

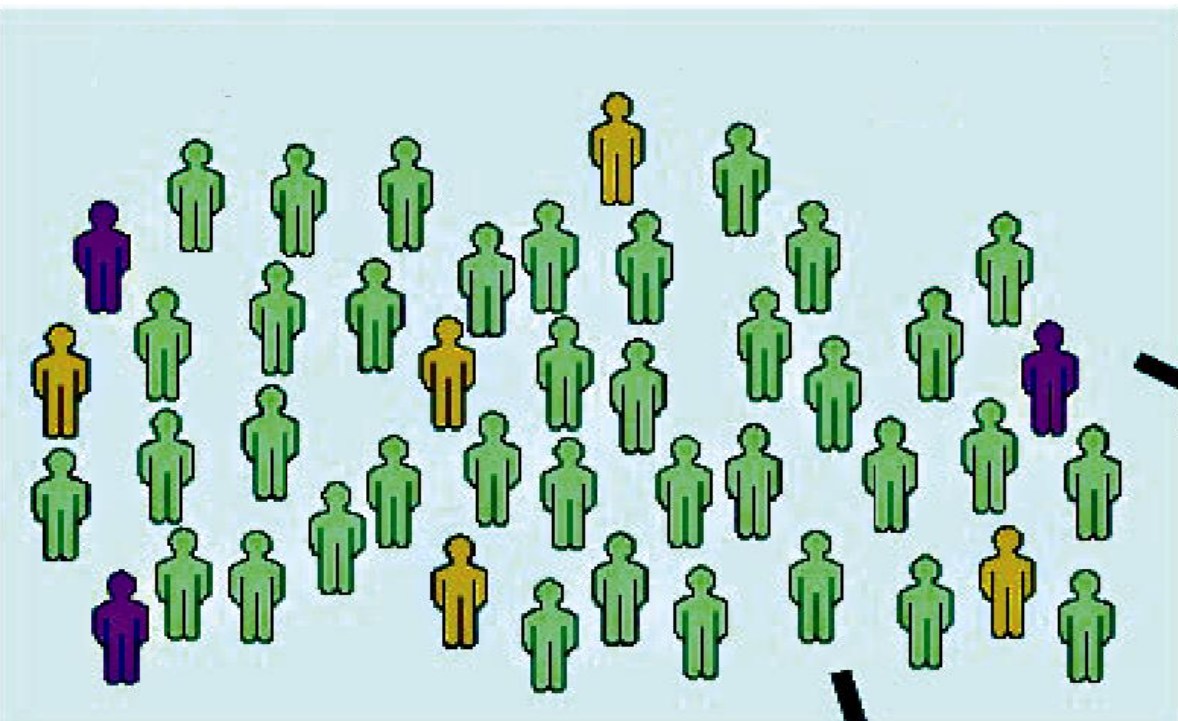
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА БІОЛОГІЇ

ФАРМАКОГЕНЕТИКА -
ПЕРСПЕКТИВНИЙ ШЛЯХ
ОПТИМІЗАЦІЇ
ФАРМАКОТЕРАПІЇ
ЗАХВОРЮВАНЬ

Автори: Семко Дарья, студентка 1 курсу,
Кошова О.Ю., к.фарм.н., доц. каф. біології

Безпечна та ефективна фармакотерапія на сьогодні залишається однією з найгостріших проблем сучасної медицини. За даними різних авторів у 10-40% пацієнтів застосування лікарських засобів (ЛЗ) виявляється не ефективним. Небажані лікарські реакції (НЛР) розвиваються у 10% хворих



