



Взаимодействие лекарство – ген и фармакологический ответ

Василевский И.В.,

доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии
Белорусского государственного медицинского университета, Минск

Vasilevski I.V.

Belarusian State Medical University, Minsk

Drug – gene interaction and pharmacotherapeutic response

Резюме. Несмотря на значительные достижения современной медицины и фармации, внедрение огромного количества новых лекарственных средств, повышение эффективности и безопасности лекарственной терапии остаются актуальными вопросами реальной врачебной практики. На помощь в решении данного вопроса приходит новая наука – молекулярная медицина. В рамках этого направления в настоящее время активно разрабатываются технологии, позволяющие индивидуализировать выбор лекарств и режимов их дозирования, прогноз их эффективности и безопасности до начала их применения. Этот подход получил название «персонализированная медицина».

В статье на основании многочисленных литературных данных представлен анализ практического использования возможностей клинической фармакогенетики и фармакогеномики при лечении кислотозависимых заболеваний, а также бронхиальной астмы. Подчеркивается важное положение о том, что персонализированная медицина – это, прежде всего, индивидуальный (фармакогенетический) подход к применению лекарственных средств, а фармакотерапевтический ответ зависит от взаимодействия лекарства и генетической характеристики пациента. Указывается, что персонализированная медицина – это новая доктрина современного здравоохранения, в основе которой лежит практическое применение новых молекулярных технологий для совершенствования оценки предрасположенности к болезням, их профилактики и лечения.

Ключевые слова: персонализированная медицина, фармакогенетика, фармакогеномика, клиническая фармакология, фармакотерапевтический ответ, кислотозависимые заболевания, бронхиальная астма.

Медицинские новости. – 2020. – №3. – С. 5–10.

Summary. Despite the significant achievements of modern medicine and pharmacy, the introduction of a huge number of new drugs, increasing the effectiveness and safety of drug therapy remain relevant issues of real medical practice. To help in solving this issue comes a new science – molecular medicine. In the framework of this area, technologies are currently being developed that allow individualizing the choice of drugs and their dosage regimens, the prognosis of their effectiveness and safety, before their use. This approach is called «personalized medicine».

Based on numerous literature data, the article presents an analysis of the practical use of the possibilities of clinical pharmacogenetics and pharmacogenomics in the treatment of acid-dependent diseases, as well as bronchial asthma. The important point is emphasized that personalized medicine is, first of all, an individual (pharmacogenetic) approach to the use of drugs, and the pharmacotherapeutic response depends on the interaction of the drug and the genetic characteristics of the patient. It is indicated that personalized medicine is a new doctrine of modern healthcare, based on the practical application of new molecular technologies to improve the assessment of susceptibility to diseases and their prevention and treatment.

Keywords: personalized medicine, pharmacogenetics, pharmacogenomics, clinical pharmacology, pharmacotherapeutic response, acid-dependent diseases, bronchial asthma.

Meditsinskie novosti. – 2020. – N3. – P. 5–10.

Стремительное развитие и внедрение новых технологий в медицинскую практику характеризуется как значительный прорыв в познании и расширении возможностей человека. Тем не менее, несмотря на значительные достижения современной медицины и фармации, внедрение огромного количества новых лекарственных средств (ЛС), повышение эффективности и безопасности лекарственной терапии остаются актуальными вопросами. Как указывает профессор Д.А. Сычев [1], на помощь в решении данного вопроса приходит новая наука – молекулярная медицина. Цитируемый автор, ведущий специалист по данной проблеме, констатирует тот факт, что в настоящее время активно разрабатываются технологии, позволяющие индивидуализировать выбор лекарств и режимов их дозирования, прогноз их эффективности и безопасности, до

начала их применения. Этот подход получил название «персонализированная медицина» [1–3].

Мы являемся свидетелями того, что доктрина доказательной медицины, сыгравшая огромную роль в совершенствовании оказания медицинской помощи, трансформируется в доктрину персонализированной медицины, предполагающей применение методов направленного индивидуального лечебно-диагностического воздействия на пациента с учетом его генетических, физиологических, биохимических и других особенностей. Основное направление персонализированной медицины – фармакогенетика. Это изучение генетической зависимости действия ЛС на организм пациента, оптимизирование и персонализация профилактики и лечения, избежание нежелательных побочных эффектов через выявление индивиду-

альных особенностей организма [4–6]. Важным инструментом персонализированной медицины является изучение биомаркеров [7].

