

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

© Кайдашев И.П., Шлыкова О.А., Измайлова О.В.

УДК [577.21+615]:616-071

ЭВОЛЮЦИОНИРОВАНИЕ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ЧАСТЬ I)

Кайдашев И.П., Шлыкова О.А., Измайлова О.В.

Высшее государственное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», НИИ Генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики, г.Полтава

Проблема генетичної варіації (поліморфізм генів) має безпосереднє відношення як до механізмів виникнення хвороб, так і до ефективності фармакоterapiї. Генетичний поліморфізм може по-різному відбиватися на ефективності лікарських препаратів за рахунок як модифікації їх метаболізму, всмоктування, екскреції, так і зміни структури і функції рецепторів, на які впливають ліки. Дисципліною, що вивчає генетично детерміновану відповідь на лікарську терапію на рівні одиничних генів, є фармакогенетика, на рівні цілого геному людини - фармакогеноміка. Досягнення в галузі молекулярної біології за останні десятиліття перетворили фармакогенетику зі складової частини дисципліни в самостійний розділ клінічної фармакології, і в даний час фармакогенетика є дисципліною в області прикладних біомедичних досліджень, що найбільш активно розвивається. Взаємодіє між природою лікувального препарату і генотипом хворого, що виявляють особливості реакції організму пацієнтів з різними генотипами, все частіше враховуються в різних схемах лікування захворювань. Кінцева мета фармакогенетики - озброїти лікарів знаннями і методами, які дозволять індивідуалізувати фармакоterapiю, оцінити переваги використання фармакогенетичних підходів до терапевтичних результатів, а також визначити їх роль у щоденній клінічній практиці. Своєчасність розвитку цього напрямку визначає необхідність проведення подальших науково-практичних досліджень, які відкривають нові шляхи до розуміння клініко-генетичних детермінант розвитку найбільш поширених захворювань, а також допоможуть вирішити проблему чутливості різних людей до різноманітних класів лікарських препаратів.

Ключові слова: фармакогенетика, поліморфізм генів, клінічна фармакологія

Фармакогенетика отдельных крупных генов и клинические проявления

Фармакогенетика как наука ведет свое начало от анализа достаточно редких экстремальных реакций (фенотипов), которые наблюдались у некоторых людей; в качестве таких фенотипов были или врожденные заболевания, или необычные реакции на лекарственные препараты или факторы внешней среды. Описано около 12 миллионов однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в геноме человека, а также большое число других геномных вариаций. Важность врожденной химической индивидуальности в функциях метаболических ферментов хорошо известна уже более 100 лет [1]. Ниже будет приведен пример зависимости реакций человека на лекарственные вещества от наследственных вариантов генов.

Таким образом, первая часть обзора направлена на освещение полиморфизмов, имеющих выраженное и подтвержденное значение в измененной реакции на лечение препаратами, эффект которых изменен полиморфными белками (табл.1).

Генетические различия в ферментативном метаболизме лекарственных препаратов

Глюкоза-6-фосфат дегидрогеназа

Дефицит фермента глюкоза-6-фосфат дегидрогеназы (G6PDH) был выявлен, когда около 10% солдат афроамериканцев пострадало от гемолиза во время лечения противомаларийными препаратами (примахин и другие препараты), в то время как белые американцы нормально переносили эти лекарства [2]. Электрофильные реактивные метаболиты многих препаратов могут плохо детоксицироваться у носителей унаследовавших G6PDH недостаточность с X-хромосомой [3]. В настоящее время охарактеризовано более 150 мутаций, являющихся причиной дефицита G6PDH. Из-за такого сложного генетического фона, клиническая диагностика заболевания по-прежнему основывается на анализе фенотипа – оценка активности фермента в эритроцитах. К счастью, эта болезнь в основном самостоятельно проходит при отмене препаратов, вызывающих гемолиз. Тем не менее, носители генов, определяющих недостаточность G6PDH, должны избегать приема таких препаратов.

Таблиця 1

Доказаные биомаркеры: фармакогенетические полиморфизмы с доказанными функциональными влияниями, которые следует регулярно учитывать при разработке лекарственных препаратов

Белок	Аббревиатура	Типичные субстраты, лиганды или лекарственные препараты, для которых полиморфизм может быть существенным
Глюкоза-6-фосфат дегидрогеназа	G6PDH	Многие лекарства, образующие электрофильные реактивные метаболиты в клетках человеческого организма
Бутирилхолин эстераза	BCHE	Мивакуриум, прокаин, сукцинилхолин
N-ацетилтрансфераза 2 типа	NAT2	Изониазид, ароматические амины (гигиена и токсикология)
Цитохром P450 2D6	CYP2D6	Амитриптилин, кломипрамин, дезипрамин, доксепин, дулоксетин, имипрамин, нортриптилин, тримипрамин, пароксетин, венлафаксин; галоперидол, перфеназин; хлорпромазин, перазин, прометазин, тиоридазин, циклопентиксол; арипипразол, оланзапин; амфетамин, атомоксетин; карведиол, метопролол, небиволлол, пропранолол, тимолол; перексиллин; энкаирид, флекаинид, мексилетин; ондансетрон, трописетрон; кодеин, трамадол; тамоксифен
Цитохром P450 2C19	CYP2C19	Омепразол, эзомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол; вориконазол; диазепам, алпрозолам; амитриптилин, имипрамин, доксепин; моклобемид; циталопрам; S-мефенитоин, фенитоин, примидон; клопидогрель; прогванил; циклофосфамид, тенипозид
Цитохрома P450 2C9	CYP2C9	S-варфарин, аценокумарол, фенпрокумон; глимепирид, толбутамид, глибурид, натеглинид; лосартан, кандесартан, ирбесартан; цефекоксид, диклофенак, ибупрофен, флурбипрофен, супрофен, напроксен, мелоксикам, теноксикам, пироксикам, лорноксикам; фенитоин; флувастатин; торсемид
Тиопурин S-метилтрансфераза	TPMT	6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, азатиоприн
Дигидропиримидин дегидрогеназа	DPD	5-фторурацил, капецитабин
трансфераза уридин дифосфоглюкуроновой кислоты тип 1A1	UGT1A1	Билирубин, иринотекан
Витамин К эпиксид редуктаза	VKORC1	Варфарин, аценокумарол, фенпрокумон
Коагуляционный фактор V	FV	Гепарин, оральные контрацептивы, эстрогены
Органические анионы транспортирующий полипептид 1	OATP1B1	Почти все статины, метотрексат, репаглинид, рифампин, торсемид
Основные локусы гистосовместимости	HLA-B	HLA-B * 5703 -прогнозирование гиперчувствительности Абакавиру

Второй вывод по вопросу о влиянии межэтнических различий был сделан, основываясь на соотношении риск/польза лекарственных препаратов. Гемолиз после приема примахина очень редко выявляется в северной Европе у белых народов, однако он встречается более чем у 10% представителей африканских и некоторых средиземноморских народов. Эти межэтнические различия в частоте генетических полиморфизмов населения имеют чрезвычайно важное значение с точки зрения применения лекарственных препаратов в разных регионах всего мира. Каждой компании, заинтересованной в маркетинге препарата, рекомендуется тщательно изучить фармакогенетику, в отношении межэтнических различий в генах, имеющих значение в биотрансформации препаратов и фармакодинамике [4]. И, конечно, эти межэтнические разногласия, также следует учитывать в системе фармаконадзора, а также в сообщениях о неблагоприятном влиянии лекарственных препаратов, всегда учитывая этнические признаки. Различия в частоте фармакогенетических полиморфизмов является наиболее важной причиной межнациональных различий в ответе на лекарственные препараты [5].

