

Иванова Марья Ивановна
: 01.01.1972 :
: 23.05.2018
;
: 23.05.2018 17:53

: 3300089967



		.
CYP1A1*2A: 6235T>C (rs4646903)	T/T	T/T
CYP1A1*2C: 1384A>G (rs1048943)	A/A	A/A
CYP1A1*4: 1382C>A (rs1799814)	C/C	C/C
CYP1A2*1F: -154C>A (rs762551)	A/A	A/A
CYP2C9*2: 430C>T (rs1799853)	C/T	C/C
CYP2C9*3: 1075A>C (rs1057910)	A/A	A/A
CYP3A4*1B: -392A>G (rs2740574)	A/A	A/A

: 07.06.2018

: . .



Генетическая карта здоровья
Информация для лечащего врача

Профиль «ФАРМА-Скрин»

**Генетические факторы взаимодействия с
лекарственными препаратами. Фаза 1.**

СОДЕРЖАНИЕ

Содержание	1
Введение. ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	2
Генотип пациента и возможные изменения метаболизма лекарственных препаратов.....	4
Резюме.....	6
ПРИЛОЖЕНИЕ	7
Используемые термины и сокращения.....	7
Вниманию пациентов	8

ВВЕДЕНИЕ. ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ.

Профиль «Фарма-скрин»

Фармакогенетика изучает влияние генетических факторов на эффективность лекарств. В настоящее время известно, что большинство лекарственных препаратов эффективно лишь у 25-60% пациентов, при этом вклад генетических факторов в реакцию организма на лекарство составляет до 95% .

В случае выявления необходимости применения соответствующих препаратов можно ориентироваться на приведенную ниже таблицу. Однако, для принятия окончательного решения о назначении препараты и его дозы, необходима консультация профильного врача.

CYP – семейство генов цитохромов P450, через которые метаболизируется большинство лекарственных средств. Полиморфизмы в этих генах изменяют активность метаболизма, в результате чего лекарственное вещество может накапливаться в органах и тканях и его побочный эффект возрастает.

Некоторые лекарственные средства могут метаболизироваться несколькими путями и для оценки их эффекта требуется изучение комплекса генетических полиморфизмов.

Персональный подход в лечении означает выбор лекарственного препарата (ЛП) или дозы ЛП, основанный на индивидуальных особенностях пациента. Учитывается возраст, пол, масса тела, сопутствующие заболевания, функциональная способность органов, лекарственные взаимодействия. Но наибольшее значение в индивидуальном подходе имеют генетические особенности пациента, которые заключаются в различной активности ферментов, принимающих участие в биотрансформации ЛП в организме, а также индивидуальной чувствительности организма к действию ЛП. Около 50% неблагоприятных фармакологических ответов (развитие нежелательной лекарственной реакции или недостаточная эффективность) зависят от генетических особенностей пациента.

Гены семейства цитохромов обеспечивают I фазу метаболизма. Известно более 200 вариантов аллелей генов семейства цитохромов, при этом наибольшее количество установлено для CYP2D6 – 46, для CYP2C9 – 12, для CYP2C19 – 16.

Аллельные варианты генов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов (ЛП) могут приводить к повышению или снижению активности работы гена.

В зависимости от эффекта аллеля риска индивидуумов можно разделить на группы:

- имеющие гомозиготный генотип по «дикому» (не мутантному) аллелю и имеющие нормальную активность фермента. Для них обычно подходят стандартные возрастные дозы препаратов, а риск побочных эффектов от их применения минимальный

- имеющие гетерозиготный генотип по «дикому» (не мутантному) аллелю и один аллель риска. Активность фермента может быть умеренно снижена. Для них обычно подходят стандартные или несколько сниженные возрастные дозы препаратов, а риск побочных эффектов от их применения относительно низкий.

-имеющие гомозиготный генотип по аллелю риска (мутантному), обладающие сниженной ферментативной активностью и являющиеся так называемыми «медленными метаболизаторами». Обычно им требуются меньшие дозы препаратов и у них чаще развиваются побочные эффекты. Вследствие генетически опосредованного уменьшения активности определяющего метаболизм фермента наблюдается общее снижение скорости метаболизма, что сопровождается накоплением высоких концентраций ЛП в организме и значительным повышением риска развития побочных эффектов ЛП.

