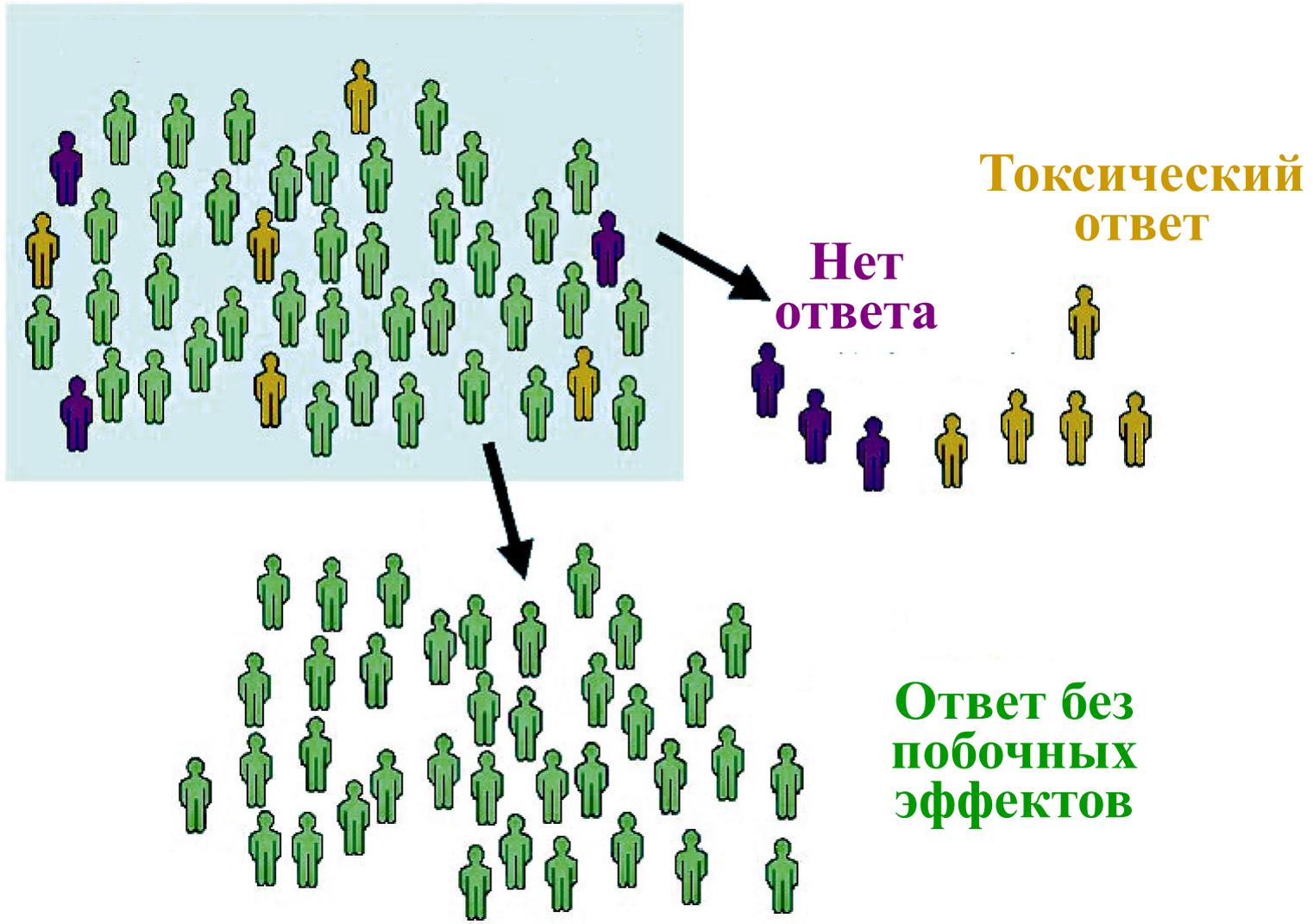
Но в реальной жизни все пациенты не стандартные а значит нужна персонализация всех медицинских вмешательств

Стандартизированный подход на основе доказательно медицины (стандарты, протоколы, клинические рекомендации)



## Частота патологических реакций на лекарства

- Депрессия 62%
- Мигрень 52%
- Астма 60%
- Болезнь Альцгеймера 30%

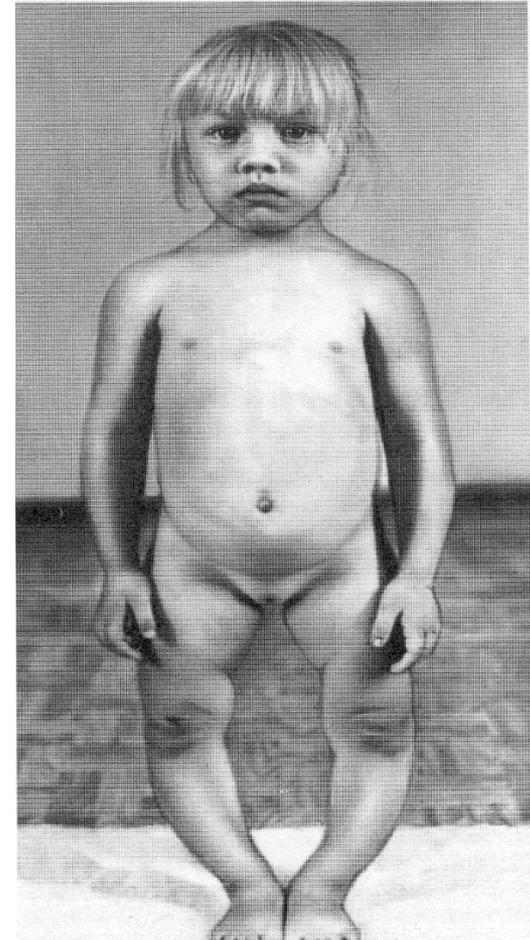


# Типы осложнений лекарственной терапии (патологическая реакция на лекарства)

- **Толерантность** (отсутствие эффекта несмотря на увеличение дозы)
- **Повышенная чувствительность** (эффект передозировки при нормальной дозе) – токсический эффект
- **Парадоксальная** (нетипичная) реакция – неожиданные, исходя из механизма действия препарата, эффекты (осложнения)

# Толерантность

- Витамин D -резистентный рахит (гипофосфатемия)
- Нет ответа на витамин D
- Причина – снижение реабсорбции фосфатов в канальцах почек



(из С.И.Козлова и др., 1996)

# Токсический эффект (повышенная чувствительность)

- Изониазид при лечении туберкулеза
- Стандартная доза – выведение из организма в норме в теч. 2 часов
- Токсический эффект наблюдается (как при передозировке) - при медленном выведении (3 -10 часов)
- Механизм выведения изониазида – ацелирование с помощью N-ацилтрансферазы
- Мутация NAT2 – медленные ацелиаторы.

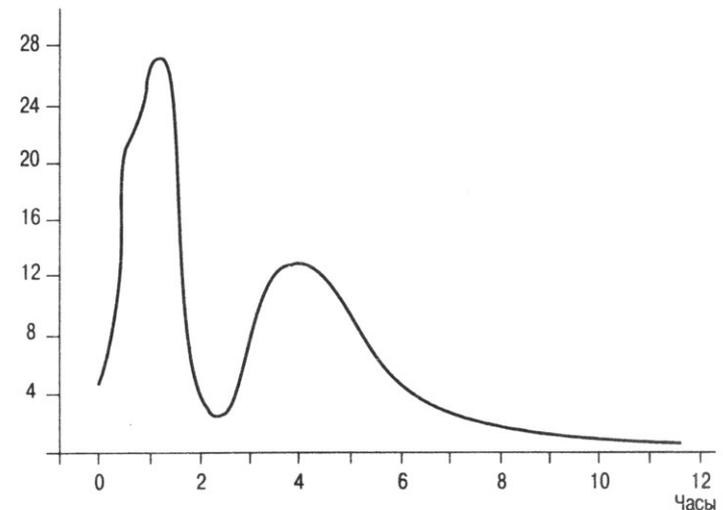


Рис. 7.3. Распределение индивидов по скорости ацелирования изониазида. По оси абсцисс — время после введения; по оси ординат — число лиц.

# Парадоксальная реакция

- Злокачественная гипертермия –  $t$  44С, тахикардия, гипоксия.
- Провоцирующие факторы – некоторые ингаляционные анестетики (фторотан, этиловый эфир, метоксифлуран), некоторые мышечные релаксанты - 60% смертность из-за остановки сердца при наркозе.
- Причина – мутации в генах кальциевых каналов (MHS1 – MHS6).