В клинической медицине широко используются биологические маркеры (БМ), являющиеся индикаторами биологических и патобиологических процессов [8–10]. Как указывает академик РАН, профессор А.Г. Чучалин, проблема изучения БМ при патологии охватывает широкие области знаний: от скрининга, стратификации рисков, диагностического процесса, оценки степени тяжести заболевания, контроля над течением болезни, до идентификации фенотипов с той или иной патологией, что позволяет оптимизировать лечение пациентов с позиций персонализированной терапии [11]. Для исследования роли БМ используют различный биологический материал, при этом изучение форменных

Таблица 1 Типичные субстраты основных изоферментов цитохрома P450
(цитировано по [21] и [22] с модификацией автора)

| Изофермент цитохрома P450 | Субстрат |
|---------------------------|---|
| CYP1A2 | Клозапин, кофеин, парацетамол, теофиллин, фенацетин, R-варфарин, amitриптилин, верапамил, галоперидол, диазепам, зилеутон, имипрамин, метадон, напроксен, ондансетрон, пропafenон, пропранолол, ретиноиды, ритонавир, тамоксифен, эстрадиол, нортриптилин |
| CYP2C9 | Гексобарбитал, зидовудин, лозартан, парацетамол, тестостерон, толбутамид, фенитоин, цефекоксиб, S-варфарин, amitриптилин, глимепирид, диклофенак, зафирлукаст, зилеутон, ибупрофен, имипрамин, индометацин, карведилол, мефенамовая кислота, пироксикам, ритонавир, силденафила цитрат, сульфаметоксазол, торасемид |
| CYP2C19 | Гексобарбитал, диазепам, зидовудин, омепразол, пантопразол, тестостерон, фенитоин, R-варфарин, S-варфарин, вальпроат, имипрамин, лансопразол, мефенитоин, пропранолол, ритонавир |
| CYP2D6 | Галоперидол, декстрометорфан, кодеин, метопролол, нортриптилин, парацетамол, правастатин, пропafenон, алпренолол, amitриптилин, амфетамин, бисопролол, гидрокортизон, донепезил, имипрамин, индинавир, карведилол, клозапин, лабеталол, мапротилин, мексилетин, метамфетамин, морфин, нортриптилин, ондансетрон, пароксетин, пропранолол, рисперидон, ритонавир, ропивакаин, селегилин, сертралин, спартеин, тимолол, тиоридазин, трамадол, фенфлурамин, фенформин, флекаинид, флувоксамин, флуоксетин, хлорпромазин, энкаирид |
| CYP3A4 | Алпрозолам, аторвастатин, винкристин, галотан, гидрокортизон, зидовудин, карбамазепин, кодеин, кортизол, кофеин, лидокаин, ловастатин, мидазолам, нифедипин, парацетамол, такролимус, тамоксифен, тестостерон, фенитоин, циклоспорин А, циклофосфамид, эритромицин, R-варфарин, S-варфарин, азитромицин, алкалоиды спорыньи, алфетанил, амиодарон, amitриптилин, амлодипин, анастрозол, астемизол, буспирон, бусульфам, верапамил, винбластин, галоперидол, глибенкламид, гранисетрон, дапсон, дексаметазон, декстрометорфан, диазепам, дизопирамид, дилтиазем, доксорубицин, зилеутон, имипрамин, индинавир, исадрипин, итраконазол, каннабиноиды, кетоконазол, кларитромицин, клиндамицин, кломипрамин, клоназепам, кодеин, кокаин, лансопразол, лозартан, лоратадин, метадон, мибефрадил, миконазол, нелфинавир, никардипин, нимодипин, нисолдипин, нитрендипин, ондансетрон, пероральные контрацептивы, паклитаксел, правастатин, преднизон, прогестерон, пропafenон, ретиноиды, ритонавир, рифабутин, рифампин, ропивакаин, саквинавир, салметерол, сертралин, силденафила цитрат, симвастатин, таксол, темазепам, теофиллин, терфенадин, тестостерон, триазолам, фексофенадин, фелодипин, фентанил, финастерид, флуконазол, флутамид, хинидин, хинин, хлорпромазин, хлорфенирамин, эстрадиол, эпопозид, этосуксимид |

элементов крови, ферментов, гормонов, других биохимических субстратов традиционно является широко применяемым в научно-практической медицинской деятельности [11, 12].

Следует констатировать тот факт, что биомаркеры, признанные эффективными у взрослых, часто экстраполируются на детскую популяцию без учета отличия патогенеза, фенотипических особенностей клиники заболеваний и результата фармакотерапевтического ответа при лечении того или иного заболевания [13, 14]. Перспективным направлением по оптимизации проводимой фармакотерапии и у взрослых, и у детей является фармакогенетический подход к применению лекарственных средств [15, 16].