-имеющие несколько копий гена и являются «ультрабыстрыми метаболизаторами». Применение стандартной дозы ЛП у «ультрабыстрых метаболизаторов» влечет за собой быстрое выведение ЛП и развитием ситуации, когда терапевтический эффект не достигается.

Частота аллелей, определяющих активность кодируемого фермента, различна среди представителей разных популяций, что необходимо учитывать при проведении фармакогенетического исследования.

Среди препаратов одной фармакологической группы наблюдается вовлечение различных типов цитохромов в их метаболизм, что обеспечивает выбор ЛП в случае генетически обусловленного риска использования аналога.

Полиморфные маркеры следующих генов могут использоваться для оценки влияние генетических факторов на метаболизм лекарственных препаратов в организме:

CYP1A1 Цитохром P450 подсемейство 1, полипептид 1(полиморфизмы 1384 A>G (*2C rs1048943), 1382 C>A (*4 rs1799814), 6235 T>C (*2A rs4646903));

CYP1A2 Цитохром P450 подсемейство 1, полипептид 2 (полиморфизм -154 C>A (*1F rs762551));

CYP3A4 Цитохром P450 подсемейство IIIA, полипептид 4 (полиморфизм -392 A>G (*1B rs2740574));

CYP2C9 Цитохром P450 подсемейство IIC, полипептид 9 (полиморфизмы с.430C>T (*2 rs1799853) - Аллель *2 и с.1075A>C (*3 rs1057910) - Аллель *3).

ГЕНОТИП ПАЦИЕНТА И ВОЗМОЖНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ.

Ген/аллель	Генотип пациента/мета- болизатор	Какие лекарственные препараты метаболизует	Рекомендации
CYP1A1 1384 A>G 1382 C>A 6235 T>C	AA CC TT Нормальный	Эстрогены	Без особенностей
CYP1A2 -154 C>A	AA Быстрый	Парацетамол, амитриптилин, диазепам, фторхинолоны, кофеин, эстрогены, пропранолол, теофиллин, фенацетин, метадон, верапамил, тамоксифен.	Лекарственные препараты могут применяться в повышенных возрастных дозировках.
CYP2C9 c.430C>T *2 c.1075A>C C *3	CT AA Медленный	Противодиабетические средства - производные сульфаниламидов, толбутамид. Блокаторы рецепторов ангиотензина: лозартан, ирбисортан. Антикоагулянты кумаринового ряда: варфарин. Амiodорон, фенацетин, диклофенак, напроксен, целикоксиб, ибупрофен, пироксикам, прогестерон, дезогестрел, аценокумарол, варфарин, пропофол, кандесартан, лозартан, ирбесартан, глипезид, омепразол, диазепам, амитриптилин, тамоксифен, вальпроаты. Тетрациклин, Тиреоидные гормоны, Флуконазол, Ципрофлоксацин, Эритромицин.	Лекарственные препараты могут применяться в сниженных возрастных дозировках.

Ген/аллель	Генотип пациента/метаболизатор	Какие лекарственные препараты метаболизирует	Рекомендации
CYP3A4 -392 A>G	AA Нормальный	Основной метаболизатор для: имуннодепрессанты (циклоспорин, сиролимус, такролимус); средства, применяемые при химиотерапии (анастрозол, циклофосфамид, доцетаксел, эрлотиниб, тирфостин, этопозид, ифосфамид, паклитаксел, тамоксифен, тенипозид, винбластин, виндезин, гефитиниб); противогрибковые средства (клотримазол, кетоконазол, итраконазол); макролиды (klarитромицин, эритромицин); трициклические антидепрессанты (амитриптилин, кломипрамин, имипрамин); антидепрессанты — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, сертралин); антипсихотики (арипипразол, галоперидол, zipрасидон, рисперидон); опиоидные анальгетики (альфентанил, кодеин, метадон, фентанил); бензодиазепины (алпразолам, клоназепам, мидазолам, флунитразепам); гиполипидемические статины (аторвастатин, ловастатин, симвастатин); блокаторы кальциевых каналов (амлодипин, верапамил, дилтиазем, нифедипин, фелодипин); половые гормоны (левоноргестрел, мифепристон, тестостерон, эстрадиол, этинилэстрадиол, финастерид), а также амиодарон, буспирон, венлафаксин, силденафил и другие, в меньшей степени: омепразол, эзомепразол, цизаприд.	Без особенностей.