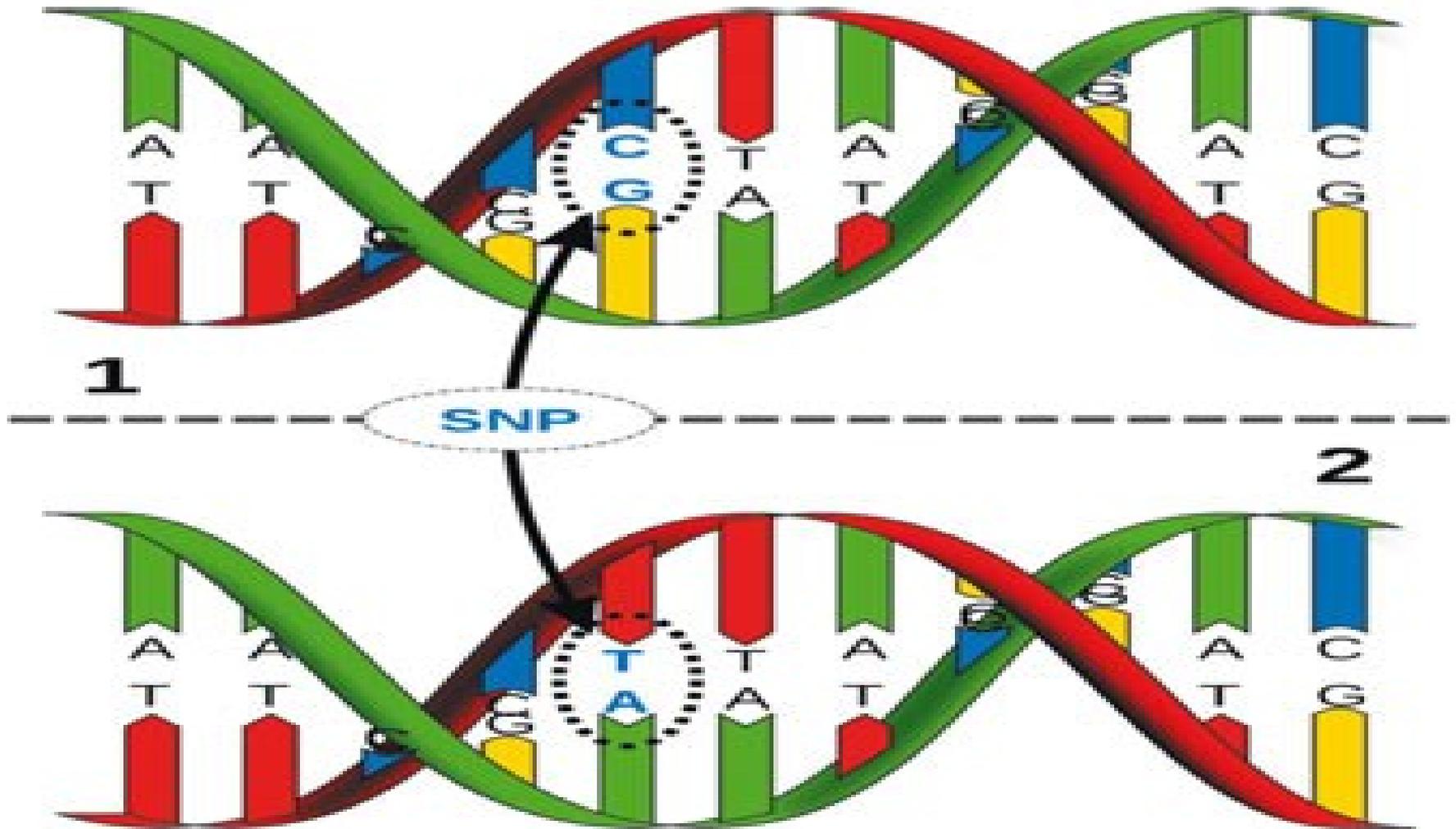
# Фармакогенетика

- 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).

# Немного теории.....

- Около 90% генетических вариаций возможно в результате появления так называемых **однонуклеотидных полиморфизмов**. Если несколько полиморфизмов происходят в одном и том же гене, то результирующий генотип называется "гаплотип" .
- Однонуклеотидный полиморфизм (англ. **Single nucleotide polymorphism — SNP**)— отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид (А, Т, G или С) в геноме (или в другой сравниваемой последовательности) представителей одного вида или между гомологичными участками гомологичных хромосом индивида.
- Частота встречаемости составляет 1 SNP на 100—300 базовых пар или "букв" генома человека.

# Однонуклеотидный полиморфизм (SNP)



# Номенклатура полиморфизмов – существует несколько вариантов

- Используется численное значение локуса гена, в котором произошел полиморфизм. Буква до числового значения базовой пары означает наиболее часто встречающийся нуклеотид в популяции, буква после — нуклеотид, найденный в мутантном аллеле.
- A118G— полиморфизм гена ц-опиоидного рецептора расшифровывается как замена аденина в 118-й базовой паре гуанином. Иначе этот же полиморфизм может быть записан как 118 A/G или 118 A > G.

- включает нумерацию различных аллелей.
- Например, CYP2D6\*5-аллель, пятый идентифицированный вариант фермента 2D6 в системе цитохрома P-450.

Пример ЦНИЛ, ИНВИТРО  
г.Красноярск:

CYP2C9\*2 (C>T)

# Мутации рецепторов - примеры

- Синдром злокачественной гипертермии, вызываемый ингаляционными анестетиками, является гиперметаболическим расстройством скелетных мышц, которое часто связано с повышением температуры тела до 43,3°C и выше.
- Приблизительно 1 из 15 000 детей и 1 из 50 000 взрослых подвержены этому синдрому.
- Выявлена четкая связь между мутациями в гене рианодиновых рецепторов (RYR1) и синдромом злокачественной гипертермии.
- Отсутствие эффекта сальбутамола в связи с мутацией  $\beta_2$  – адренорецептора.

# ПРИМЕРЫ

# Антикоагулянты: варфарин

- 1948 г., Link, из силоса клевера выделил средство для борьбы с крысами
- Снижает риск инсульта при ФП на 64% (это очень много)!
- $MHO = (ПТВ \text{ пациента} / ПТВ \text{ донора}) * \text{мин}$

# МНО - интерпретация

Значение МНО	интерпретация
> 3	↑ риск геморрагического инсульта
2,5 – 3,5	Для некоторых видов клапанов сердца
2- 3	В этом диапазоне пациент должен находиться не менее 70% времени, только в этом случае варфарин обеспечивает профилактику. Т.е. из 10 измерений МНО в 7 случаях должно быть 2-3.
Резистентность к варфарину	МНО не меняется на дозе 10 мг (в США – 15 мг)
На МНО=2-3 бывают кровотечения в «слабом» месте: Гематурия – нефролитиаз; ЖКТ кровотечения – опухоли, полипы	

# ФГ тестирование для персонализации дозирования варфарина

## Гены-кандидаты:

- CYP2C9 (фермент биотрансформации варфарина в печени),
- VKORC1 - «витамин К – редуктаза»

Ген VKORC1 кодирует субъединицу 1 витамин К – эпоксид-редуктазного комплекса (vitamin K epoxide reductase complex, subunit 1) – трансмембранного белка, основного фермента, активирующего витамин К.

- Витамин К поступает в организм человека в неактивной форме, с помощью данного белка происходит его активация, которая необходима для модификации белков свертывающей и противосвертывающей системы крови. Дефицит активированного витамина К может приводить к кровотечениям, особенно на фоне приема варфарина, который ингибирует фермент VKORC, связываясь с ним и блокируя его работу.
- Одной из причин дефицита активированного витамина К и замедленного свертывания крови является изменение в гене VKORC1, приводящее к снижению синтеза фермента.

# ФГ тестирование для персонализации дозирования варфарина

- Полиморфизмы в этих генах ассоциированы с низкими подобранными дозами варфарина, развитием кровотечений и эпизодов чрезмерной гипокоагуляции
- Алгоритм персонализации: на основе калькулятора на сайте [www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org) (англ) , [www.warfarindosing.ru](http://www.warfarindosing.ru) (рус.) при одновременном носительстве аллельного варианта CYP2C9\*3 и A по VKORC1 у пациентов с неклапанной фибрилляцией рекомендуется выбирать «новые» антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан)
- Применение фармакогенетического тестирования сокращает время подбора дозы, может увеличить время нахождения пациента в терапевтическом значении МНО, снизить риск кровотечений
- Фармакогенетическое тестирование особенно показано пациентам с высоким риском кровотечений (3 балла и более по шкале HAS-BLED)
- ФГ ускоряет период титрования доз варфарина → сокращает время применения НМГ → сокращает к/д → сокращает затраты

**Начальная доза варфарина (мг/сутки) =**  $\exp(0.385 - 0.0083 \times \text{возраст (годы)} + 0.498 \times \text{ППТ} - 0.208 \times \text{CYP2C9}^*2 - 0.350 \times \text{CYP2C9}^*3 - 0.341 \times \text{(амиодарон)} + 0.378 \times \text{целевое МНО} - 0.125 \times \text{(статины)} - 0.113 \times \text{(раса)} - 0.075 \times \text{(женский пол)})$

**WARFARIN DOSING** www.WarfarinDosing.org

[> Warfarin Dosing](#)  
[> Outcomes](#)  
[> Hemorrhage Risk](#)  
[> Patient Education](#)  
[> Contact Us](#)  
[> References](#)  
[> Glossary](#)  
[> About Us](#)

User:  
Patient:  
Version 17.4  
Build : June 29, 2009

**Required Patient Information**

Age:  Sex:  Ethnicity:   
Race:   
Weight:  lbs or  kgs  
Height: ( feet and  inches) or ( cms)  
Smokes:  Liver Disease:   
Indication:   
Baseline INR:  Target INR:   Randomize & Blind  
Amiodarone/Cordarone® Dose:  mg/day  
Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor:   
Any azole (eg. Fluconazole):   
Sulfamethoxazole/Septtra/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim:

**Genetic Information**

[VKORC1-1639/3673:](#)  Not available/pending  
[CYP4F2 V433M:](#)  Not available/pending  
[GGCX rs11676382:](#)  Not available/pending  
[CYP2C9\\*2:](#)  Not available/pending  
[CYP2C9\\*3:](#)  Not available/pending  
[CYP2C9\\*5:](#)  Not available/pending  
[CYP2C9\\*6:](#)  Not available/pending

[Accept Terms of Use](#)

**> ESTIMATE WARFARIN DOSE** **Gage (2011)**



Всероссийское научное общество кардиологов



Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции

ПРОЕКТ

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ  
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ.  
Рекомендации ВНОК и ВНОА,  
2011 г.**

**Принят ВНОК в октябре  
2012**

Таблица 10. Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED

Буква*	Клиническая характеристика <sup>а</sup>	Число баллов
H	Артериальная гипертония	1
A	Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу)	1 или 2
S	Инсульт	1
B	Кровотечение	1
L	Лабильное МНО	1
E	Возраст >65 лет	1
D	Прием некоторых лекарств или алкоголя (по 1 баллу)	1 или 2
		Максимум 9 баллов