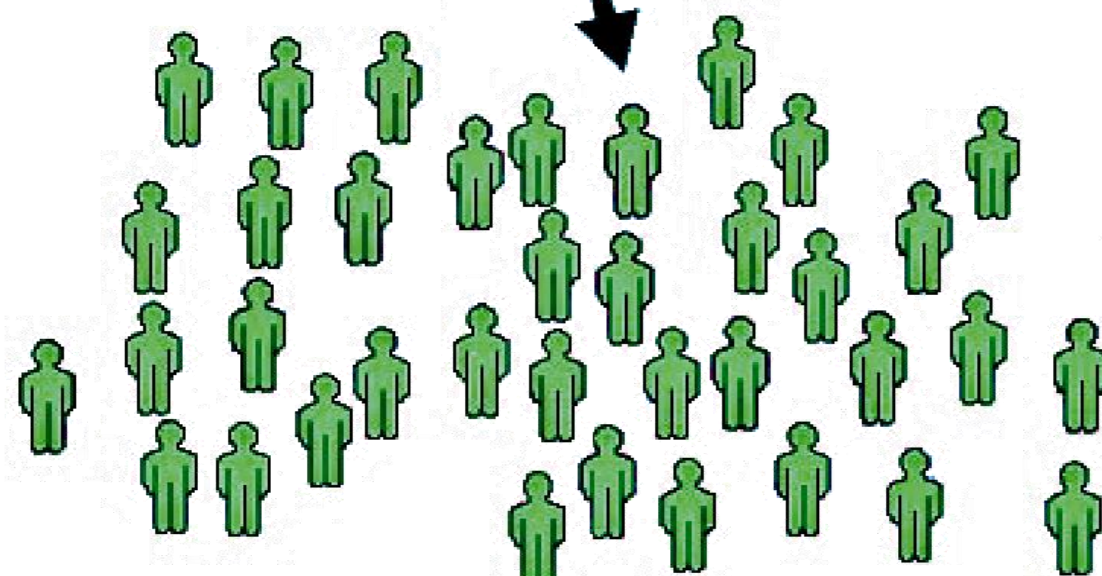


**ТОКСИЧНА
ВІДПОВІДЬ**

**НЕМАЄ
ВІДПОВІДІ**



**ВІДПОВІДЬ
БЕЗ
ПОБІЧНОЇ ДІЇ**



Неадекватна фармакологічна реакція на лікарські засоби пов'язана з індивідуальними особливостями їх фармакокінетичних і фармакодинамічних характеристик у тієї чи іншої людини.

Фармакокінетика лікарських засобів в організмі включає ряд фізіологічних і біохімічних процесів (всмоктування, розподіл, біотрансформацію, виведення) та обумовлена генетичними та фізіологічними особливостями індивідуума (статтю, віком, супутніми захворюваннями, особливостями харчування, наявністю шкідливих звичок (куріння, вживання алкоголю та ін.).

Вплив різних факторів на дію лікарських засобів

Фактори зовнішнього середовища	Фактори, обумовлені організмом	
<ul style="list-style-type: none">•Температура•Тиск•Вологість•УФ-промені•Іонізуюча радіація <p>- змінюють стан організма і ефект дії ліків</p>	<p>Фармакологічний ефект визначає функціональний стан організма, особливо печінки і нирок (патологічні стани підвищують чутливість до лікарських засобів)</p>	<p>Вік</p> <ul style="list-style-type: none">•У новонароджених всмоктування ЛЗ в ШКТ відбувається більш повільно, ніж у дорослих.•Інактивація ЛЗ у дітей відбувається значно повільніше з-за недосконалості ферментних систем.•В похилому віці ↓ секреторна і моторна ф-я ШКТ, ↓ активність ферментів і абсорбція•Жінки більш чутливі до ЛЗ під час лактації, вагітності, в менструальний період

**ГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ
ВИЗНАЧАЮТЬ 50%
НЕСПРИЯТЛИВИХ
ВІДПОВІДЕЙ ЛЮДИНИ НА
ЛІКИ, ЩО РЕЄСТРУЮТЬСЯ
У КЛІНІЦІ**

**Генетичні
особливості
пацієнта**



50%

СТАТЬ

ВІК

**ТЯЖКІСТЬ ОСНОВНОГО
ЗАХВОРЮВАННЯ**

**СУПУТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ,
ОСОБЛИВО ПЕЧІНКИ ТА НИРОК**

**СУМІСНЕ ЗАСТОСУВАННЯ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА БАД**

ОСОБЛИВСТІ ХАРЧУВАННЯ

**ШКІДЛИВІ ЗВИЧКИ: КУРІННЯ,
АЛКОГОЛЬ, НАРКОТИКИ**

50%

Основою відмінностей у відповіді на ліки є ПОЛІМОРФІЗМ генів білків, що опосередковують перебіг фармакокінетичних та фармакодинамічних процесів

ПОЛІМОРФІЗМОМ НАЗИВАЄТЬСЯ ОДНОЧАСНЕ ІСНУВАННЯ В ПОПУЛЯЦІЇ КІЛЬКОХ АЛЕЛЬНИХ ВАРІАНТІВ БУДЬ-ЯКОГО ГЕНА

БІЛЬШІСТЬ ВІДОМИХ ПОЛІМОРФІЗМІВ ВИРАЖАЮТЬСЯ АБО В ЗАМІНАХ ОДНОГО НУКЛЕОТИДУ, АБО В ЗМІНІ ЧИСЛА ПОВТОРЮВАНИХ ФРАГМЕНТІВ ДНК.

Доведено, що внесок генетичних факторів у відповідь організму на лікарські засоби складає від 20 до 95%, причому спадкова детермінантність відповіді на ліки залишається постійною протягом життя пацієнта.