Большинство ЛС, попадая в организм человека, подвергаются метаболизму – биотрансформации, в ходе которой происходит изменение фармакологической активности ЛС, снижение липофильности, повышение гидрофильности молекул ЛС. Биотрансформация осуществляется

в основном в печени и протекает в виде двух фаз. В 1-ую фазу биотрансформации происходят реакции окисления, восстановления, гидролиза. Во 2-ую фазу биотрансформации происходят реакции конъюгации с более гидрофильными молекулами. Следует подчеркнуть, что важнейшим ферментом биотрансформации является цитохром P450, который имеет более 1000 изоферментов, 5 из них (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4) метаболизируют до 90% всех ЛС [17–20]. В таблице 1 представлены типичные субстраты основных изоферментов цитохрома P450.

Под действием определенных ЛС может происходить индукция (увеличение скорости синтеза) микросомальных ферментов печени (изоферменты цитохрома P450). В результате при одновременном назначении многих ЛС с индукторами микросомальных ферментов повышается скорость метаболизма ЛС и снижается их действие. В не-

которых случаях может увеличиваться скорость метаболизма самого индуктора, вследствие чего уменьшаются его фармакологические эффекты. В таблице 2 представлена информация по сравнительной характеристике индукторов основных изоферментов цитохрома P450.

Целый ряд ЛС проявляют свои ингибирующие свойства относительно активности изоферментов цитохрома P450 (табл. 3).

Все этапы фармакогенетики ЛС находятся под контролем соответствующих генов, кодирующих ферменты биотрансформации ЛС и транспортеры ЛС [18]. Гены, кодирующие выработку изоферментов печени, участвующих в метаболизме ЛС, отличаются большим полиморфизмом, от которого зависит фармакокинетика препаратов, их эффективность и безопасность. В таблице 4 представлены данные о локализации генов изоферментов P450, участвующих в метаболизме ЛС.

С практической точки зрения представляет большой интерес рассмотрение

Таблица 2 Индукторы основных изоферментов цитохрома P450 [23]

| Изофермент цитохрома P450 | Сильные индукторы | Умеренные индукторы | Слабые индукторы |
|---------------------------|---|---|---|
| CYP1A2 | – | Монтелукаст, фенитоин, табачный дым | Омепразол, фенобарбитал, морицизин |
| CYP2C9 | – | Карбамазепин, рифампицин | Апрепитант, бозентан, фенобарбитал, экстракт зверобоя |
| CYP2C19 | – | Рифампицин | Артемизинин |
| CYP2D6 | Индукторы не выявлены | Индукторы не выявлены | Индукторы не выявлены |
| CYP3A4 | Авасимиб, карбамазепин, рифампицин, фенитоин, экстракт зверобоя | Бозентан, модафинил, нафцилин, этравирин, эфавиренз | Апрепитант, армодафинил, пиоглитазон, преднизолон, рефинамид, экстракт эхиноцеи |

Таблица 3 Ингибиторы основных изоферментов цитохрома P450 [17, 18]

| Изофермент цитохрома P450 | Ингибиторы основных изоферментов цитохрома P450 |
|---------------------------|---|
| CYP1A2 | Ципрофлоксацин, флувоксамин |
| CYP2C9 | Флуконазол, амиодарон |
| CYP2C19 | Ингибиторы протонной помпы (аутоингибиторы) |
| CYP2D6 | Флуоксетин, хинидин, бупропион |
| CYP3A4 | Кетоконазол, интраконазол, кларитромицин, ингибиторы протеаз, амиодарон, азитромицин, циклоспорин, дексаметазон, эритромицин, грейпфрутовый сок, изониазид, метронидазол, норфлоксацин, омепразол (слабый), хинидин, верапамил, зафирлукаст |

взаимодействия пары «лекарство – ген» и фармакотерапевтического ответа на примере использования ингибиторов протонной помпы. В связи со значительной распространенностью среди населения кислотозависимых заболеваний в реальной врачебной практике актуальной является оптимизация использования антисекреторных лекарственных средств. Среди них наиболее активными по фармакодинамическому эффекту являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). В современной клинической медицине все более внедряются принципы персонализирующей терапии, основанной на фармакогенетических особенностях действия ЛС при различных нозологических формах заболеваний. Проанализированы рациональные подходы к оптимизации использования указанной группы ЛС в реальной клинической практике врача с учетом современных клинико-фармакологических представлений и

данных по фармакогенетике ИПП (речь идет о фармакогенетических препаратах по современным представлениям) с акцентом на персонализирующую терапию. Используются доступные литературные источники, включая базу данных PubMed, а также собственный врачебный опыт.