Примечание

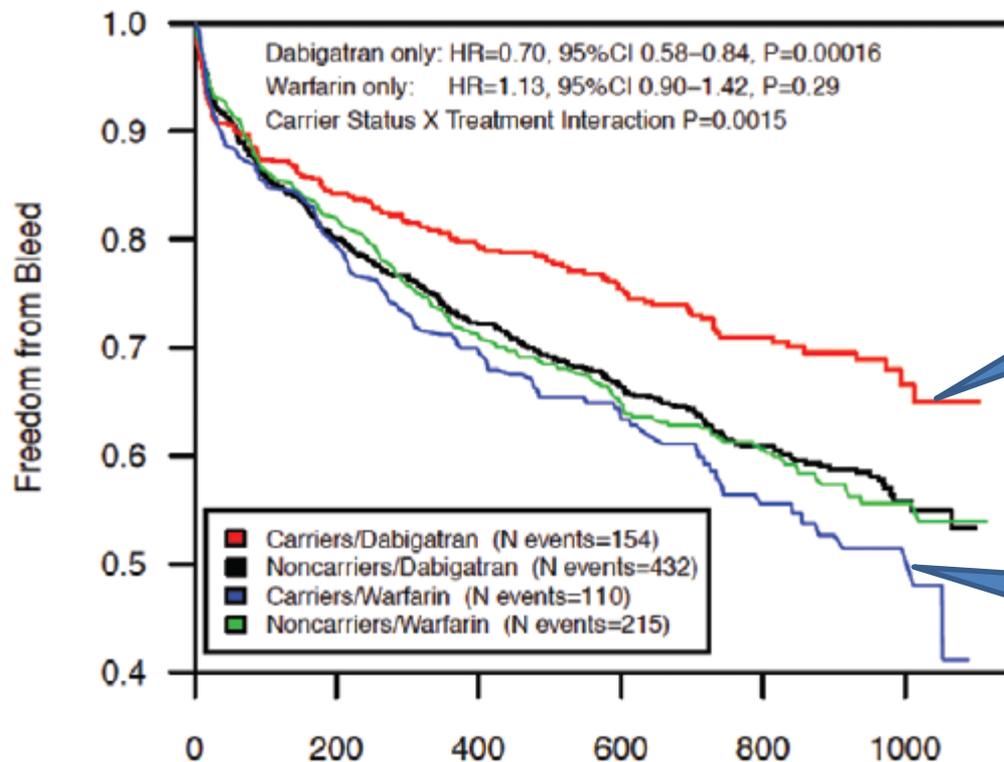
Выбор – варфарин	Выбор - НОАК
Стабильное и хорошо контролируемое МНО	<u>Предшествующий прием варфарина с плохим контролем МНО</u>
КК < 30 мл/мин	Нормальная почечная функция или средние ее нарушения
Низкая стоимость лекарства является для пациента критической	Стоимость не является определяющим фактором для пациента
Хороший комплаенс	Отсутствие возможности рутинного мониторинга МНО
ЖК-кровотечение в анамнезе	Необходимость в быстром начале действия
	Скрытые множественные аллели CYP2C9 и VCORC1, изменяющие чувствительность к варфарину
Сопутствующая терапия ингибиторами или индукторами CYP3A4 и P-gp	Предпочтения пациента

## Genetic Determinants of Dabigatran Plasma Levels and Their Relation to Bleeding

Guillaume Paré, Niclas Eriksson, Thorsten Lehr, Stuart Connolly, John Eikelboom, Michael D. Ezekowitz, Tomas Axelsson, Sebastian Haertter, Jonas Oldgren, Paul Reilly, Agneta Siegbahn, Ann-Christine Syvanen, Claes Wadelius, Mia Wadelius, Heike Zimdahl-Gelling, Salim Yusuf and Lars Wallentin

*Circulation.* 2013;127:1404-1412

**Freedom from Bleed  
According to rs2244613 Carrier Status**

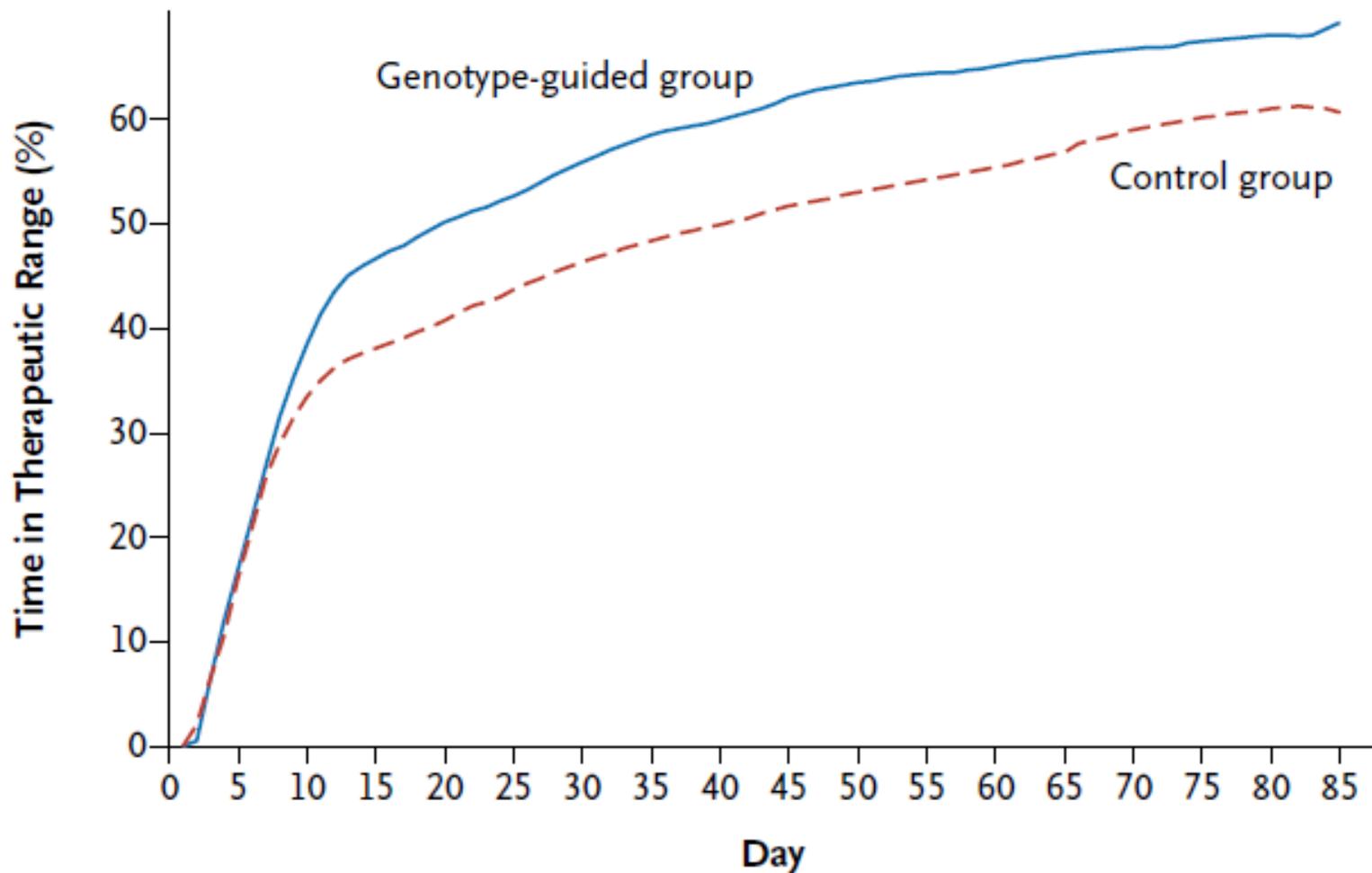


Кровотечения у носителей полиморфного маркера гена CES1 на дабигатране

Кровотечения у носителей полиморфного маркера гена CES1 на варфарине

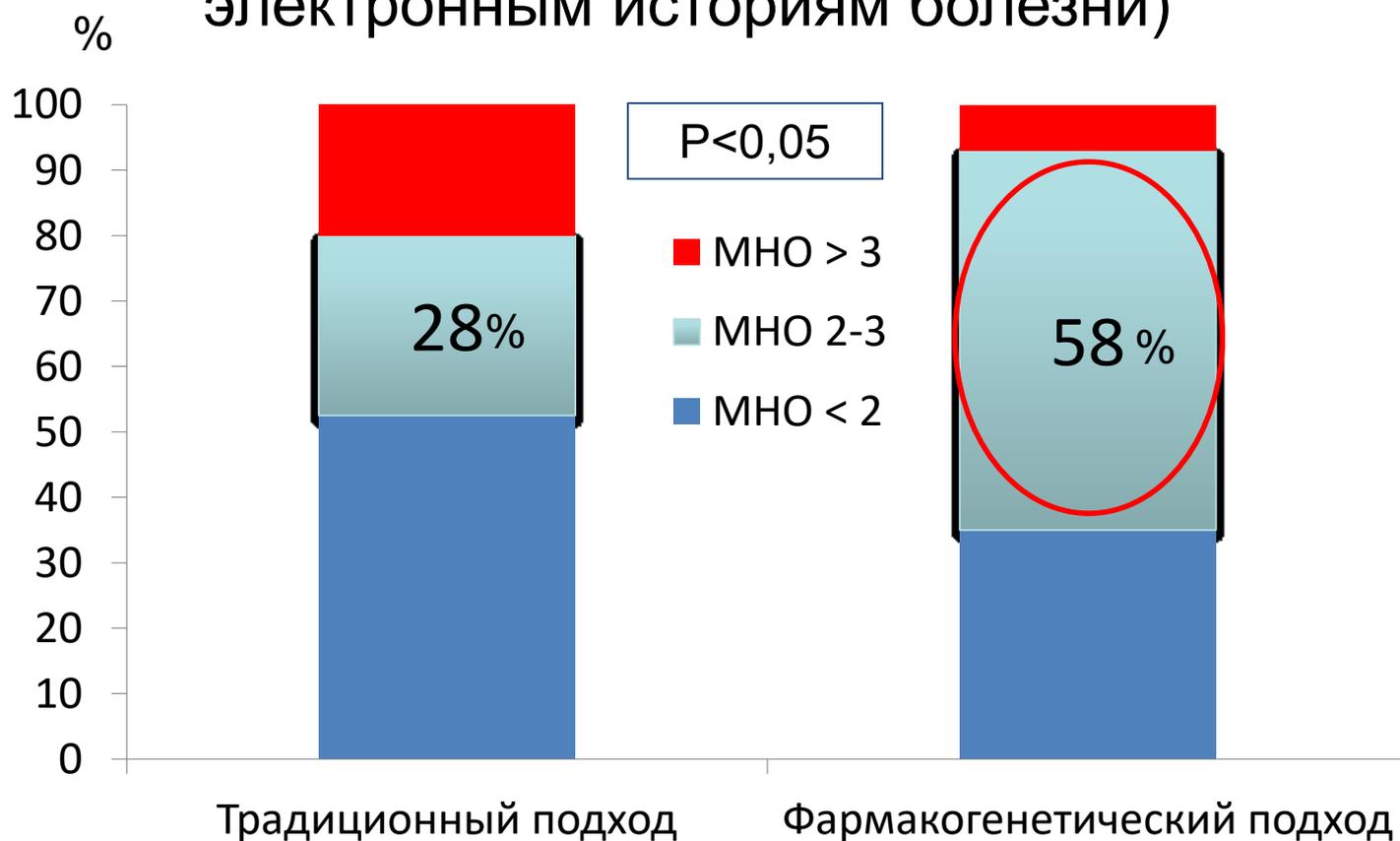
# A Randomized Trial of Genotype-Guided Dosing of Warfarin