Пример с G6PDH раскрывает третий очень важный момент – важной является, прежде всего ответственность изучения фармакогенетики для юридических, социальных и этических последствий, т.к. многие фармакогенетические варианты положительно или

отрицательно влияют на здоровье человека - носителя генов, определяющих недостаточность G6PDH подвержены гемолизу, вследствие действия противомалярийных препаратов.

Бутирилхолин эстераза

Было замечено, что мышечные релаксанты сукцинилхолин и мивакуриум примерно у 0,1% пациентов действуют значительно сильнее и, если врачи не принимают соответствующих мер у этих пациентов, то это может привести к гибели в результате апноэ. Продолжительное действие сукцинилхолина и мивакуриума объясняется унаследованной недостаточностью холинэстеразы плазмы, известной также как бутирилхолин эстераза (BCHE) [6]. Несмотря на то, что стало доступным генотипирование пациентов (например, путем анализа молекулярно-генетических методов) для выявления основных генетических вариантов, изучение фенотипа (BCHE активность), по-прежнему предпочтительней, вследствие легкого использования и информативности при приобретенных заболеваниях печени.

N-ацетилтрансфераза тип 2

Ацелилирование представляет собой вторую фазу метаболизма некоторых ксенобиотиков, в том числе противотуберкулезных препаратов, таких как изониазид. Показано, что приблизительно у половины белого населения быстрее протекают процессы ацелилирования изониазида, тогда как у другой половины

населения медленнее [7, 8]. Был определен фермент, отвечающий за этот процесс – фермент 2 типа ариламин-N-ацетилтрансфераза (NAT2) [9]. Наличие нескольких аминокислотных замен в ферменте приводит к его низкой стабильности или низкой активности [10]. При одинаковой дозе препарата изониазида, у пациентов с медленным ацелированием повышается концентрация изониазида в крови, и, как следствие, повышается его антибактериальная эффективность, но это также может усиливать побочные действия противотуберкулезного препарата. У остальных пациентов с быстрым ацелированием изониазида определяется низкий уровень концентрации препарата в крови и тканях. В этой группе действие препарата менее эффективно, но, вероятнее, и меньшее проявление негативных влияний на организм.

Уже более 50 лет врачам известно о влиянии полиморфизма на процессы ацелирования, но по-прежнему NAT2 полиморфизм, как правило, не учитывается при назначении изониазида. Это, общая черта фармакогенетических исследований: знание всех значимых, с медицинской точки зрения генетических полиморфизмов, не обязательно означает использование врачами этого знания на благо пациента. Еще окончательно не завершены клинические исследования, свидетельствующие, что корректировка дозы изониазида, в соответствии с генотипом NAT2, действительно снижает гепатотоксичность данного препарата и улучшает терапевтический эффект, [11], даже спустя 50 лет после открытия NAT2 полиморфизма.

Цитохром P450 2D6

Полное отсутствие активности фермента цитохром P450 2D6 (CYP2D6) было впервые выявлено в 1975 году на основании увеличения негативных эффектов у пациентов, получающих препараты дебризокин (debrisoquine) и спартин (sparteine) [12, 13]. После изучения многочисленных вариантов генов [14, 15] в белой популяции с недостаточной активностью, низкой активностью и ультрабыстрой активностью фермента [16-18], было показано, что медленное протекание метаболизма зависит от определенного генетического полиморфизма CYP2D6 [19]. Существует широкий спектр ферментативной активности, начиная от полного отсутствия активности фермента, у так называемых медленных метаболизаторов (ММ), очень низкой активности у носителей аллеля низкой активности или отсутствия этого аллеля, до промежуточной активности у гетерозиготных носителей активного и недостаточно активного аллеля, от высокой активности быстрых метаболизаторов (БМ) и до очень высокой активности ультрабыстрых метаболизаторов (УМ).

Клинические проявления CYP2D6 генотипа зависят от того, биоактивируются лекарственные препараты цитохромом P450 2D6 (CYP2D6) или инактивируются. Некоторые из субстратов CYP2D6 представлены в таблице 1 [20]. Большинство из них метаболизируется до неактивных метаболитов. Однако существуют исключения для некоторых препаратов, таких как кодеин, трамадол, тамоксифен и энкаинид (encainide), которые биоактивируются CYP2D6. Трудно понять, почему такой широкий спектр генетических вариантов ферментативной активности CYP2D6 практически не используется в клинической практике. Неблагоприятные влияние доз лекарственных препара-

ратов и, как следствие, качество жизни и выживание больных раком молочной железы, получающих тамоксифен, может зависеть от активности этого фермента [21]. Необходимо дальнейшее исследование фармакогенетического генотипирования CYP2D6 для более широкого применения в медицинской практике - корректировки рекомендованной дозы лекарственного препарата на основе имеющихся опубликованных фармакокинетических данных (см. [22-24]). Эта взаимосвязь, рекомендованных доз лекарственных препаратов на основе полиморфных вариантов генотипа CYP2D6, показывает, как индивидуальный подход в медицине может работать в повседневной медицинской практике.

Цитохром P450 C19

Полное отсутствие фермента CYP2C19 было впервые описано в результате медленной элиминации S-энантиомера противосудорожного препарата мепфентоин [25]. CYP2C19 метаболизирует все ингибиторы протонного насоса, некоторые антидепрессанты и противогрибковый препарат вориконазол. Примерно у 3% белых и около 20% населения Азии абсолютно отсутствует активность этого фермента. Это связано с несколькими вариантами, у белых большинство вариантов активности фермента объясняется генетическим вариантом CYP2C19*2 [26], в то же время в мире рассматривается большое число других генетических вариантов, в частности CYP2C19*3 [27, 28]. В результате ко-доминантного способа наследования гетерозиготные носители составляют около половины гомозиготных носителей CYP2C19. Промоторный вариант, названный CYP2C19*17, описан недавно и связан с очень быстрым метаболизмом [29]. Медицинское значение CYP2C19 зависит от того, в активные или неактивные метаболиты преобразуются лекарственные препараты. Так, трициклические антидепрессанты преобразуются CYP2C19 в активные метаболиты. Такое пролекарство как клопидогрель, очень важный антитромботический агент, частично биоактивируется с участием CYP2C19 [30]. Однако до сих пор неоднозначно изучены перспективы генотипирования CYP2C19 для определения эффектов при применении клопидогреля: возможность снижения тромбоза с одной стороны или уменьшения кровоточивости с другой. В то же время, инактивирование протонного насоса, а также существенное улучшение терапии ингибиторами протонного насоса, можно получить при назначении их с учетом результатов генотипирования CYP2C19 [31].