ИПП в настоящее время являются наиболее эффективным классом антисекреторных препаратов и широко применяются в лечении гастродуоденальной патологии [18, 24]. Все ИПП являются пролекарствами, для активации которых важна скорость ионизации при кислотном значении pH и скорость метаболизма в печени. Несмотря на общий механизм действия и фармакологические эффекты ЛС этого класса, в клинической практике наблюдается межличностная вариабельность влияния ИПП на продукцию соляной кислоты. Большинство фармакогенетических

Таблица 4 Локализация генов изоферментов цитохрома P450, участвующих в метаболизме лекарственных средств [18]

| Изофермент цитохрома P450 | Хромосома | Локус |
|---------------------------|-----------|--------------|
| CYP1A1 | 15 | 15q22-q24 |
| CYP1A2 | 15 | 15q22-qter |
| CYP1B1 | 2 | 2q22 q22 |
| CYP2A6 | 19 | 19q13.2 |
| CYP2B6 | 19 | 19q13.2 |
| CYP2C8 | 10 | 10q24.1 |
| CYP2C9 | 10 | 10q24.1-24.3 |
| CYP2C18 | 10 | Нет данных |
| CYP2C19 | 10 | 10q24.1-24.3 |
| CYP2D6 | 22 | 22q13.1 |
| CYP2E1 | 10 | 10q24.3-qter |
| CYP3A4 | 7 | 7q22.1 |

исследований, проведенных к настоящему времени, продемонстрировали влияние генотипа на эффективность ИПП. Большой вклад в метаболизм ИПП вносит цитохромная система печени (P450). Определенные различия между ИПП наблюдаются в путях метаболизма, в частности, они касаются вклада разных изоферментов системы цитохрома P450 – CYP3A4 и CYP2C19. Наибольшее значение в метаболизме ИПП имеет изофермент CYP2C19, под воздействием которого образуются неактивные метаболиты и который определяет основные фармакокинетические показатели – максимальную концентрацию (C_{max}), площадь под кривой (AUC), клиренс [25, 26].

В зависимости от наличия разных аллелей генов изофермента CYP2C19 выделяют несколько фенотипов пациентов в соответствии с их способностью метаболизировать ИПП: экстенсивные метаболитаторы (EM) – носители диких аллелей (генотип CYP2C19*1/*1), промежуточные метаболитаторы (IM) – имеют мутации CYP2C19*2 и CYP2C19*3, слабые метаболитаторы

(PM) (CYP2C19*2/*2, CYP2C19*3/*3, CYP2C19*2/*3) и ультрабыстрые метаболиты (UM) – генотип CYP2C19*1/*17 и CYP2C19*17/*17 [27,28]. Д.А. Сычев и соавт. [29] изучили частоту генетических полиморфизмов CYP2C19 у 971 российского пациента с пептической язвой, получавших ИПП как ЛС первой линии. Это исследование является первым в России, в котором определена частота аллеля CYP2C19*17, связанная со сверхбыстрым фенотипом пациентов, для которых характерна низкая эффективность ИПП по подавлению образования соляной кислоты. Ультрабыстрыми метаболитами (UM) оказались 386 пациентов (39,76% от общего числа), экстенсивными метаболитами (EM) были 317 человек (32,65%). Таким образом, из 971 пациента с пептической язвой у 703 человек (72,4% от общей выборки) в связи с более активной метаболизацией ИПП можно прогнозировать недостаточную эффективность ЛС данной группы, особенно омепразола и эзомепразола, в меньшей степени – пантопризола и лансопризола в стандартных рекомендуемых дозах.

Установлено, что у медленных и быстрых метаболитов величина АУС наиболее значимо различается для препаратов первого поколения – омепразола, пантопризола, лансопризола (в 6,3, 6,0 и 4,3 раза соответственно), тогда как для препарата второго поколения рабепразола – только в 1,9 раза, что объясняется меньшим вкладом CYP2C19 в его метаболизм [25]. Исследования показывают, что значительная часть людей имеет измененную способность метаболизировать ИПП через CYP2C19 [30]. В клинических руководствах, разработанных голландской рабочей группой по фармакогенетике (DPWG), содержатся рекомендации по дозировке для четырех из шести ИПП: омепразола, эзомепразола, пантопризола и лансопризола. Эксперты рекомендуют высокие изменения дозы для ИПП, метаболизм которых больше зависит от CYP2C19. В случае фенотипов UM / RM рекомендуется увеличение дозы на 400%, 200% и 100–200% для пантопризола, лансопризола и омепразола соответственно. Для эзомепразола,