Munir Pirmohamed, Ph.D., F.R.C.P., Girvan Burnside, Ph.D., Niclas Eriksson, Ph.D.,



# Доля пациентов стационаре, выписанных с различными значениями МНО

(активное участие врача клинического фармаколога-мониторирование динамики МНО и изменения дозы по электронным историям болезни)



# Антиагреганты

# Проблемы при применении клопидогрела:

**Резистентность к терапии (тромбозы)**

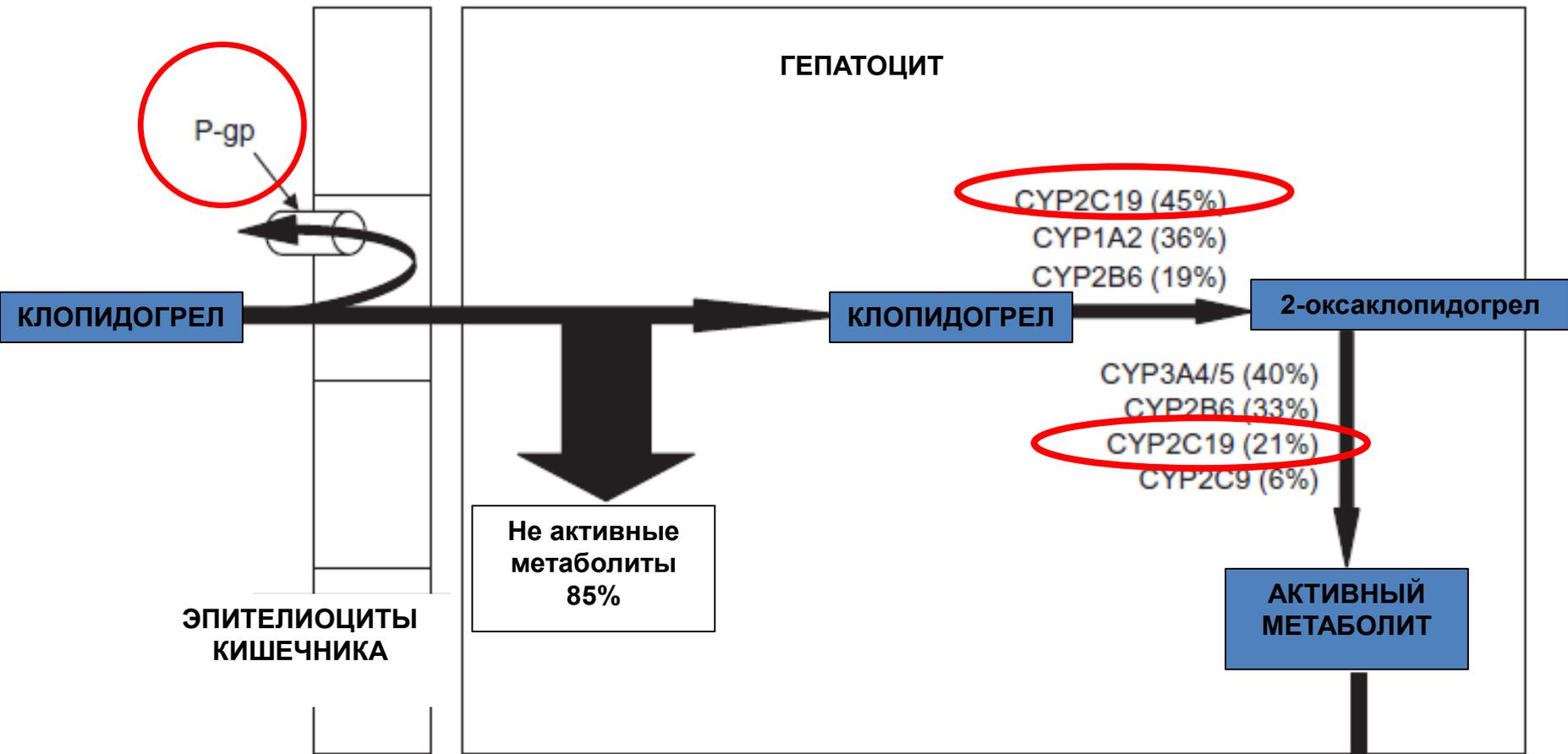
**- 4-34%**

[Fukuoka T et al. 2011].

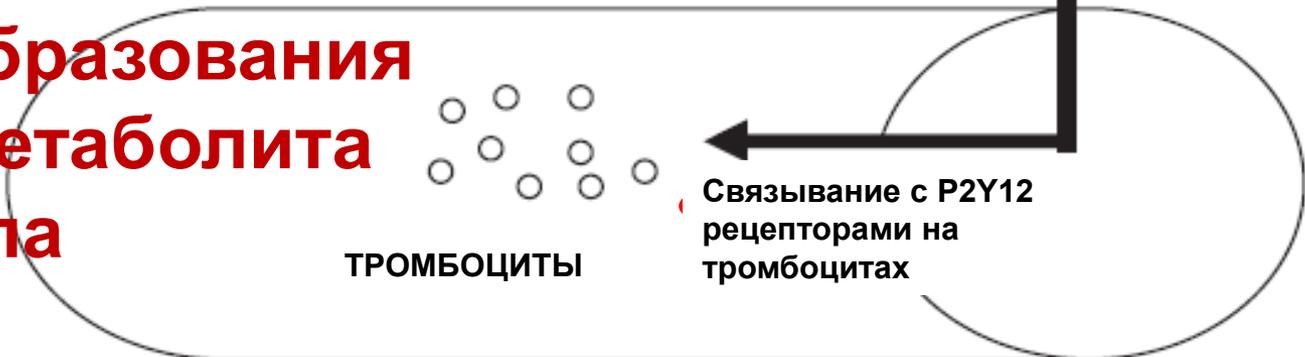
**Частота кровотечений - 9,1%, опасных**

**- 1,4%**

[Jorgensen PW et al 2011]



# Механизм образования активного метаболита клопидогрела



# Генетическая основа резистентности к клопидогрелу

**CYP2C19\*2**

**CYP2C19\*3**

«МЕДЛЕННЫЕ» АЛЛЕЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ

**СНИЖЕНИЕ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТА  
CYP2C19**

**Уменьшение образования  
активного метаболита**

**Снижение антиагрегатного  
действия клопидогрела**

**ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ**

# Основные аллельные варианты гена CYP2C19 и их клиническое значение:





# Частота *CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*17* в различных этнических группах:

Немцы:  
\*2 – 15,1%  
\*17 – 20,1%

Русские:  
\*2 – 14,5%  
\*17 – 21,2%

Итальянцы  
\*2 – 17,7%  
\*17 – 19,3%

Китайцы:  
\*2 – 41,2%  
\*17 – 0,04%

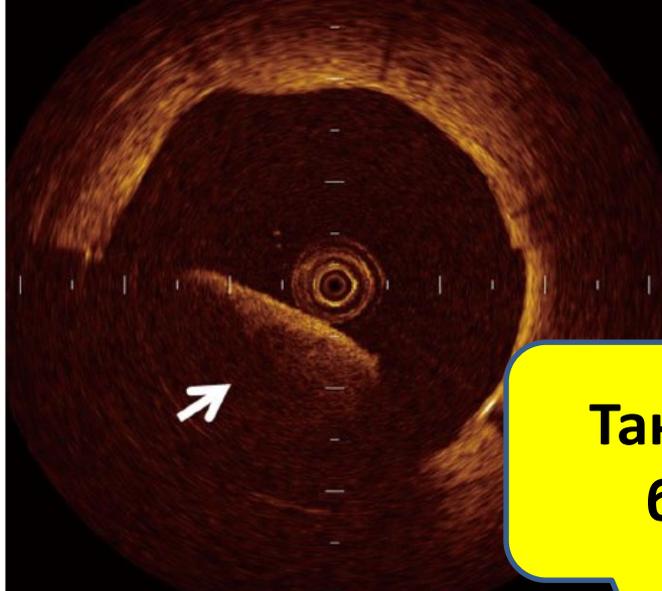
Бразильцы  
\*2 – 16,1%  
\*17 – 19,2%

Эфиопы:  
\*2 – 18,3%  
\*17 – 13,2%



## Impact of Cytochrome P450 2C19\*2 Polymorphism on Intra-Stent Thrombus After Drug-Eluting Stent Implantation in Japanese Patients Receiving Clopidogrel

Takahiro Sawada, MD; Toshiro Shinke, MD; Junya Shite, MD; Tomoyuki Honjo, MD; Yoko Haraguchi, MD; Ryo Nishio, MD; Masakazu Shinohara, MD; Ryuji Toh, MD; Tatsuhiro Ishida, MD; Hiroyuki Kawamori, MD; Amane Kozuki, MD; Takumi Inoue, MD; Hirotoshi Hariki, MD; Ken-ichi Hirata, MD