РЕЗЮМЕ

У обследуемой выявлена средняя скорость метаболизма лекарственных средств, в обмене которых участвует цитохром CYP1A1 (см таблицу), что не приводит к увеличению частоты побочных эффектов при применении стандартных дозировок.

У обследуемой выявлена высокая скорость метаболизма лекарственных средств, в обмене которых участвует цитохром CYP1A2 (см таблицу), что может привести к недостаточной эффективности при применении стандартных дозировок.

У обследуемой выявлена умеренно сниженная скорость метаболизма лекарственных средств, в обмене которых участвует цитохром CYP2C9 (см таблицу), что может привести к увеличению частоты побочных эффектов при применении стандартных дозировок.

У обследуемой выявлена средняя скорость метаболизма лекарственных средств, в обмене которых участвует цитохром CYP3A4 (см таблицу), что не приводит к увеличению частоты побочных эффектов при применении стандартных дозировок.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Используемые термины и сокращения

АЛЛЕЛЬ (от греч. allelon - друг друга, взаимно) - один из возможных вариантов гена. Все гены соматических клеток, за исключением генов, расположенных в половых хромосомах, представлены двумя аллелями, один из которых унаследован от отца, а другой – от матери. Здесь, в узком смысле, используется для обозначения определенного варианта полиморфного гена.

ГЕН (греч. genos - род, рождение, происхождение) - материальный носитель наследственной информации, представляющей из себя участок ДНК, несущий целостную информацию о строении и особенностях синтеза одной молекулы белка.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ – здесь, участок гена для которого в популяции существует более одного варианта нуклеотидной последовательности. Наиболее часто встречаются однонуклеотидные полиморфизмы (SNP от singlenucleotidepolymorphism) – замена одного нуклеотида на другой в конкретной точке генома.

ГЕНОТИП (греч. genos - род, рождение, происхождение + typos - отпечаток, образец, тип) - (здесь, в узком смысле) генетическая информация, содержащаяся в паре родительских аллелей какого-либо гена у данного индивидуума.

ГЕТЕРОЗИГОТНЫЙ ГЕНОТИП (ГЕТЕРОЗИГОТНОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕНА) – генотип, содержащий разные аллели одного гена.

ГОМОЗИГОТНЫЙ ГЕНОТИП (ГОМОЗИГОТНОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕНА) – генотип, содержащий одинаковые аллели одного гена.

МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ (БОЛЕЗНИ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ) — болезни, которые развиваются в результате взаимодействия определённых генетических факторов и специфических воздействий факторов окружающей среды.

мРНК – Матричная рибонуклеиновая кислота (синоним — информационная РНК, иРНК). Используется в ходе трансляции как матрица для синтеза белков.

НУКЛЕОТИД – единичное звено молекулы ДНК. Существуют четыре типа нуклеотидов, сочетание которых формирует нуклеотидную последовательность ДНК: А (аденин), G (гуанин), Т (тимин), С (цитозин).

ФАКТОРЫ РИСКА – общее название факторов, не являющихся непосредственной причиной определенной болезни, но увеличивающих вероятность ее возникновения. Подразделяются на модифицируемые (поведенческие) и немодифицируемые (физиологические).

ФЕНОТИП (от греч. phainon - обнаруживающий, являющийся и typos - отпечаток) - обозначает всю совокупность проявлений генотипа (общий облик организма), а в узком - отдельные признаки (фены), контролируемые определёнными генами. Понятие фенотип распространяется на любые признаки организма, начиная от первичных продуктов действия генов - молекул РНК и полипептидов и кончая особенностями внешнего строения, физиологических процессов, поведения и т.д. Фенотип формируется на основе взаимодействия генотипа и ряда факторов внешней среды.

Вниманию пациентов

Приведенная информация основана на данных последних научных и клинических исследований в данной области и носит исключительно справочный характер.

Персональный результат генетического исследования должен передаваться Вам только после предварительных разъяснений и консультирования с врачом. Оценка значимости генетических особенностей Вашего организма находится в исключительной компетенции врача или тренера и может быть произведена только на основании всей совокупности знаний о Вашем здоровье и образе жизни.