метаболизм которого меньше зависит от CYP2C19, рекомендуется увеличение дозы на 50–100% для людей с фенотипом UM / RM [31]. С позиций клинической фармакологии важно подчеркнуть, что рабепразол, имея фармакокинетические отличия от других ИПП и меньшую зависимость от метаболизма с помощью CYP2C19, обладает клиническими преимуществами. Для рабепразола, в частности, свойственен неэнзиматический путь метаболизма с образованием тиоэфира. Преодоление проблем, связанных с определением генетического полиморфизма CYP2C19 у конкретных пациентов в реальной врачебной практике, пока представляет большие затруднения, так как молекулярно-генетические исследования еще малодоступны практикующему врачу. Тем не менее, на практике можно заподозрить принадлежность пациентов к быстрым метаболитам, ориентируясь на сохранение болевого абдоминального синдрома на 3–4-е сутки от начала приема ИПП, а также принимая во внимание медленную эндоскопическую динамику при эпителизации эрозий и рубцевании язвенных дефектов у пациента. С учетом установленных фармакогенетических характеристик клинико-фармакологически предпочтительно эмпирически использовать из ЛС группы ингибиторов протонной помпы – например, рабепразол [25, 32]. Международный согласительный документ по эрадикации *Helicobacter pylori* (Maastricht IV / Florence Consensus Report) содержит рекомендации применения именно рабепразола в условиях наличия проблем с резистентностью *Helicobacter pylori* к антибиотикам в случаях отсутствия успеха в эрадикации, что позволяет повысить эффективность фармакотерапевтического ответа на 8–12% даже при отсутствии генетического тестирования пациентов [33].

Для практических врачей актуальной является информация по лечению бронхиальной астмы с учетом результатов многочисленных фармакогенетических исследований, проводимых в различных странах мира [34–36]. Достижения в области

высокопроизводительных геномных технологий улучшили понимание патофизиологии заболевания и позволили лучше охарактеризовать реакцию и токсичность лекарственных средств на основе индивидуальной генетической структуры. В настоящее время все активнее стало проводиться изучение роли фармакогеномики не только на взрослой популяции, но и в педиатрической практике [37–40].

Приведен анализ ряда публикаций по результатам фармакогеномных исследований у детей с аллергическими заболеваниями.

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, которое у каждого пациента имеет свои особенности течения. Существует целый ряд фенотипов БА, выделенных на основании клинических, физиологических критериев и характеристик разнообразных биомаркеров [9–11]. При лечении БА наиболее широко используются ингаляционные селективные β₂-агонисты, действующие на β₂-адренорецептор (ADRB₂). Последний опосредует физиологические реакции дыхательных путей, включая бронходилатацию, снижает чувствительность гладкой мускулатуры бронхов к неспецифическим бронхоспастическим стимулам, усиливает мукоцилиарный клиренс, ингибирует холинергическую нейротрансмиссию, а также выделение медиаторов аллергии из тучных клеток и базофилов. Ген, кодирующий ADRB₂, является чрезвычайно полиморфным. Некоторые полиморфизмы гена ADRB₂ приводят к изменениям аминокислотной последовательности β₂-адренорецептора, что нарушает его функциональные свойства, влекущие либо отсутствие бронхолитического эффекта, либо нежелательные побочные проявления. Предпринимаемые многочисленные исследования гена ADRB₂ расширяют наши представления о возможностях повышения эффективности фармакотерапии БА [34, 41, 42].

Е.А. Toraih и соавт. [43] изучили риск развития БА и эффективность фармакотерапии у детей и подростков по двум наиболее распространенным вариантам гена ADRB₂, а именно rs1042713 (Arg16Gly) и rs1042714 (Gln27Glu). Авторы выявили важный для

практики факт, что гаплотип Gly16/Glu27 у гомозиготных лиц обеспечивал защиту от развития астмы и был связан с более низкой частотой возникновения дыхательной недостаточности и образования мокроты. В то же время гаплотип Arg16/Gln27 демонстрировал ассоциацию с более эффективным ответом на проводимое лечение БА с использованием селективных β -агонистов [43].