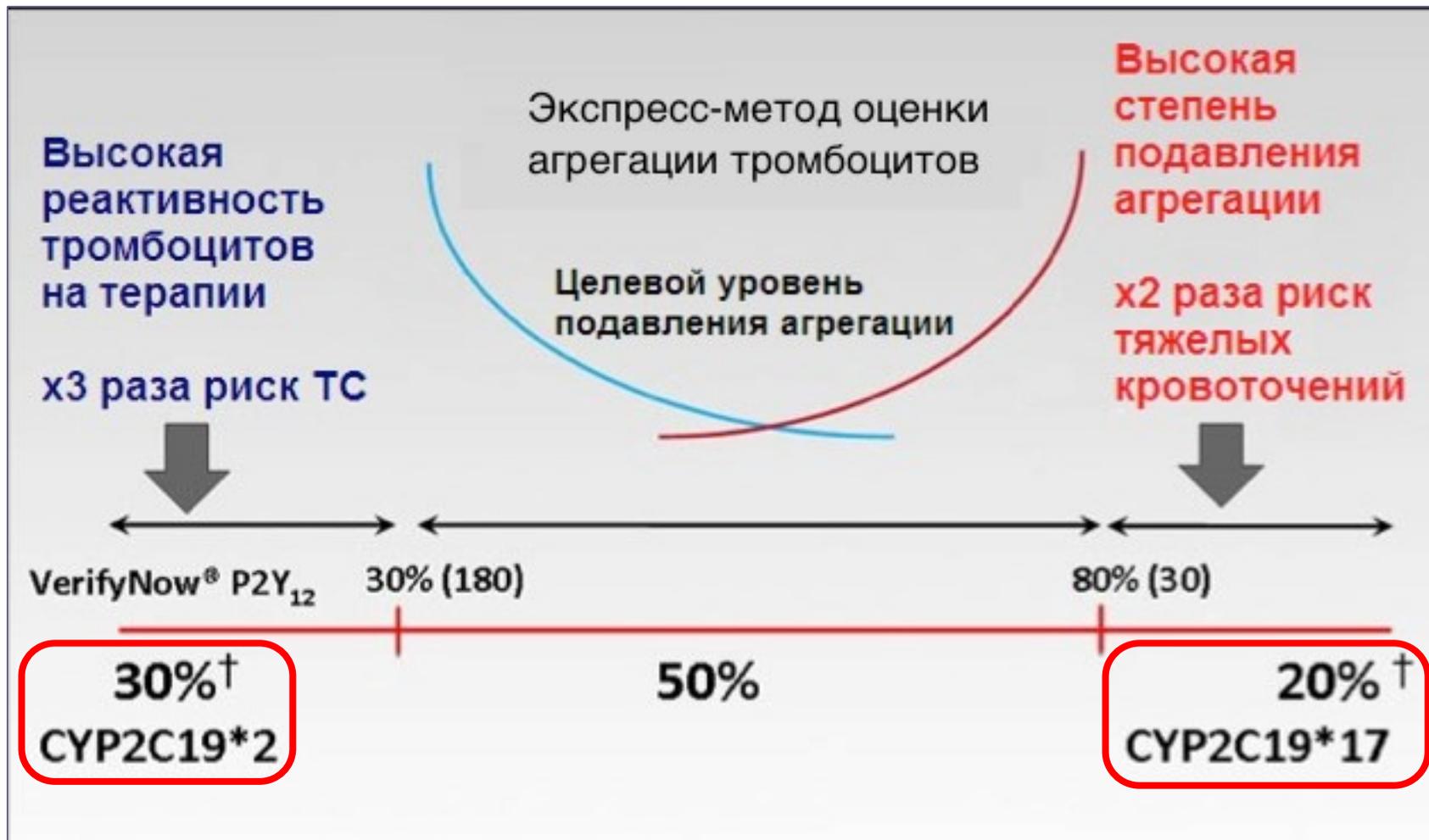
**Таких пациентов более 30%!!!**

**Table 3. Optical Coherence Tomography Data**

	Non-carriers (n=58)	*2 carriers (n=42)	P value
Mean number of struts (n)	183.7±116.1	182.7±100.5	0.97
Frequency of malapposed stent struts (%)	2.5±3.2	1.8±2.5	0.27
Mean number of malapposed stent struts (n)	4.4±4.7	3.0±3.7	0.17
Frequency of uncovered stent struts (%)	7.0±7.5	6.2±7.2	0.63
Mean number of uncovered stent struts (n)	12.8±12.4	10.9±10.8	0.49
Minimum stent diameter (mm)	2.80±0.55	2.66±0.70	0.30
Mean stent eccentricity index	0.89±0.10	0.91±0.16	0.76
Mean neointimal thickness (mm)	0.12±0.10	0.15±0.18	0.36
Mean neointimal unevenness score	1.85±0.47	1.78±0.46	0.53
Mean stent area (mm <sup>2</sup> )	6.70±2.4	6.59±2.59	0.78
Minimum stent area (mm <sup>2</sup> )	5.22±2.08	5.06±2.14	0.73
Presence of intra-stent thrombus (n)	9 (15.5)	22 (52.3)	0.0002

Data are presented as mean±SD or n (%).

# Только у 50% больных подавление агрегации в терапевтическом диапазоне: роль полиморфизма CYP2C19



# Показания для фармакогенетического тестирования по CYP2C19 для прогнозирования резистентности к клопидогрелу: официальная позиция профессиональных ассоциаций

- Фармакогенетическое тестирование по CYP2C19 **нецелесообразно для всех** пациентов, получающих клопидогрел (АНА 2011: класс III, уровень доказательности C).
  
- Ситуации, при которых **желательно** проводить фармакогенетическое тестирование по CYP2C19 (АНА 2011: класс IIb, уровень доказательности C. ESC 2011: класс IIb, уровень B)
  - вмешательства на незащищенном стволе ЛКА (АНА 2011),
  - бифуркационный стеноз ствола ЛКА (АНА 2011),
  - стеноз единственной проходимой коронарной артерии (АНА 2011),
  - повторные ЧКВ (АНА 2011),
  - тромбоз стента в анамнезе (СРІС 2011),
  - клинические факторы высокого риска (ОКС, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность) (СРІС 2011).

# Изучаются другие альтернативные тактики у пациентов-носителей CYP2C19\*2, CYP2C19\*3

- Увеличение дозы клопидогрела до 150-300 мг /сутки (поддерживающая)  
ONLINE FIRST  
Dosing Clopidogrel Based on CYP2C19 Genotype and the Effect on Platelet Reactivity in Patients With Stable Cardiovascular Disease
- Тиклопидин Genotyping, Clopidogrel Metabolism, and the Search for the Therapeutic Window of Thienopyridines  
Steven R. Steinhubl  
Circulation 2010;121:481-483; originally published online Jan 18, 2010;
- «Тройная» антиагрегантная терапия (АСК + клопидогрел + цилостазол)
- Добавление к клопидогрелу омега3-полиненасыщенных кислот (Омакор) в дозе 1000 мг/сутки

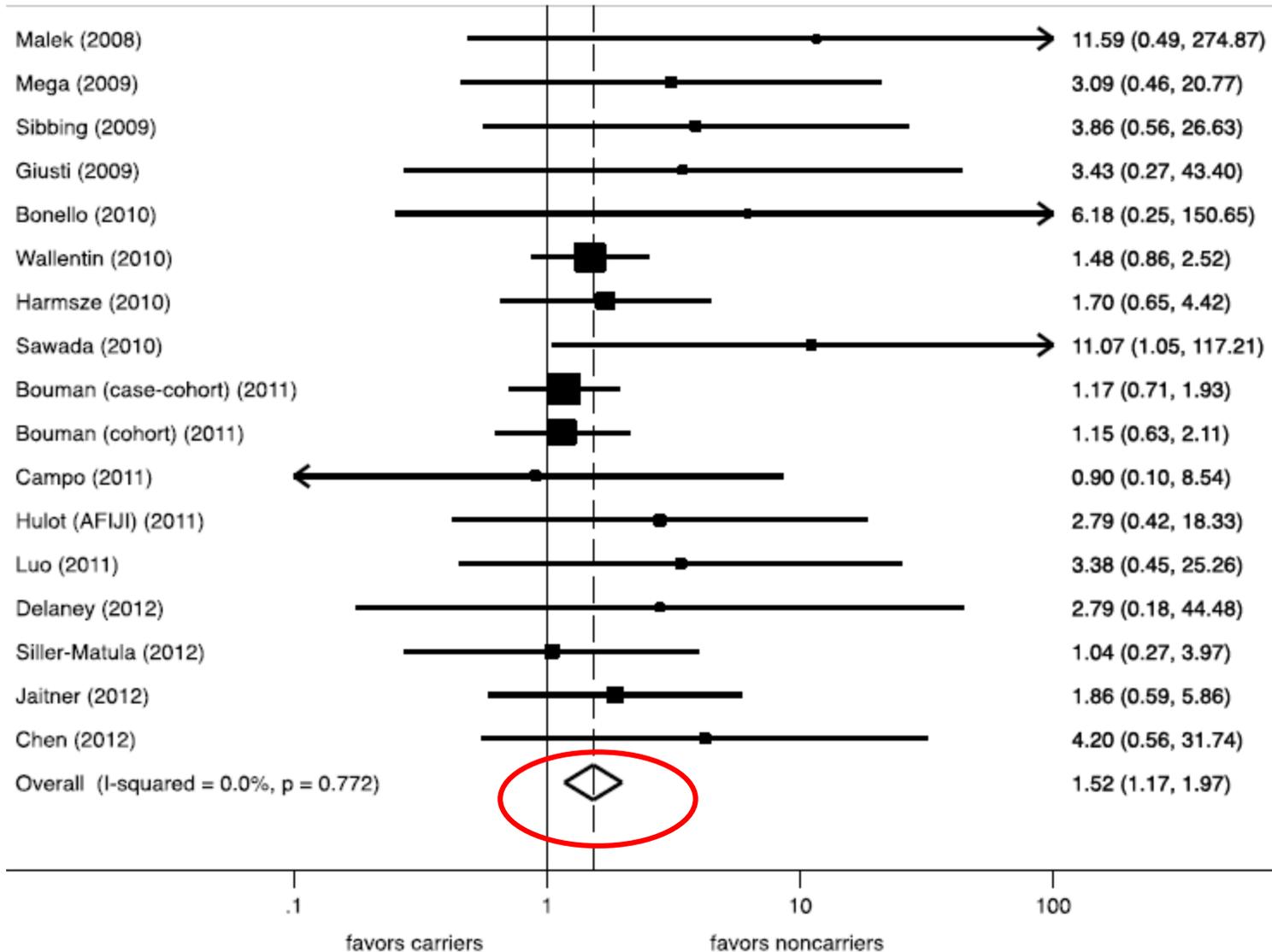
- Тиклопидин + Гинкго (ТИА, ИИ)

[Gajos G](#) [Zalewski J](#) [Nessler J](#) [Zmudka K](#) [Undas A](#) [Piwowarska W](#) Polyunsaturated omega-3 fatty acids improve responsiveness to clopidogrel after percutaneous coronary intervention in patients with cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism. [Kardiol Pol.](#) 2012;70(5):439-45.