Цитохром P450 2C9

Давно известна генетически обусловленная низкая активность CYP2C9, обнаруженная при изучении метаболизма толбутамида и фенитоина. У белых это главным образом абберрация, которая происходит из-за замены двух аминокислотных остатков в ферментах, названных CYP2C9*2 и CYP2C9*3 [32, 33]. В то же время, в мире рассматривается большое число других генетических вариантов CYP2C9 [34, 35]. Наличие полиморфизмов CYP2C9 являются определяющими в эффективности действия и проявлении неблагоприятных эффектов многочисленных нестероидных противовоспалительных средств [36-39], антидиабетических препаратов на основе сульфонилмочевины [40-43] и, что самое важное, оральных антикоагулянтов, принадлежащих к классу ингибиторов

эпоксидредуктазы витамина К (VKORC1) [44]. Многочисленные исследования показали, что полиморфизм CYP2C9 следует учитывать в терапии варфарином, и разработаны практические алгоритмы его применения [45].

Тиопурин S-метилтрансфераза

Около 30 лет назад был обнаружен аутосомальный рецессивный генетический полиморфизм гена тиопурина S-метилтрансферазы. Это один из основных факторов, определяющих эффективность и токсичность 6-меркаптопурина, 6-тиогуанина и азатиоприна [46]. Аминокислотные замены Ala18Pro, Ala154Thr и сочетание Ala154Thr с Tyr240Cys, известны как TPMT аллели *2, *3C, *3A. У белых народов частота аллелей составляет, соответственно, 0,4; 0,2 и 4,4%, что объясняет, более низкое фенотипическое проявление тиопурина S-метилтрансферазы. Частота встречаемости гомозиготных носителей двух неактивных TPMT аллелей в белой популяции – 0,3%. Однако, у 10% гетерозиготных носителей дефицит TPMT приводит к потенциально опасным последствиям [47], этот факт рекомендуется даже указывать на ярлыке тиопуриновых препаратов [48]. Несмотря на рекомендацию, по-прежнему в Европейском Союзе менее 12% онкологических, гематологических и педиатрических отделений регулярно осуществляют TPMT генотипирование или фенотипирование до назначения тиопуриновых препаратов, а в 2005 году в 53% случаев тест не выполнялся [49].

Дигидропиримидин дегидрогеназа

Фермент дигидропиримидин дегидрогеназа (DPD) ограничивает скорость катаболизма урацила и тимина, преобразует 5-фторурацил (5-ФУ) в неактивный дигидрофторурацил. У человека, более 80% поступающего 5-ФУ инактивируется DPD. Дефицит DPD имеет большое значение не только с терапией 5-ФУ, но и может быть связан с серьезными неврологическими недостатками, хотя нет простого соотношения генотип-фенотип [50]. Недостаточная или очень низкая активность DPD может привести к серьезным неблагоприятным последствиям от применения 5-ФУ [51] или капецитабина (capecitabine). В некоторых клиниках, пациенты обычно тестируются на один относительно частый IVS14 +1G>A сплайсинг-сайт полиморфизм [52]. Однако, есть ряд других редких генетических вариантов в DPD, и только незначительная часть пациентов с проявлениями тяжелой токсичности от 5-ФУ имеют IVS14 +1G>A сплайсинг-сайт вариант. Неизвестно, что будет лучше для данных пациентов: уменьшение дозы 5-ФУ или выбор альтернативных препаратов.

Уридин дифосфоглюкуроновой кислоты трансфераза тип 1A1

UGT1A1 является билирубинглюкуронидазой и вызывает мягкую доброкачественную гипербилирубинемию известную как болезнь Жильбера-Мейленграхта, которая главным образом объясняется промотерным вариантом с более низкой транскрипционной активностью гена (TA)₇ у его носителей по сравнению с носителями гена (TA)₆ [53]. UGT1A1 также способствует глюкуронидации препаратов и, в частности, глюкуронидации ингибитора топоизомеразы иринотекана. Определение UGT1A1 генотипа перед назначением рекомендовано на этикетке препарата иринотекан [48]. Генотип UGT1A1 повышает риск

развития тяжелой (класс 3 и 4) гематотоксичности в схеме лечения высокими дозами иринотекана [54]. Полное влияние полиморфизма UGT1A1, по видимому, еще не известно. Кроме того, несколько других препаратов также могут способствовать глюкуронидации, так как могут существовать так называемые метаболические перекрестные реакции, т.е. низкая глюкуронидация билирубина потенциально может привести к конкурентному ингибированию. Таким образом, высокий уровень несвязанного билирубина может вызываться введением нескольких препаратов у данных носителей.

Генетические разновидности транспортировки лекарственных препаратов

Только в последние 15 лет фармакологам стало известно о влиянии трансмембранных переносчиков на всасывание лекарственных препаратов из кишечника в организм человека и распространение их в тканях, а также на метаболизм и элиминацию из органов. Для молекул с большими молекулярными массами особенно важным становится посредничество переносчиков в трансмембранном транспорте [55]. Фармакокинетика лекарственных средств в одной клетке проходит в несколько этапов: фаза 0 (поступление переносчиков), 1 этап (в основном окислительная или редуцирующая биотрансформация), 2 этап (конъюгация) и 3 этап (выведение переносчиков). Существуют лишь несколько лекарственных препаратов для которых полностью определены все транспортные белки, начиная от поглощения до окончательного выведения метаболитов из организма. Ситуация становится еще более сложной, в результате изучения большинства органов человеческого организма. Переносчики выступают в качестве наиболее важных факторов, которые определяют наличие барьера между частями тела, например, такими как барьер между кровью и мозгом. Объяснение этих минимум четырех фаз (0, 1, 2 и 3) фармакокинетики лекарственного средства в экспериментальных и клинических исследованиях, может быть первым шагом на пути к полному пониманию биологической фармакогенетики лекарственных препаратов может быть, как минимум, объяснение четырех фаз (0, 1, 2 и 3) фармакокинетики лекарственного средства в экспериментальных и клинических исследованиях.

В плане генетического полиморфизма, одним из первых переносчиков, определяющих устойчивость к многочисленным лекарственным препаратам (multiple drug resistance (MDR)), был MDR1. Были выявлены несколько генетических вариантов с определенными функциональными проявлениями [56]. Однако, дальнейшие исследования часто приводили к противоречивым результатам [57, 58], поскольку полиморфизмы в MDR1 пока не могут считаться настоящими биомаркерами, т.к. не ясно, как именно эти полиморфизмы должны быть рассмотрены в отношении лекарственной терапии и действия лекарственных препаратов. Существуют многочисленные нон-синонимы (т.е. изменчивость последовательности белка) полиморфизмов в MDR1 и в других транспортных белках, например, таких как белок сопротивления раку молочной железы (BRCP) и белки, связанные с множественной лекарственной устойчивостью (MRPs) (табл. 2).