Представляет большой практический интерес исследование роли полиморфных локусов Arg16Gly и Gln27Glu гена ADRB2 в патогенезе atopических заболеваний у детей в Беларуси [44]. В данной работе было обследовано 276 детей с БА, 11 пациентов с atopическим дерматитом (АД) и 214 здоровых индивидуумов (контроль). Как указывают авторы проведенного исследования, выявленные частоты аллелей полиморфного локуса Arg16Gly и генотипов в контрольной группе соответствовали данным европейских и российских ученых. Статистически значимые различия в распределении частоты встречаемости генотипов полиморфного локуса Arg16Gly от контрольной группы были выявлены у пациентов с atopической патологией в целом ($p=0,01$), а также в группах пациентов с БА ($p=0,05$) и с АД ($p=0,05$). Цитируемые авторы обосновывают тот факт, что аллель 16Gly гена ADRB2 встречался чаще в группах белорусских детей с atopической патологией по сравнению с группой контроля ($p=0,04$), что указывает на ассоциацию данного аллеля с повышенным риском развития atopической патологии ($OR=1,28$; 95% CI 1,01–1,63). Частота встречаемости генотипа 16ArgArg была статистически значимо в 2 раза выше в контрольной группе по сравнению со всеми группами пациентов ($p=0,003$ – для общей группы, $p=0,01$ – для пациентов с БА и $p=0,02$ – для группы с АД), что указывает на протективную значимость данного генотипа в отношении риска возникновения atopических заболеваний в целом ($OR=0,48$; 95% CI 0,29–0,79). Авторами установлена ассоциация генотипа 27GluGlu полиморфного локуса Gln27Glu с предрасположенностью к АД ($OR=1,89$; 95% CI 1,09–3,30) и снижением вероятности возникновения дермореспираторного синдрома (при-

соединение к АД бронхиальной астмы) ($OR=0,47$; 95% CI 0,28–0,80). Н.Н. Чакова и соавт. на основании выявления отсутствия различий в распределении аллельных вариантов Gly16Arg гена ADRB2 между группами пациентов с БА и АД предположили, что аллель 16Gly гена ADRB2 через нарушение проведения регуляторного сигнала в адренореактивной системе участвует в формировании фенотипа аллергических заболеваний (АЗ) в целом [44].

По данным Пономаревой М.С. с соавт. [45], изучавших семейный полиморфизм гена ADRB2 при БА в детском возрасте, мутация в гене ADRB2 у детей с БА встречается чаще, чем у практически здоровых: в 2 раза – по Arg16Gly и в 3 раза – по Gln27Glu. У трети детей с БА встречается одновременно мутация обоих полиморфизмов, причем мутация полиморфизма Gln27Glu всегда находится в комбинации с мутацией полиморфизма Arg16Gly. Авторами выявлен факт того, что причиной обострения астмы в группе детей с мутациями гена является контакт с аллергеном, а у детей с астмой, но без мутации – респираторные инфекции. Семейный характер полиморфизма гена ADRB2 прослеживался у 27,5% детей с БА, мутация обоих полиморфизмов в парах «пробанд – родитель» констатирована в 12,5% случаев (преимущественно в паре с матерями – до 80%) [45].

Сопоставление данных об эффективности неотложной терапии при приступе БА у детей в зависимости от тяжести и фенотипа заболевания, а также особенностей генотипа полиморфизма Arg16Gly ADRB2 показало, что у пациентов с генотипом Gly16Gly наступает быстрое истощение чувствительности β 2-адренорецепторов к β 2-агонистам короткого действия (феномен down-регуляции). Указанное исследование, как и вышеприведенные, иллюстрирует современные возможности к обоснованию эффективной фармакотерапии любого заболевания, в частности, БА у детей и подростков [46].

Генетическая детерминированность может быть ответственна за 60–80% вариации ответа на ряд противоастматических препаратов [47]. Особую актуальность для практического здравоохранения имеет дальнейшее изучение генов лекарственных мишеней,

в частности, гена β 2-адренорецептора, изменение функциональной активности которого существенным образом сказывается на эффективности лекарственной терапии бронхиальной астмы. А. Scararotta и соавт. [48] провели исследование с целью выявления связи однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) ранее изученного гена ADRB2 на фармакотерапевтический ответ β 2-агонистов короткого действия у детей с астмой. Присутствие генотипов Arg/Gly или Gly/Gly в положении 16 гена ADRB2 было достоверно связано с ухудшением ответа на применяемые бронхолитики (FEV1 по данным бронходилатационного теста составила $108,68\pm 15,62\%$ в Arg/Arg против $101,86\pm 14,03\%$ в Arg/Gly или Gly/Gly пациентов, $p=0,02$).

Важным с практических позиций является исследование Ж.А. Мироновой и соавт., в котором авторы обнаружили ассоциации аллельных вариантов Gly16Arg гена ADRB2 с клиническими фенотипами БА [49]. При оценке количества эозинофилов в периферической крови как косвенного показателя активности аллергического воспаления было выявлено, что носительство генотипа 16GlyGly гена ADRB2 у пациентов с БА повышало риск возникновения эозинофилии в периферической крови практически в 6 раз, а по мере увеличения вклада аллеля 16Arg содержание эозинофилов в крови уменьшалось. В этом же исследовании было показано, что носительство аллеля 16Gly гена ADRB2 повышало риск развития дыхательной недостаточности (ДН) 2-й степени в 17 раз, что позволило рассматривать аллель 16Arg как протективный фактор в отношении прогрессирования ДН [49].