# ФГ тестирование для персонализации выбора антиагрегантов при ОКС и / или после стентирования коронарных сосудов

- Гены-кандидаты: **CYP2C19** (фермент биотрансформации клопидогрела - переводит его в печени в активный метаболит)
- Полиморфизмы в этих генах ассоциированы с резистентностью при применении клопидогрела: отсутствие антиагрегантного действия и профилактизирующего действия в плане снижения риска тромботических осложнений
- Алгоритм персонализации: при ОКС и /или после стентирования коронарных сосудов при носительстве (как гетерозиготном так и гомозиготном) аллелей CYP2C19\*2 или CYP2C19\*3, в составе двойной антиагрегантной терапии следует выбрать **не клопидогрел, а тикагрелор**
- Применение фармакогенетического тестирования может снижать риск тромбозов стентов и других тромботических осложнений
- Фармакогенетическое тестирование особенно показано пациентам с высоким риском тромбоза стентов

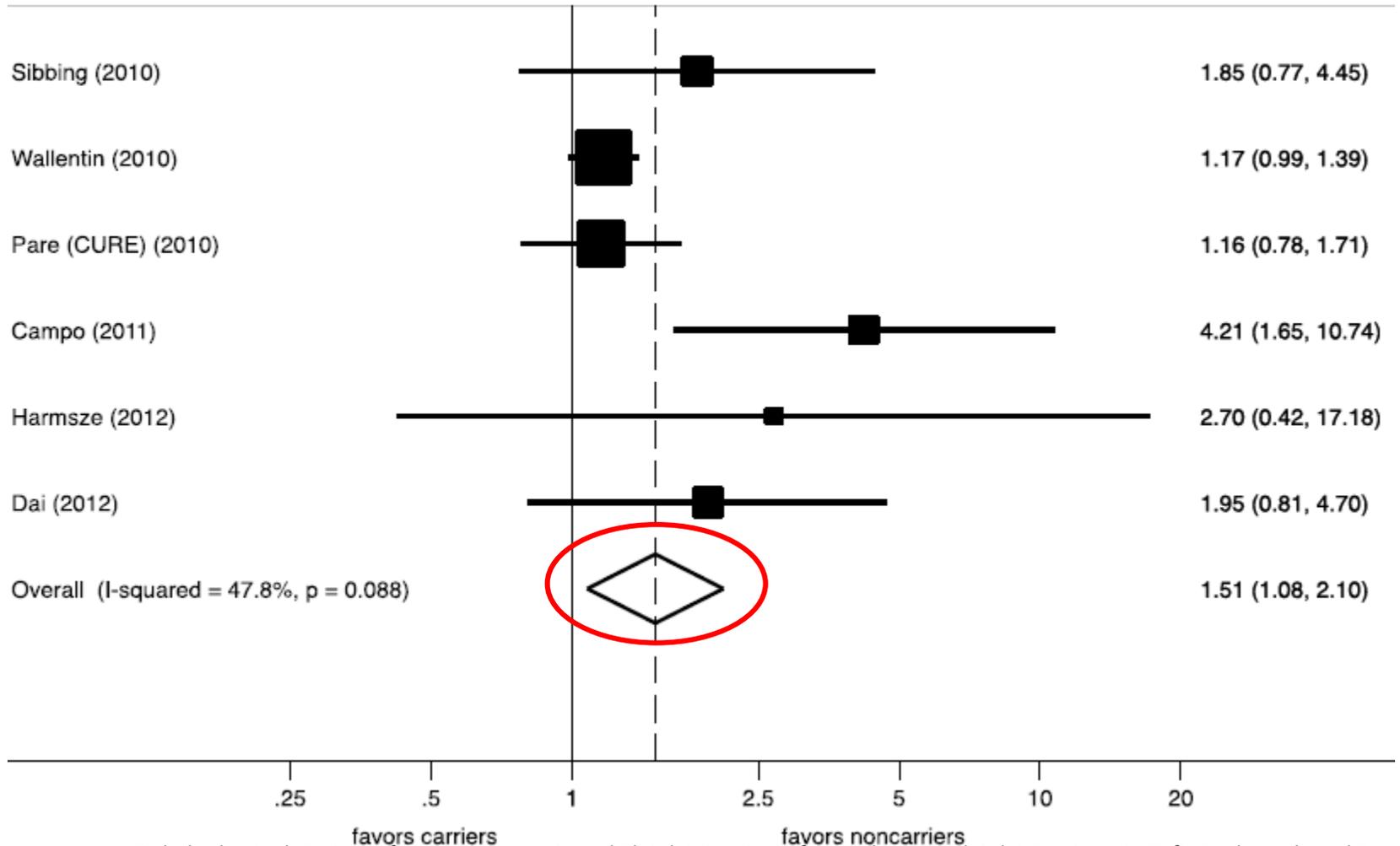
# Тромбоз стента у носителей «медленных» аллелей и не носителей: RR (95% CI)

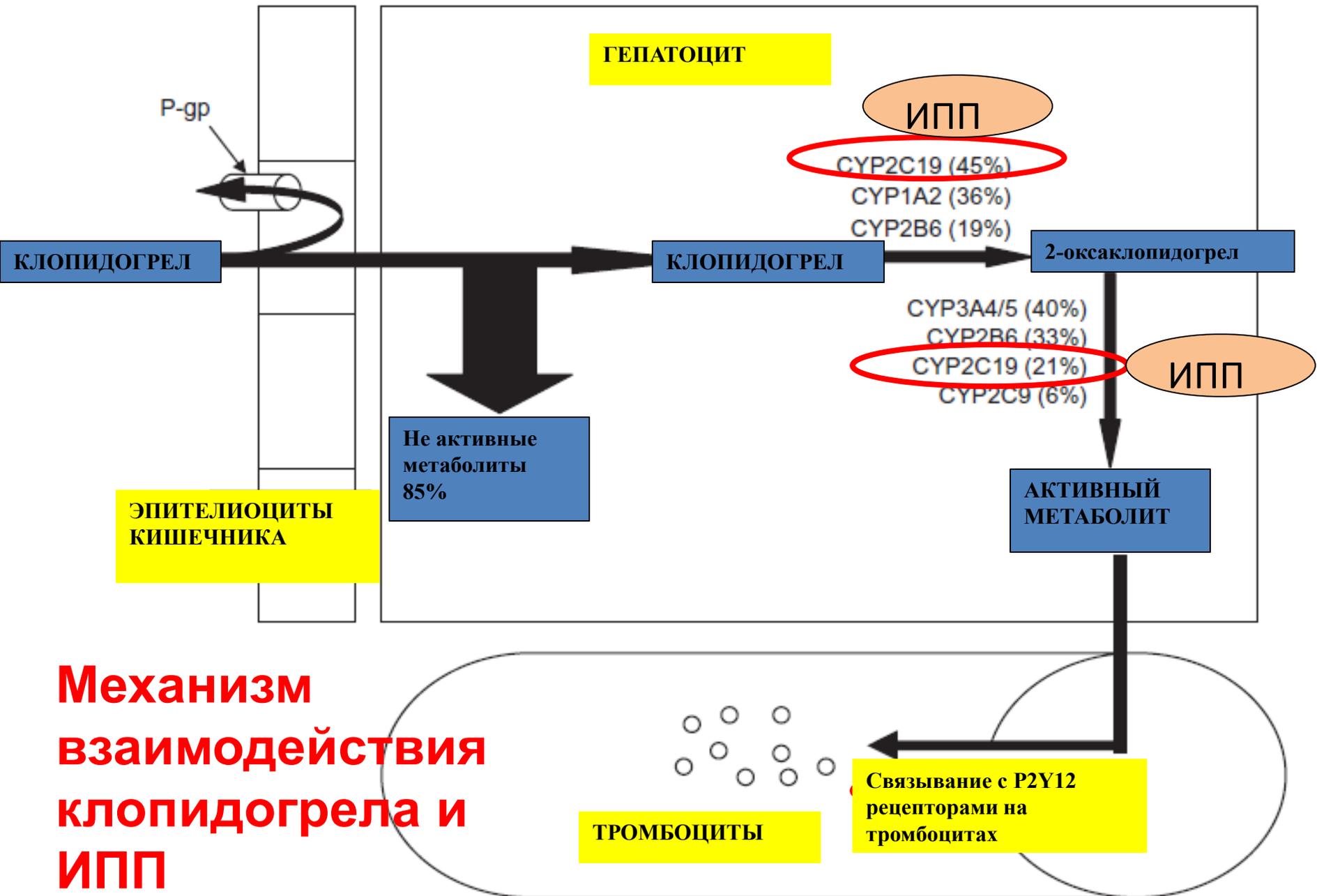


# Частота кровотечений носителей «быстрых» аллелей и не носителей:

ID

RR (95% CI)





## ИНСТРУКЦИЯ

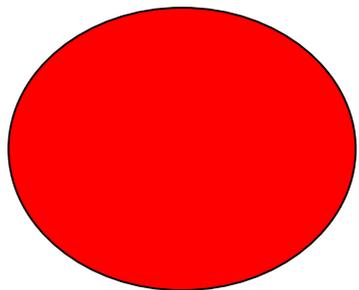
по медицинскому применению препарата

Плавикс®

Клопидогрел –  
пролекарство!!