Таблица 2
Потенциальное влияние полиморфизма переносчиков препаратов и метаболизм ферментов в зависимости от химической природы препаратов

Молекулярная характеристика	Примеры типичных переносчиков (гены)	Типичные ферменты
Крупные амфипатические, преимущественно аполярные	MDR1 (ABCB1), BCRP (ABCG2), MRP1 (ABCC1), MRP2 (ABCC2)	CYP3A4, CYP3A5
Органические анионы	OATP1A2, OATP1B1, OATP2B1, OAT1, OAT2, OAT3, OAT4	CYP2C9
Органические катионы	OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1, OCTN2	CYP2D6
Аминокислоты и белковые производные	LAT1, LAT2, TAT1, PepT1, PepT2	Многочисленные ферменты метаболизма аминокислот
Нуклеозидные аналоги	hCNT1, hCNT2, hCNT3, hENT1, hENT2, hENT3	Многочисленные ферменты метаболизма азотистых оснований, нуклеозидов и нуклеотидов

Полипептид – переносчик органических анионов OATP1B1 (синоним OATP-C) экспрессируется, в первую очередь, в гепатоцитах и катализирует приток других переносчиков органических анионов (табл. 2). Был обнаружен ряд его генетических полиморфизмов [59], из которых два варианта были клинически проанализированы: вариант с высокой активностью Asn130Asp и вариант с низкой активностью Val174Ala [60]. Приток переносчиков органических анионов катализируется с OATP1B1, а CYP2C9, как правило, метаболизирует такие органические анионы, изучение эпистатического эффекта между OATP1B1 и CYP2C9 может стать важным направлением молекулярно-фармакологических и клинических исследований [61] (табл. 2). Почечная канальцевая секреция органических анионов происходит благодаря переносчикам OAT1, OAT3 и OAT4, но полиморфизмом этих переносчиков можно объяснить лишь сравнительно небольшую часть межиндивидуальных фармакокинетических вариантов предполагаемых субстратов этих переносчиков [62].

Многие препараты, принадлежащие к органическим катионам, могут транспортироваться в клетки переносчиками органических анионов OCT1, OCT2 и OCT3. Эти три переносчика отличаются их распределением в тканях. OCT1 может быть значимым для печени, участвуя в поглощении катионов метформина в гепатоцитах. Небольшое изменение фармакокинетики метформина в плазме объясняется полиморфизмами в OCT1, исследование полиморфизмов в этом гене показали, что есть возможность модулировать в клетках печени доступ метформина к своим целевым сайтам [63]. Хотя эти данные носят предварительный характер из-за небольшого размера выборки, результаты иллюстрируют важный аспект, относительно фармакогенетики переносчиков препаратов: с одной стороны, плазма пригодна для фармакокинетических анализов, с другой – она не удобна для изучения соответствующих клинических эффектов полиморфизмов переносчиков препаратов. Для понимания медицинского влияния полиморфизма генов переносчиков лекарственных препаратов, необходимо, чтобы концентрации препаратов были проанализированы отдельно. Кроме того, можно искать и использовать разрешенные тканевые и клеточные системы для изучения отдельных этапов метаболизма.

Генетическая изменчивость в направленности действия лекарственных препаратов

Витамин К эпоксид редуктаза

Гены, кодирующие витамин К эпоксид редуктазу (VKORC1), были выявлены сравнительно недавно

[64]. Определенному гаплотипу в VKORC соответствует низкий уровень экспрессии и высокая чувствительность к таким оральным антикоагулянтам как варфарин, аценокумарол и фенпрокумон (дикумарол) [65]. Генотипирование по CYP2C9 совместно с VKORC вскоре может стать обычным делом в клинике для пациентов, получающих оральные антикоагулянты, такие как варфарин или аценокумарол.

Фактор V

Коагуляционный фактор V является кофактором активации протромбинового комплекса и замещения аргинина₅₆₀ на глутамин в аминокислотной последовательности фактора V и известен как вариант Лейден [66]. Это замещение приводит к повышению стабильности белка и, таким образом, к большей коагуляционной способности по сравнению с наличием аргинина₅₆₀ дикого типа. Полиморфизм фактора V является важным модулятором риска развития тромбоза при приеме лекарственных препаратов. Протромботический риск значительно увеличивается у носителей варианта Лейден фактора V, что особенно касается курильщиков, пациентов принимающих оральные контрацептивы. В клинической дифференциальной диагностике венозного тромбоза молекулярно-генетический анализ этого варианта стал обычной составляющей. Существуют рекомендации проводить генотипирование до начала приема лекарственных препаратов, а пациентам с повышенным риском образования тромбоза по результатам генотипирования не рекомендуется постоянно принимать оральные контрацептивы, эстрогены или селективные модификаторы эстрогеновых рецепторов, таких, как тамоксифен или другие препараты способствующие тромбообразованию [67]. Однако эти рекомендации не выполняются, фармакогенетическое тестирование фактора V в настоящее время зависит от ряда социальных, медицинских и экономических условий и, следовательно, эти рекомендации по генотипированию могут измениться в ближайшие годы.

В повседневной практике разработки лекарств было внедрено генотипирование для полиморфизма фактора V (во II фазе клинических испытаний препаратов (испытания, в которых преимущество препарата еще не доказано)) при использовании лекарственных средств, имеющих риск тромбообразования, при этом все носители варианта Лейдена фактора V исключаются из исследования в целях безопасности. Это может служить примером того, как фармакогенетическое генотипирование способствует повышению безопасности добровольцев на начальных стадиях клинических испытаний препаратов.

Бета-адренергические рецепторы ADRB1 и ADRB2

Известны генетические полиморфизмы в гене, кодирующем бета₁-адренергические рецепторы (ADRB1), и в гене, кодирующем бета₂-рецептор (ADRB2). В ADRB1, Ser49Gly вариант может быть связан с повышением агонист-индуцирующей обратной регуляции, тогда как вариант Gly389Arg обеспечивает повышение передачи сигналов от агонистов к белку G в четыре раза [68, 69] по сравнению с Gly аллелью. Последние данные показывают, что эффекты ADRB1 полиморфизма могут отличаться в зависимости от использования определенных бета-блокаторов [70]. Существуют обширные клинические данные касающиеся взаимосвязи этих двух ADRB1 полиморфизмов и гипертонии, ответа на лечение бета-блокаторами, восприимчивости сердечной недостаточности к лечению. Однако, существуют некоторые данные, которые согласуются со всеми исследованиями [71] и, в соответствии с пониманием авторов, генетические полиморфизмы ADRB1 не могут быть рассмотрены в качестве валидных биомаркеров (табл. 1) в повседневной медикаментозной терапии.

Кроме того, в рецепторе гена ADRB2, есть два часто встречающихся варианта замещения аминокислот Arg16Gly и Glu27Gln. Наравне с полученными перспективными результатами показано, что эти замены повышают риск развития бронхиальной астмы, а также другие заболевания в ответ на медикаментоз-

ную терапию, последующие данные многих исследований были противоречивы [72].