Профессор И.И. Балаболкин и соавт. [50] анализируют современные научные исследования, посвященные изучению генетической детерминированности фармакологического ответа на лечение больных БА ингаляционными глюкокортикоидами, β 2-агонистами короткого действия и антагонистами лейкотриеновых рецепторов. Приводятся данные об участии аллеля Gly16 в формировании фенотипа с тяжелым течением БА и толерантностью к терапии β 2-агонистами и ингаляционными глюкокортикостероидами, а различный ответ на антилейкотриеновые ЛС может быть связан с полиморфизмом промотора

гена ALOX5. Авторы на основании обзора исследований и собственных данных делают вывод о том, что полиморфные варианты генов могут изменять ответ пациентов с бронхиальной астмой на проводимую терапию, а их определение должно быть использовано для прогнозирования индивидуальной реакции на конкретные противоастматические ЛС [50].

В заключение целесообразно привести высказывание профессора Д.А. Сычева, главного редактора журнала «Фармакогенетика и фармакогеномика», о том, что «лавинообразное увеличение числа публикаций, касающихся фармакогенетики и фармакогеномики, показывает, что это направление вызывает повышенный интерес со стороны не только ученых, но и практикующих врачей». Цитируемый автор – ведущий специалист по рассматриваемой проблеме – подчеркивает, что персонализированная медицина – это новая доктрина современного здравоохранения, в основе которой лежит практическое применение новых молекулярных технологий для совершенствования оценки предрасположенности к болезням и их профилактики и лечения [51, 52].

Общепризнано, что самой перспективной технологией персонализированной медицины является фармакогенетическое тестирование, которое становится все более доступным методом в практическом здравоохранении относительно определенных лекарственных средств. Следует подчеркнуть, что и в Республике Беларусь направление по фармакогенетическим и фармакогеномным исследованиям стало успешно применяться в реальной врачебной практике, демонстрируя современный подход к оказанию медицинской помощи населению на основе индивидуальных характеристик пациентов в рамках стратегии персонализированной медицины [44, 53, 54].