### *Другая комбинированная терапия*

Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи изофермента CYP2C19, использование препаратов ингибирующих эту систему может привести к снижению концентрации активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия не установлено. Следует избегать одновременного применения с клопидогрелом сильных или умеренных ингибиторов CYP2C19 (например, **омепразола**) (см. «Фармакокинетика», «Фармакогенетика», «Особые указания»). Если ингибиторы протонного насоса должны приниматься одновременно с клопидогрелом, следует использовать ингибитор протонного насоса с наименьшей активностью ингибирования изофермента CYP2C19, такой как **пантопразол**.



# Клопидогрел + омепразол / эзомепразол

**взаимодействия:** фармакокинетическое на уровне биотрансформации- омепразол / эзомепразол угнетает образование активного метаболита клопидогрела за счет конкуренции за CYP2C19

- **Клинические последствия взаимодействия:** угнетение антиагрегантного эффекта, повышение риска повторных сердечно-сосудистых событий
- **Действия врача:** не следует вместе с клопидогрелом назначать омепразол / эзомепразол. При высоком риске кровотечений, следует выбрать пантопразол.

# СТАТИНЫ

# Статины

- Ингибируют фермент 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А-редуктазу
- Ингибирует внутриклеточный синтез холестерина
- Увеличение синтеза рецепторов к липпротеидам низкой плотности
- Увеличение поглощения печенью ЛПНП
- Снижение синтеза ЛПОНП
- Снижение концентрации ЛПНП и ТГ в крови

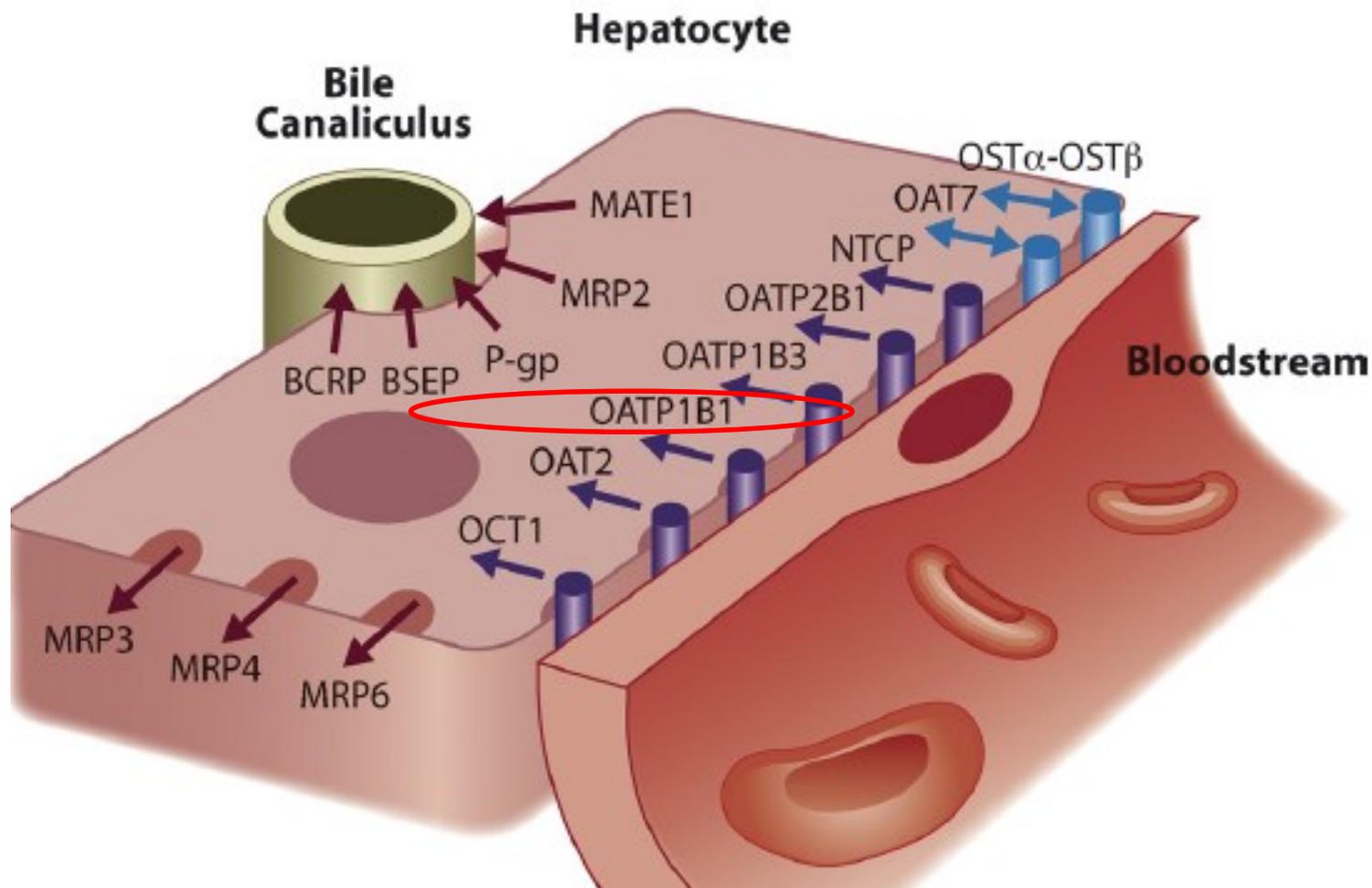
# Плейотропные эффекты статинов

- - улучшение эндотелиальной функции;
- - снижение клеточной адгезии;
- - противовоспалительное действие;
- - ингибирование пролиферации и миграции гладкомышечных клеток;
- - стабилизация атеросклеротической бляшки;
- - снижение агрегации тромбоцитов;
- - улучшение состояния фибринолитической системы;
- - влияние на другие органы и системы

# Статин-индуцированные поражения мускулатуры: терминология

- **Миопатия** – любые мышечные симптомы или мышечная патология
- **Миалгии** – миопатия без повышения КФК
- **Миозит** – миопатия с повышением КФК
- **Рамбомиолиз** – миопатия с повышением КФК более чем в 10 раз и явлениями почечной недостаточности

# SLCO1B1 (OATP1B1): ключевой транспортер статинов



0031-6997/11/6301-157-181\$20.00

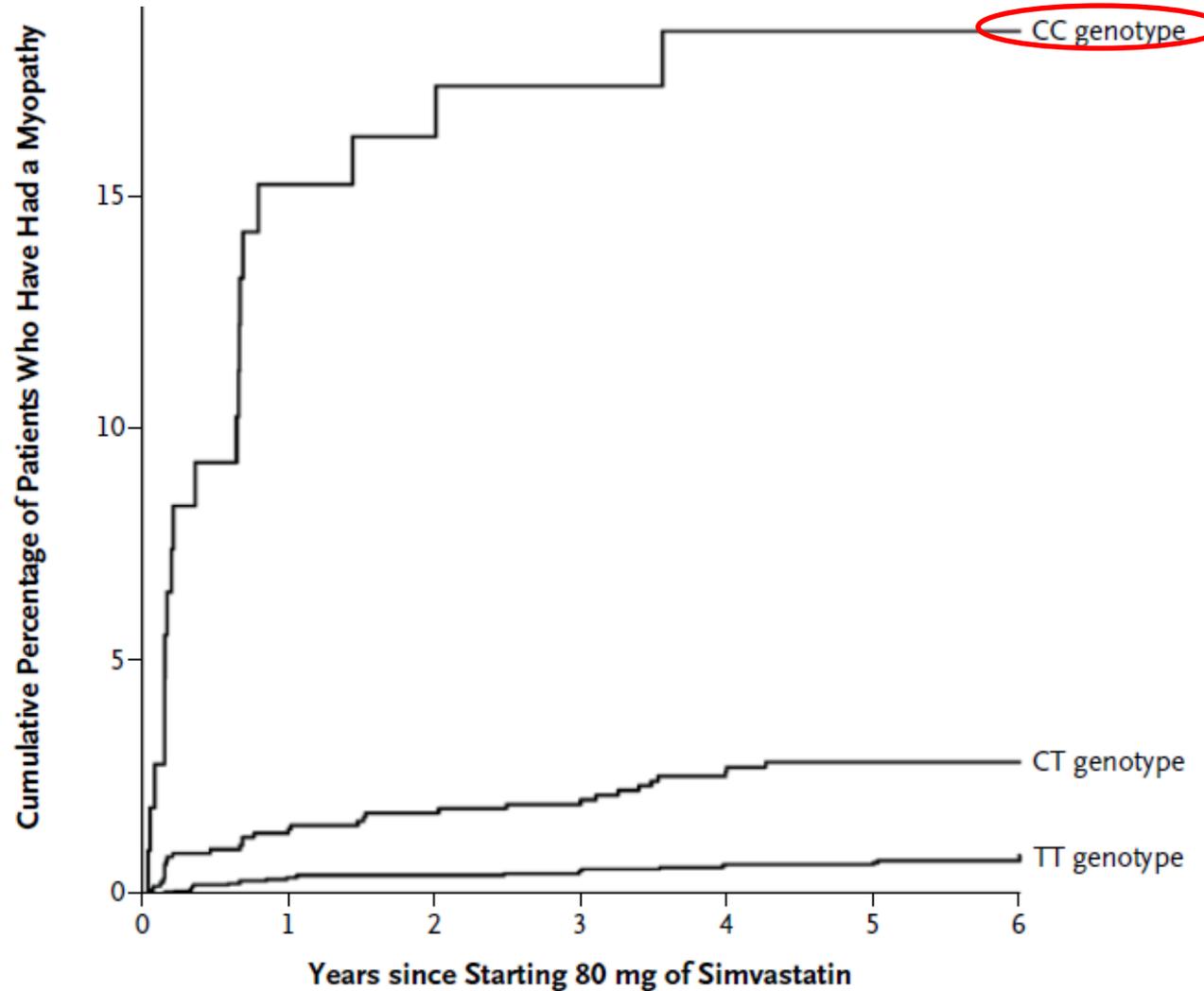
PHARMACOLOGICAL REVIEWS

Copyright © 2011 by The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics

*Pharmacol Rev* 63:157-181, 2011

SLC1B1 Variants and Statin-Induced Myopathy —  
A Genomewide Study

The SEARCH Collaborative Group\*



For reprint orders, please contact: reprints@futuremedicine.com

Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics

- Для подтверждения наличия генетической предрасположенности к развитию статин-индуцированной миопатии
- Для установления максимальной безопасной дозы статинов у пациентов с высоким риском статин-индуцированной миопатии