За последние 15 лет были изучены полиморфизмы многих рецепторов лекарственных препаратов, и разные группы исследователей часто приходили к различным выводам. Однако, реальными оказались не все предположения. Существуют различные уровни фармакогенетических и геномных исследований (табл. 3), начиная с исследований на молекулярном уровне (уровень 1), затем разные уровни трансляционного исследования и, наконец, уровень доклинического терапевтического исследования (уровень 4), заканчивая уровнем клинической диагностики (уровень 6). Генетический вариант с функционально доказанным влиянием на начальном 1 уровне сложности может не иметь каких-либо клинических последствий, которые могут быть выявлены при всех или только при определенных условиях воздействия. С другой стороны, пока неясны молекулярные эффекты, мы не будем удовлетворены лишь ассоциацией исследований с вариантами клинического воздействия. В то время как в терапевтических исследованиях клинические параметры (уровень 4) являются незаменимыми при принятии решения о стоимости того или иного лечения, а фармакогенетические и геномные исследования зачастую менее сложные (уровни 2 и 3) и более предпочтительней, по крайней мере в начале исследований.

Таблица 3
Уровни исследования в фармакогенетике и геномике: от четко определенных молекул до сложных биологических и социальных взаимодействий

Уровень	Фокус	Сложность изучения системы	Некоторые возможные для рассмотрения осложнения
1.	Одномолекулярный	Низкий, четко определены	
2.	Цитология	Умеренный	Тип клетки, число пассажей клетки, питательной среды, субстрата и концентрации субстрата
3.	Клинический эндотип	Высокий	Доза, этническая принадлежность, длительность воздействия, возраст, пол, совместное лечение
4.	Реакция людей на лекарства (эффективность и побочные реакции)	Очень высокий	Доза, этническая принадлежность, вид заболевания, возраст, пол, другие включения и исключения критериев
5.	Восприимчивость к болезни	Экстремально высокий	Тип и продолжительность воздействия факторов окружающей среды
6.	Стоимость исследований по клинической диагностике фармакогенетике		
7.	Экономические и этические аспекты фармакогенетики		В зависимости от соответствующей системы медицинского страхования, препаратов и медицинских расходов

Иммунологические механизмы и неблагоприятные влияния препаратов

Большинство полиморфизмов, представленных выше, связаны с неблагоприятными реакциями типа А, развивающимися при приеме лекарственных препаратов (ухудшение состояния, передозировка), в то же время негативные реакции по типу В (идиосинкразия, множественная аллергия) могут быть следствием полиморфизма генов главного комплекса гистосовместимости. Тяжелые (в некоторых случаях с летальным исходом) аллергические реакции на ВИЧ нуклеозид, аналог препарата абакавир, объясняется HLA-B*5701 аллелью, а также HLA-B*5701, HLA-DR7 и HLA-DQ3 гаплотипами, что имеют, соответственно, позитивный и негативный прогнозы в 100 и 97% случаев [73]. В связи с этим, некоторые исследователи настоятельно выступают за введение регулярного те-

стирования по данным полиморфизмам, перед назначением абакавира. Такое тестирование может быть необходимо не только с медицинской точки зрения, но оно также может быть экономически выгодным [74].

Концепция индивидуальной лекарственной терапии

Фармакогенетика концентрации лекарственных препаратов

Индивидуальная лекарственная терапия означает, что выбор препарата и выбор режимов дозирования препаратов подбираются в зависимости от индивидуальных потребностей пациента. Кроме того, необходимость дополнительного контроля или дополнительной терапии может зависеть от индивидуальных особенностей пациента, в том числе данных фарма-

когенетики. Оптимальные препараты и дозировки зависят от возраста, пола, веса тела, сопутствующих заболеваний, функции органов, взаимодействия препаратов, образа жизни, культуры, этнической принадлежности и фармакогенетических данных. Все эти данные и, в частности, их меняющиеся сочетания, говорят о том, что теоретически не может быть двух пациентов, для которых в равной степени будут оптимальными одинаковые препараты.

В последние 50 лет клиническая фармакогенетика развивалась, в основном, изучая зависимость концентрации препарата в крови от генетических особенностей, при условии, что концентрация в крови отражает концентрацию в органе-мишени. В определенных терапевтических областях эта концепция оказалась терапевтически ценной, например, мониторинг концентрации в крови аминогликозидов или иммуносупрессивных препаратов приводит к более безопасному и эффективному лечению этими препаратами. Так как более 50% всех неблагоприятных реакций при приеме лекарственных препаратов связаны с реакциями типа А, то понимание причин, лежащих в основе неправильного подбора индивидуальной концентрации препаратов в крови, значительно уменьшает развитие неблагоприятных реакций на них. Однако, во многих случаях концентрация в органе-мишени это не плазменная концентрация, а концентрация в определенных тканях конкретных органов. Одним из примеров является недавнее исследование связи ОСТ1 полиморфных вариантов с фармакокинетикой и динамикой метформина [63]. По-видимому, не было выявлено функционального влияния ОСТ1 полиморфных вариантов на изменение концентрации метформина в крови [63], но в тоже время показано, что полиморфные варианты у их носителей имели определенное влияние на последствия действия метформина, что свидетельствует об их воздействии на перенос препаратов к своей конечной цели, печени.

Эффекты препаратов и рекомендации по терапии

В 2007 году, фенотипирование или генотипирование полиморфизмов для фармакогенетики регулярно проводились лишь в нескольких больницах или кабинетах врачей. Однако, в большинстве институтов, генотипирование иногда осуществляется у некоторых пациентов с неблагоприятными реакциями на препараты или у пациентов невосприимчивых к терапии определенными лекарственными препаратами [75, 76]. Как и в случае любого лабораторного теста, фармакогенетическое генотипирование не имеет смысла, если невозможно сделать практические выводы из результатов генотипических исследований. Основываясь на концепции биоэквивалентности для достижения аналогичных концентраций препарата в крови у всех пациентов, необходимо рассчитать предварительные дозы, зависящие от генотипических различий в бионакоплении и биологической очистке от препаратов [77]. Эти рекомендации соответствуют биоэквивалентности, то есть, если при использовании двух различных марок препаратов достигается определенная концентрация их в крови, которая не значительно отличается друг от друга, то можно полагать, что два бренда считаются эквивалентными. Точно так же можно найти в фармакокинетике эквивалент дозы для разных генотипов.

Существуют определенные особенности при назначении так называемых пропрепаратов, это такие препараты, как кодеин, трамадол, тамоксифен, клопидогрель и другие, биоактивация которых происходит с помощью полиморфного фермента, и зависит от их метаболизма. При плохом или очень медленном метаболизме этих препаратов необходимо подумать о целесообразности назначения альтернативных препаратов, при промежуточном метаболизме – можно назначать дозы, несколько выше чем средние и пациенты с ультрабыстрым метаболизмом должны получать дозы меньше средней, вместо повышения этой дозы [78].