ЛИТЕРАТУРА

- Сычев Д. Лечить не болезнь, а больного, или фармакогенетика в действии. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.zdrav.net/analysis/lechit. – Дата доступа: №4628, 28 ноября 2014.
- Кукес В.Г., Олефир Ю.В., Прокофьев А.Б. и соавт. // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – №25 (5). – С.14–17.
- Scarpa M., Ceci A., Tomanin R., et al. // EPMA J. – 2011. – Vol.2, N2. – P.231–239.
- Цубанова Н.А., Бурьян Е.А., Севастьянова Т.В., Деримедведь Л.В. // Рациональная фармакотерапия. – 2016. – №1. – С.32–36.
- Василевский И.В. // Аллергология и иммунология. – 2016. – №17 (2). – С.129.
- Zhou Y., Mkrchtian S., Kumondai M., et al. // Pharmacogenomics J. – 2019. – Vol.19, N2. – P.115–126.
- Lauschke V.M., Milani L., Ingelman-Sundberg M. // The AAPS Journal. – 2018. – Vol.20, N4.
- Балаболкин И.И., Булгакова В.А. // Фармацевтика. – 2016. – №14. – С.14–19.
- Василевский И.В. // Здравоохранение. – 1996. – №1. – С.10–13.
- Василевский И.В. // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2017. – №1. – С.47–59.
- Чучалин А.Г. // Тер. архив. – 2014. – №3. – С.4–13.
- Василевский И.В. // Аллергология и иммунология. – 2016. – №17 (2). – С.128–129.
- Goldman J., Becker M.L., Jones B., et al. // Biomark Med. – 2011. – Vol.5, N6. – P.781–794.
- Shastri B.S. // J Pediatr Genet. – 2012. – Vol.1. – P.79–84.
- Мирзаев К.Б., Маммаев С.Н., Сычев Д.А. и др. // Российские медицинские вести. – 2014. – Т.ХІХ, №2. – С.57–62.
- Jacob T.B., Pharm D., David G., et al. // J. Pediatr. Pharmacol. Ther. – 2018. – Vol.23, N6. – P.499–501.
- Сычев Д.А., Денисенко Н.П., Отделенов В.А., Смирнов В.В. // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2016. – №2. – С.4–11.
- Клиническая фармакология. Учебник. Под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. М., 2017. – 1024 с.
- Василевский И.В. // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2014. – №6. – С.5–23.
- Василевский И.В. Особенности применения лекарственных средств в детском возрасте. Клиническая фармакология: Учебное пособие / Под ред. проф. М.К. Кевры. – Минск, 2015. – С.78–89.
- Rendis S. // Drug Metab Rev. – 2002. – Vol.34, N1–2. – P.83–448.
- James R. A Textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 5th ed. – London, 2008.
- U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). [http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/Compliance/Regulatory Information/Guidances/UCM292362.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/Compliance/Regulatory%20Information/Guidances/UCM292362.pdf).
- Василевский И.В. Клинико-фармакологические подходы к лечению заболеваний системы пищеварения у детей и подростков. в кн.: Видаль. Специалист Беларусь. Справочник «Педиатрия». – М., 2015. – С.313–364.
- Леонова М.В. // Медицинский совет. – 2015. – №17. – С.96–101.
- Hagymási K., Müllner K., Herszényi L., Tulassay Z. // Pharmacogenomics. – 2011. – Vol.12, N6. – P.873–888.
- Furuta T., Shirai N., Sugimoto M., et al. // Pharmacogenomics. – 2004. – Vol.5, N2. – P.181–202.
- Chaudhry A.S., Kochhar R., Kohli K.K. // Indian J. Med. Res. – 2008. – Vol.127, N6. – P.521–530.
- Sychev D.A., Denisenko N.P., Sizova Z.M., et al. // Pharmgenomics Pers. Med. – 2015. – Vol.8. – P.111–114.
- Rouby E.N., Lima J.J., Johnson J.A. // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. – 2018. – Vol.14, N4. – P.447–460.
- Swen J.J., Nijenhuis M., de Boer A., et al. // Clin. Pharmacol. Ther. – 2011. – Vol.89. – P.662–673.
- Василевский И.В. Оптимизация использования ингибиторов протонной помпы с учетом их фармакогенетической характеристики в реальной врачебной практике педиатра. Материалы 26 Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». – М., 2019. – С.128–130.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. // Gut. – 2012. – Vol.61. – P.646–664.
- Yue Huo, Hong-Yu Zhang. // Genes. – 2018. – Vol.9. – P.2371.
- Meyers D.A., Bleeker E.R., Holloway J.W., Holgate S.T. // Lancet Respir. Med. – 2014. – Vol.2. – P.405–415.
- Vijverberg S.J., Farzan N., Slob E.M., et al. // Expert Review of Respiratory Medicine. – 2018. – Vol.12, N1. – P.55–65.
- Бочков Н.П. // Педиатрия. – 2001. – №3. – С.4–7.
- Сычев Д.А. // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – №5. – С.77–83.
- Stevens A., De Leonibus C., Hanson D., et al. // Pharmacogenomics. – 2013. – Vol.14, N15: Review.
- Lindsey K., Mathew G., Kitzmiller J. // Clin. Pediatr. (Phila). – 2014. – Vol.53, N9. – P.831–838.
- Hizawa N. // J. Clin. Pharm. Ther. – 2009. – Vol.34, N6. – P.631–643.
- Sánchez-Martín A., García-Sánchez A., Isidoro-García M. // Methods Mol. Biol. – 2016. – Vol.1434. – P.255–272.
- Toraih E.A., Hussein M.H., Ibrahim A., et al. // Frontiers In Bioscience Elite. – 2019. – Vol.11. – P.61–78.
- Чакова Н.Н., Воловик Н.О., Ниязова С.С. и др. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2017. – №3. – С.30–34.
- Пономарева М.С., Фурман Е.Г., Хузина Е.А. и др. // Пермский медицинский журнал. – 2015. – №32 (5). – С.30–36.
- Банадыга Н.В., Волошин С.Б. // Современная педиатрия. – 2016. – №4 (76). – С.62–65.
- Генетика бронхолегочных заболеваний / Под ред. Пузырева В.П., Огородовой Л.М. – М., 2010. – 160 с.
- Scaparrotta A., Franzago M., Marcovecchio M.L., et al. // J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv. – 2019. – Vol.32, N3. – P.164–173.
- Миронова Ж.А., Трофимов В.И., Янчина Е.Д., Дубина М.В. // Проблемы клинической медицины. – 2009. – №1 (19). – С.58–61.
- Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Пинеллис В.Г., Тюменцева Е.С. // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – №16 (2). – С.20–31.
- Сычев Д.А. // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2015. – №1. – С.3.
- Левданский О.Д., Родькин М.С., Данилов Д.Е. и др. // Молекулярная и прикладная генетика. – 2016. – №20. – С.80–86.
- Родькин М.С., Левданский О.Д., Панкратов В.С., Данилов Д.Е. // Молекулярная и прикладная генетика. – 2017. – №22. – С.43–51.

Поступила 02.12.2019 г.