## Показания для фармакогенетического тестирования по *SLCO1B1*

### Box 9. *SLCO1B1* and statin myopathy.

#### **Indication**

- To confirm after a statin myopathy episode its genetic origin
- In high-risk patients to define the maximum dose of statin not to be exceeded

#### **Regulatory status of the PG test**

- EMA
  - None
- US FDA
  - None

#### **Material**

- Blood or saliva sample

#### **SNPs or mutations to be detected**

- *SLCO1B1* c.521T>C allele Val174Ala (rs4149056)

#### **Interpretation of the results**

- Maximal statin dose determined according to *SLCO1B1*\*5 genotype adapted from [41]
- Statins will be started according to recommendations at the lowest dose and progressively increased according to low density lipoprotein cholesterol levels achieved
- *SLCO1B1* pharmacogenetic testing does not obviate the monitoring of creatine kinase and transaminase blood levels

EMA: European Medicines Agency; PG: Pharmacogenetic/pharmacogenomic.

# ФГ тестирование для персонализации применения статинов

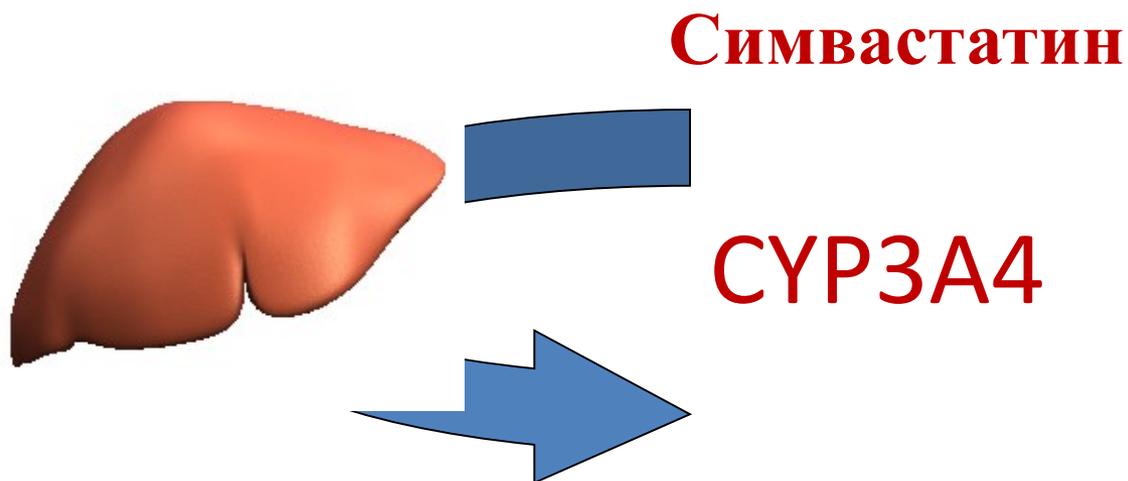
- Гены-кандидаты: SLCO1B1 (транспортер, захватывающий статины, особенно симвастатин, из крови в гепатоциты)
- Полиморфизмы в этом гене ассоциированы с развитием миопатии при применении статинов, особенно симвастатина, в высоких дозах
- Алгоритм персонализации: при выявлении генотипов СТ и ТТ по SLCO1B1 максимально допустимы дозы статинов должны быть низкими
- Применение фармакогенетического тестирования может снижать риск миопатии и рабдомиолиза
- *Фармакогенетическое тестирование особенно показано пациентам с высоким риском развития миопатии на фоне применения статинов (сопутствующий сахарный диабет, прием системных стероидов, гипотиреоз, заболевания печени).*

# Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования

- При выявлении гетерозиготного (генотип *c.521TC*) или гомозиготного (генотип *c.521CC*) носительства аллельного варианта ***SLCO1B1\*5*** (*c.521T>C*) максимальная доза статинов должна быть ниже по сравнению с носителями генотипа *c.521TT* («дикий» тип) :

	<i>c.521TT</i>	<i>c.521TC</i>	<i>c.521CC</i>
Симвастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	20 мг/сут
Аторвастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	20 мг/сут
Правастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	40 мг/сут
Розувастатин	40 мг/сут	20 мг/сут	20 мг/сут
Флувастатин	80 мг/сут	80 мг/сут	80 мг/сут

# Метаболизм симвастатина



Аторвастатин –

Метаболизируется преимущественно в печени под действием изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7 с образованием фармакологически активных метаболитов (орто- и парагидроксилированных производных, продуктов бета-окисления).

## Ингибиторы CYP3A4

### Повышение концентрации симвастатина - НПР

- Кетоконазол
- Итраконазол
- Флуконазол
- Циметидин
- Эритромицин
- Кларитромицин
- Сок грейпфрута

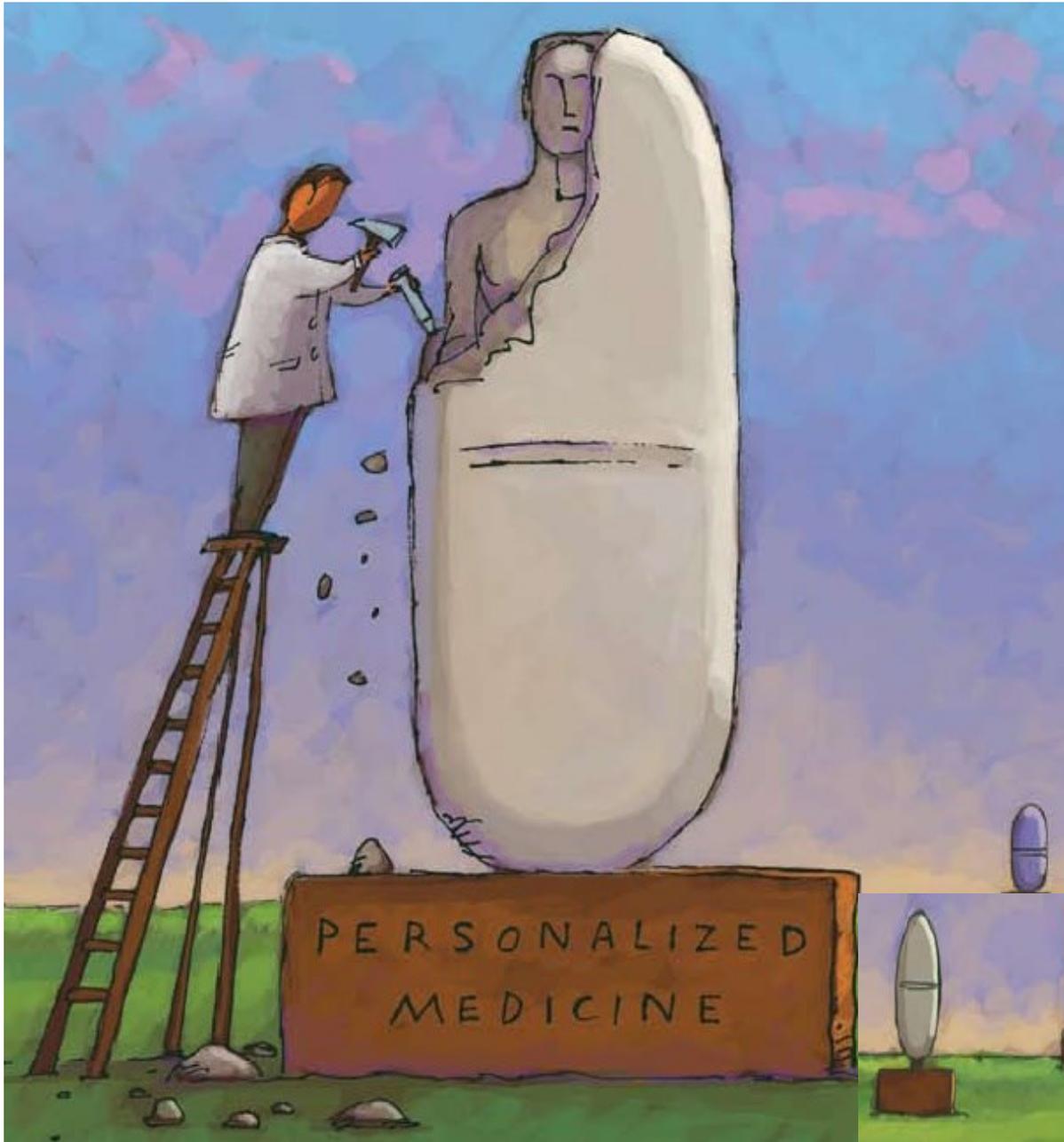
## Индукторы CYP3A4

### Снижение концентрации симвастатина – недостаточный эффект

- Карбамазепин
- Рифампицин
- Рифабутин
- Ритонавир
- Зверобой продырявленный

# Взгляд в будущее

- *С прогрессом технологии, вероятно, каждое генетическое подмножество популяции будет пролечено специфически полученным препаратом для обеспечения искомого эффекта.*
- *Потенциальный риск и этическая дилемма такого прогресса заключается в том, что препараты могут иметься в наличии только для более распространенных генетических подгрупп и индивидуумы, несущие редкие генетические варианты, будут игнорироваться.....*



*Спасибо  
за  
внимание !*