Такая концепция предварительной фармакогенетической диагностики и корректировки дозы нуждается в проверке на основе фактических данных, полученных при проведении диагностических контролируемых исследований. Получены данные некоторых контролируемых исследований, показывающие, что ингибиторы протонного насоса должны быть дозированы в соответствии с генотипом CYP2C19 [31]. Данные, подтверждающие концепцию приоритетного NAT2 генотипирования в терапии изониазидом датируются 50-ми годами [7]. Тем не менее, исследования по NAT2 генотипированию в лечении изониазидом остаются актуальными [11], поскольку теоретические выводы, и некоторые ранние клинические данные, касающиеся проблемы гепатотоксичности изониазида, свидетельствуют как «за», так и «против» быстрого и медленного его ацетилирования. Есть исходные данные, подтверждающие, что потенциальное генотипирование для CYP2C9 может сделать терапию варфарином более безопасной, чем нынешняя терапия [80]. На первый взгляд удивляет то, что фармакогенетика может улучшить терапию оральными антикоагулянтами, ведь существует хороший контроль в применении оральных антикоагулянтов. Однако, если врачи знают заранее, кто из пациентов находится в зоне риска развития последствий антикоагулянтной терапии, они могут выбрать индивидуальные нагрузочные дозы. Несколько исследований проводится для проверки концепции, предполагающей, что проведение генотипирования CYP2C9 и VKORC1 повышает безопасность применения для пациентов варфарина и аценокумарола. Эти исследования необходимы особенно тогда, когда принимается во внимание тот факт, что в некоторых группах пациентов ежегодный риск развития тяжелого кровотечения может достигать 13%, как, например, в подгруппе пожилых людей, в течение первого года лечения [81]. Построение таких испытаний является концептуально и этически очень необходимым, так как мы заранее знаем, что проведение генотипирования может предотвратить гибель людей.

До масштабного проведения фармакогенетической диагностики в общей медицинской практике, возникает вопрос о ее экономической выгоде. Проведенные первые экономические оценки свидетельствуют о том, что фармакогенетическая диагностика может быть экономически эффективной [82]. Было подсчитано, что проблемы в лечении психиатрических заболеваний, возникающие в результате экстремальной (недостаточной или ультрабыстрой) биотрансформации могут вызвать дополнительные расходы от 4000

до 6000 долл. США у пациентов, являющихся носителями данных генотипов [83].

Литература

- Garrod AE (1902) The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. *Lancet* 2:1616–1620.
- Earle DP, Bigelow FS, Zubrod CG, Kane CA (1948) Studies on the Chemotherapy of the Human Malaria. 10. Effect of Pamaquine on the blood cells of man. *J Clin Invest* 27:121–129.
- Childs B, Zinkham WH, Browne EA et al (1958) A genetic study of a defect in glutathione metabolism of the erythrocyte. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1-2:21–37.
- Kalow W, Meyer UA, Tyndale R (2005) *Pharmacogenomics*, 2nd edn. Taylor & Francis, Oxford.
- Kalow W (1982) Ethnic differences in drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* 7:373–400.
- Kalow W (1952) Butyrylcholine esterase in the blood serum of man and animal. *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol* 215:370–377.
- Bönicke R, Lisboa BP (1957) Über die Erbeddingtheit der intraindividuellen Konstanz der Isoniazidausscheidung beim Menschen. *Naturwissenschaften* 44:314.
- Evans DA, Manley KA, Mc KV (1960) Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Br Med J* 2:485–491.
- Blum M, Grant DM, McBride W, Heim M, Meyer UA (1990) Human arylamine N-acetyltransferase genes: isolation, chromosomal localization, and functional expression. *DNA Cell Biol* 9:193–203.
- Cascorbi I, Drakoulis N, Brockmüller J, Maurer A, Sperling K, Roots I (1995) Arylamine N-acetyltransferase (NAT2) mutations and their allelic linkage in unrelated Caucasian individuals: correlation with phenotypic activity. *Am J Hum Genet* 57:581–592.
- Kinzig-Schippers M, Tomalik-Scharte D, Jetter A, Scheidel B, Jakob V, Rodamer M, Cascorbi I, Doroshenko O, Sorgel F, Fuhr U (2005) Should we use N-acetyltransferase type 2 genotyping to personalize isoniazid doses? *Antimicrob Agents Chemother* 49:1733–1738.
- Eichelbaum M, Spannbrucker N, Steincke B, Dengler HJ (1979) Defective N-oxidation of sparteine in man: a new pharmacogenetic defect. *Eur J Clin Pharmacol* 16:183–187.
- Mahgoub A, Idle JR, Dring LG, Lancaster R, Smith RL (1977) Polymorphic hydroxylation of Debrisoquine in man. *Lancet* 2:584–586.
- Gonzalez FJ, Skoda RC, Kimura S, Umeno M, Zanger UM, Nebert DW, Gelboin HV, Hardwick JP, Meyer UA (1988) Characterization of the common genetic defect in humans deficient in debrisoquine metabolism. *Nature* 331:442–446.
- Kimura S, Umeno M, Skoda RC, Meyer UA, Gonzalez FJ (1989) The human debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D) locus: sequence and identification of the polymorphic CYP2D6 gene, a related gene, and a pseudogene. *Am J Hum Genet* 45:889–904.
- Heim M, Meyer UA (1990) Genotyping of poor metabolisers of debrisoquine by allele-specific PCR amplification. *Lancet* 336:529–532.
- Ingelman-Sundberg M (2005) Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J* 5:6–13.
- Johansson I, Lundqvist E, Bertilsson L, Dahl ML, Sjoqvist F, Ingelman-Sundberg M (1993) Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:11825–11829.
- Sachse C, Brockmüller J, Bauer S, Roots I (1997) Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 60:284–295.
- Rendic S (2002) Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism data. *Drug Metab Rev* 34:83–448.
- Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, Safgren SL, Ames MM, Visscher DW, Reynolds C, Couch FJ, Lingle WL, Flockhart DA, Desta Z, Perez EA, Ingle JN (2005) Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol* 23:9312–9318.
- Kirchheiner J, Heesch C, Bauer S, Meisel C, Seringer A, Goldammer M, Tzvetkov M, Meineke I, Roots I, Brockmüller J (2004) Impact of the ultrarapid metabolizer genotype of cytochrome P450 2D6 on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 76:302–312.
- Kirchheiner J, Meineke I, Müller G, Roots I, Brockmüller J (2002) Contributions of CYP2D6, CYP2C9 and CYP2C19 to the biotransformation of E- and Z-doxepin in healthy volunteers. *Pharmacogenetics* 12:571–580.
- Kirchheiner J, Müller G, Meineke I, Wernecke KD, Roots I, Brockmüller J (2003) Effects of polymorphisms in CYP2D6, CYP2C9, and CYP2C19 on trimipramine pharmacokinetics. *J Clin Psychopharmacol* 23:459–466.
- Kupfer A, Preisig R (1984) Pharmacogenetics of mephenytoin: a new drug hydroxylation polymorphism in man. *Eur J Clin Pharmacol* 26:753–759.
- de Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA (1994) The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem* 269:15419–15422.
- De Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Meyer UA, Nakamura K, Goldstein JA (1994) Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol Pharmacol* 46:594–598.
- Goldstein JA, Ishizaki T, Chiba K, de Morais SM, Bell D, Krahn PM, Evans DA (1997) Frequencies of the defective CYP2C19 alleles responsible for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and American black populations. *Pharmacogenetics* 7:59–64.
- Sim SC, Risinger C, Dahl ML, Aklilu E, Christensen M, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M (2006) A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 79:103–113.
- Hulot JS, Bura A, Villard E, Azizi M, Remones V, Goyenville C, Aiach M, Lechat P, Gaussem P (2006) Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 108:2244–2247.
- Furuta T, Shirai N, Kodaira M, Sugimoto M, Nogaki A, Kuriyama S, Iwaizumi M, Yamada M, Terakawa I, Ohashi K, Ishizaki T, Hishida A (2007) Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutic regimen for eradication of *H. pylori*. *Clin Pharmacol Ther* 81:521–528.
- Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK (1999) Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 353:717–719.
- Sullivan-Klose TH, Ghanayem BI, Bell DA, Zhang ZY, Kaminsky LS, Shenfield GM, Miners JO, Birkett DJ, Goldstein JA (1996) The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism. *Pharmacogenetics* 6:341–349.
- Blaisdell J, Jorge-Nebert LF, Coulter S, Ferguson SS, Lee SJ, Chanas B, Xi T, Mohrenweiser H, Ghanayem B, Goldstein JA (2004) Discovery of new potentially defective alleles of human CYP2C9. *Pharmacogenetics* 14:527–537.
- Kidd RS, Curry TB, Gallagher S, Edeki T, Blaisdell J, Goldstein JA (2001) Identification of a null allele of CYP2C9 in an African-American exhibiting toxicity to phenytoin. *Pharmacogenetics* 11:803–808.
- Kirchheiner J, Meineke I, Freytag G, Meisel C, Roots I, Brockmüller J (2002) Enantiospecific effects of cytochrome P450 2C9 amino acid variants on ibuprofen pharmacokinetics and on the inhibition of cyclooxygenases 1 and 2. *Clin Pharmacol Ther* 72:62–75.
- Kirchheiner J, Meineke I, Steinbach N, Meisel C, Roots I, Brockmüller J (2003) Pharmacokinetics of diclofenac and inhibition of cyclooxygenases 1 and 2: no relationship to the CYP2C9 genetic polymorphism in humans. *Br J Clin Pharmacol* 55:51–61.
- Kirchheiner J, Stormer E, Meisel C, Steinbach N, Roots I, Brockmüller J (2003) Influence of CYP2C9 genetic polymorphisms on pharmacokinetics of celecoxib and its metabolites. *Pharmacogenetics* 13:473–480.

39. Martin JH, Begg EJ, Kennedy MA, Roberts R, Barclay ML (2001) Is cytochrome P450 2C9 genotype associated with NSAID gastric ulceration? *Br J Clin Pharmacol* 51:627–630.
40. Kirchheiner J, Bauer S, Meineke I, Rohde W, Prang V, Meisel C, Roots I, Brockmüller J (2002) Impact of CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms on tolbutamide kinetics and the insulin and glucose response in healthy volunteers. *Pharmacogenetics* 12:101–109.
41. Kirchheiner J, Brockmüller J, Meineke I, Bauer S, Rohde W, Meisel C, Roots I (2002) Impact of CYP2C9 amino acid polymorphisms on glyburide kinetics and on the insulin and glucose response in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 71:286–296.
42. Kirchheiner J, Meineke I, Müller G, Bauer S, Rohde W, Meisel C, Roots I, Brockmüller J (2004) Influence of CYP2C9 and CYP2D6 polymorphisms on the pharmacokinetics of nateglinide in genotyped healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 43:267–278.
43. Holstein A, Plaschke A, Ptak M, Egberts EH, El-Din J, Brockmüller J, Kirchheiner J (2005) Association between CYP2C9 slow metabolizer genotypes and severe hypoglycaemia on medication with sulphonylurea hypoglycaemic agents. *Br J Clin Pharmacol* 60:103–106.
44. Kirchheiner J, Brockmüller J (2005) Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 77:1–16.
45. Reynolds KK, Valdes R Jr, Hartung BR, Linder MW (2007) Individualizing warfarin therapy. *Personalized Med* 4:11–31.
46. Weinshilboum RM, Sladek SL (1980) Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 32:651–662.
47. Schutz E, Gummert J, Mohr F, Oellerich M (1993) Azathioprine-induced myelosuppression in thiopurine methyltransferase deficient heart transplant recipient. *Lancet* 341:436.
48. Haga SB, Thummel KE, Burke W (2006) Adding pharmacogenetics information to drug labels: lessons learned. *Pharmacogenet Genomics* 16:847–854.
49. Woelderink A, Ibarreta D, Hopkins MM, Rodriguez-Cerezo E (2006) The current clinical practice of pharmacogenetic testing in Europe: TPMT and HER2 as case studies. *Pharmacogenomics* 7:3–7.
50. Van Kuilenburg AB, Vreken P, Abeling NG, Bakker JD, Meisma R, Van Lenthe H, De Abreu RA, Smeitink JA, Kayserili H, Apak MY, Christensen E, Holopainen I, Pulkki K, Riva D, Botteon G, Holme E, Tulinius M, Kleijer WJ, Beemer FA, Duran M, Niezen-Koning KE, Smit GP, Jakobs C, Smit LM, Van Gennip AH et al (1999) Genotype and phenotype in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Hum Genet* 104:1–9.
51. Harris BE, Carpenter JT, Diasio RB (1991) Severe 5-fluorouracil toxicity secondary to dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. A potentially more common pharmacogenetic syndrome. *Cancer* 68:499–501.
52. Van Kuilenburg AB, Vreken P, Beex LV, Meisma R, Van Lenthe H, De Abreu RA, van Gennip AH (1997) Heterozygosity for a point mutation in an invariant splice donor site of dihydropyrimidine dehydrogenase and severe 5-fluorouracil related toxicity. *Eur J Cancer* 33:2258–22564.
53. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer A, Oostra BA, Lindhout D, Tytgat GN, Jansen PL, Oude Elferink RP et al (1995) The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 333:1171–1175.
54. Hoskins JM, Goldberg RM, Qu P, Ibrahim JG, McLeod HL (2007) UGT1A1*28 Genotype and Irinotecan-Induced Neutropenia: Dose Matters. *J Natl Cancer Inst* (in press). DOI 10.1093/jnci/djm115.
55. Seelig A (2007) The role of size and charge for blood-brain barrier permeation of drugs and Fatty acids. *J Mol Neurosci* 33:32–41.
56. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmüller J, John A, Cascorbi I, Gerloff T, Roots I, Eichelbaum M, Brinkmann U (2000) Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:3473–3478.
57. Chinn LW, Kroetz DL (2007) ABCB1 pharmacogenetics: progress, pitfalls, and promise. *Clin Pharmacol Ther* 81:265–269.
58. Leschziner GD, Andrew T, Pirmohamed M, Johnson MR (2007) ABCB1 genotype and PGP expression, function and therapeutic drug response: a critical review and recommendations for future research. *Pharmacogenom J* 7:154–179.
59. Tirona RG, Leake BF, Merino G, Kim RB (2001) Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European- and African-Americans. *J Biol Chem* 276:35669–35675.
60. Mwinyi J, John A, Bauer S, Roots I, Gerloff T (2004) Evidence for inverse effects of OATP-C (SLC21A6) 5 and 1b haplotypes on pravastatin kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 75:415–421.
61. Vormfelde SV, Toliat MR, Schirmer M, Meineke I, Nürnberg P, Brockmüller J (2007) The polymorphisms Asn130Asp and Val174Ala in the organic anion transporting polypeptide OATP1B1 independently affect toremide pharmacokinetics and -dynamics. *Clin Pharmacol Ther* (in press).
62. Vormfelde SV, Schirmer M, Hagos Y, Toliat MR, Engelhardt S, Meineke I, Burckhardt G, Nürnberg P, Brockmüller J (2006) Toremide renal clearance and genetic variation in luminal and basolateral organic anion transporters. *Br J Clin Pharmacol* 62:323–335.
63. Shu Y, Sheardown SA, Brown C, Owen RP, Zhang S, Castro RA, Ianculescu AG, Yue L, Lo JC, Burchard EG, Brett CM, Giacomini KM (2007) Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. *J Clin Invest* 117:1422–1431.
64. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelmann E, Hortnagel K, Pelz HJ, Lappegard K, Seifried E, Scharrer I, Tuddenham EG, Müller CR, Strom TM, Oldenburg J (2004) Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 427:537–541.
65. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, Blough DK, Thummel KE, Veenstra DL, Rettie AE (2005) Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 352:2285–2293.
66. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH (1994) Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 369:64–67.
67. Vandenbroucke JP, van der Meer FJ, Helmerhorst FM, Rosendaal FR (1996) Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *Br Med J* 313:1127–1130.
68. Liggett SB (2000) Pharmacogenetics of beta-1- and beta-2-adrenergic receptors. *Pharmacology* 61:167–173.
69. Mason DA, Moore JD, Green SA, Liggett SB (1999) A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human beta1-adrenergic receptor. *J Biol Chem* 274:12670–12674.
70. Rochais F, Vilardaga JP, Nikolaev VO, Bunemann M, Lohse MJ, Engelhardt S (2007) Real-time optical recording of beta1-adrenergic receptor activation reveals supersensitivity of the Arg389 variant to carvedilol. *J Clin Invest* 117:229–235.
71. Brodde OE, Stein CM (2003) The Gly389Arg beta1-adrenergic receptor polymorphism: a predictor of response to beta-blocker treatment? *Clin Pharmacol Ther* 74:299–302.
72. Contopoulos-Ioannidis DG, Kouri I, Ioannidis JPA (2007) Pharmacogenetics of the response to beta2-agonist drugs: A systematic overview of the field. *Pharmacoeconomics* 8:933–958.
73. Rodriguez-Novoa S, Barreiro P, Jimenez-Nacher I, Soriano V (2006) Overview of the pharmacogenetics of HIV therapy. *Pharmacogenomics* 7:234–245.
74. Hughes DA, Vilar FJ, Ward CC, Alfirevic A, Park BK, Pirmohamed M (2004) Cost-effectiveness analysis of HLA B*5701 genotyping in preventing abacavir hypersensitivity. *Pharmacogenetics* 14:335–342.
75. Sjoqvist F, Eliasson E (2007) The convergence of conventional therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic testing in personalized medicine: focus on antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 81:899–902.

76. Heller T, Kirchheiner J, Armstrong VW, Luthe H, Tzvetkov M, Brockmöller J, Oellerich M (2006) AmpliChip CYP450 GeneChip: a new gene chip that allows rapid and accurate CYP2D6 genotyping. *Ther Drug Monit* 28:673–677.
77. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, Brockmoller J (2004) Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 9:442–473.
78. Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, Keulen JT, Lotsch J, Roots I, Brockmoller J (2007) Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J* 7:257–265.
79. Kirchheiner J, Brøsen K, Dahl ML, Gram LF, Kasper S, Roots I, Sjoqvist F, Spina E, Brockmoller J (2001) CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand* 104:173–192.
80. Caraco Y, Blotnick S, Muszkat M (2007) CYP2C9 genotype-guided warfarin prescribing enhances the efficacy and safety of anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Clin Pharmacol Ther* (in press). Epub: 12 Sept 2007. PMID: 17851566.
81. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S (2007) Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 115:2689–2696.
82. Phillips KA, Van Bebber SL (2004) A systematic review of cost-effectiveness analyses of pharmacogenomic interventions. *Pharmacogenomics* 5:1139–1149.
83. Chou WH, Yan FX, de Leon J, Barnhill J, Rogers T, Cronin M, Pho M, Xiao V, Ryder TB, Liu WW, Teiling C, Wedlund PJ (2000) Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol* 20:246–251.

Summary

EVOLUTION AND CURRENT CONDITION OF PHARMACOGENETICAL RESEARCHES

I. P. Kaidashev, O. A. Shlykova, O. V. Izmaylova

Key words: pharmacogenetics, polymorphisms genes, clinical pharmacology

The problem of genetic variation (gene polymorphism) is directly related to the mechanisms of disease, as well as to pharmacotherapy effectiveness. Genetic polymorphism may in various ways affect the efficacy of medicines due to modification of their metabolism, absorption, excretion, and on account of structure and function changes of receptors that are affected by medicines. Discipline that studies the genetically determined response to drug therapy at the level of individual genes is pharmacogenetics, at the level of the entire human genome – pharmacogenomics. Achievements in the sphere of molecular biology over the past decade have transformed pharmacogenetics out of a discipline's constituent into a separate section of clinical pharmacology; currently pharmacogenetics is one of the most rapidly developing disciplines in the field of applied biomedical research. The relationships between the nature of drug and patient's genotype which reveal the peculiarities of the organism response among patients with different genotypes for the drug, are increasingly found in various schemes of diseases treatment. The ultimate purpose of pharmacogenetics is to equip doctors with knowledge and techniques that will enable them to individualize the drug therapy, to evaluate the benefits of applying the pharmacogenetic approaches in relation to therapeutic results, as well as to determine their role in daily order of clinical practice. The timeliness of this direction development determines the need for further theoretical and practical researches which open the new ways to understanding the basis of clinical and genetic determinants of the most widespread diseases, and also will help to solve the problem of sensitivity of different people to various classes of medicines.

Ministry of Public Health of Ukraine

Higher State Educational Establishment of Ukraine “Ukrainian Medical Stomatological Academy”, Poltava
Research Institute for Genetics and Immunological Grounds of Pathology and Pharmacogenetics.

Матеріал надійшов до редакції 07.09.2010 р.