**ПЕРСПЕКТИВНИМ НАПРЯМКОМ МЕДИЧНОЇ
ГЕНЕТИКИ, ЯКИЙ ВИВЧАЄ ОСОБЛИВОСТІ РЕАКЦІЇ
ОРГАНІЗМУ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В ЗАЛЕЖНОСТІ
ВІД СПАДКОВИХ ФАКТОРІВ Є
ФАРМАКОГЕНЕТИКА
– НАУКА, ЩО ВИНИКЛА НА СТИКУ ГЕНЕТИКИ ТА
ФАРМАКОЛОГІЇ.**

Своім корінням фармакогенетика сягає у 1902 р., коли англійський лікар Арчібальд Геррод припустив, що генетичні чинники впливають на перебіг хімічних реакцій в організмі людини і лежать в основі індивідуальних розбіжностей у метаболізмі речовин.

Він перший відкрив спадкові порушення метаболізму речовин.



Арчібальд Геррод
1857-1936

**ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ТИПУ РЕАКЦІЙ ОРГАНІЗМУ НА
ТОЙ ЧИ ІНШИЙ ЛІКАРСЬКІЙ ЗАСІБ АБО
БІОЛОГІЧНО-АКТИВНУ РЕЧОВИНУ
ЗАСТОСОВУЮТЬ
ФЕНОТИПУВАННЯ ТА ГЕНОТИПУВАННЯ.**



ФЕНОТИПУВАННЯ



дозволяє встановити присутність або активність досліджуваного ферменту в організмі людини, визначити рівень метаболітів у людини після прийому досліджуваного ЛП. Фенотипування дає більш однозначні висновки, однак воно небезпечніше через безпосереднє застосування ліків і ризик виникнення побічних ефектів.

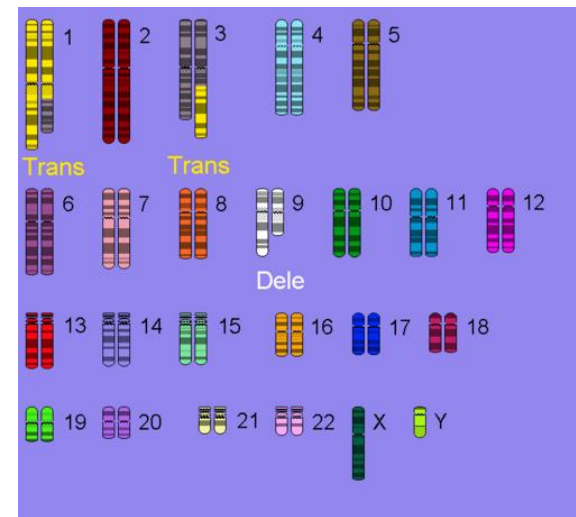




ГЕНОТИПУВАННЯ

дає можливість виявити у людини наявність конкретного гена. Генотипування більш безпечне, оскільки воно виконується на легкодоступному зразку тканини, наприклад на клітинах букального епітелію або крові. Якщо фенотипування дає остаточну відповідь про фармакогенетичні розбіжності між людьми, то генотипування дозволяє встановити причину таких різних реакцій на ліки.





Кожна популяція є поліморфною і представлена фенотипами швидких та повільних метаболізаторів певних ліків. Доведено, що між метаболічним фенотипом людини і частотою виникнення побічних реакцій при застосуванні ЛЗ існує певна залежність.

Розрізняють повільний та швидкий тип метаболізму.

Так, частота ураження периферичної нервової системи у повільних метаболізаторів протитуберкульозного препарату ізоніазид в 7 разів вище, ніж у швидких метаболізаторів.



Розширення генетичних знань дозволяє вірогідно виявляти різницю у ступені та якості сприйняття одних і тих самих ліків як представниками різних рас, так і різних етнічних груп. Так, серцеву недостатність вдвічі частіше діагностують у негроїдів. З урахуванням їх генетичних особливостей (нестача в організмі оксиду азоту, що розширює судини) розроблений препарат BiDil. Цей препарат ефективний при лікуванні представників негроїдної раси, але не має лікувального ефекту у європеїдів.



Генетичні особливості перебігу виразкової хвороби обумовлюють достатню ефективність антихелікобактерної терапії омепразолом і кларитроміцином практично для всіх представників шведської популяції,



але вона набагато менш ефективна серед японців.

**ПРОЗАК, антидепресантний препарат,
що має властивість вибірково
пригнічувати зворотне захоплення
серотоніну в ЦНС, ефективний лише для
40% популяції, ймовірно через
розбіжності в сімействі генів цитохромів
P-450.**



Поряд з неадекватними реакціями на ліки також існують значні генетично зумовлені розбіжності у відповідній реакції на продукти харчування, харчові добавки, алкоголь, компоненти сигаретного диму і багато інших речовин.



**Принцип раціонального харчування -
помірність, різноманітність і
збалансованість.**



Схильність до алкоголізму також знаходиться під генетичним контролем метаболізму алкоголю.

Перетворення алкоголю в альдегід контролюється ферментом алкогольдегідрогеназою, а перетворення альдегіду в оцтову кислоту – ферментом альдегіддегідрогеназою. Недостатність останнього призводить до накопичення альдегіду в крові, прояву його токсичних ефектів.

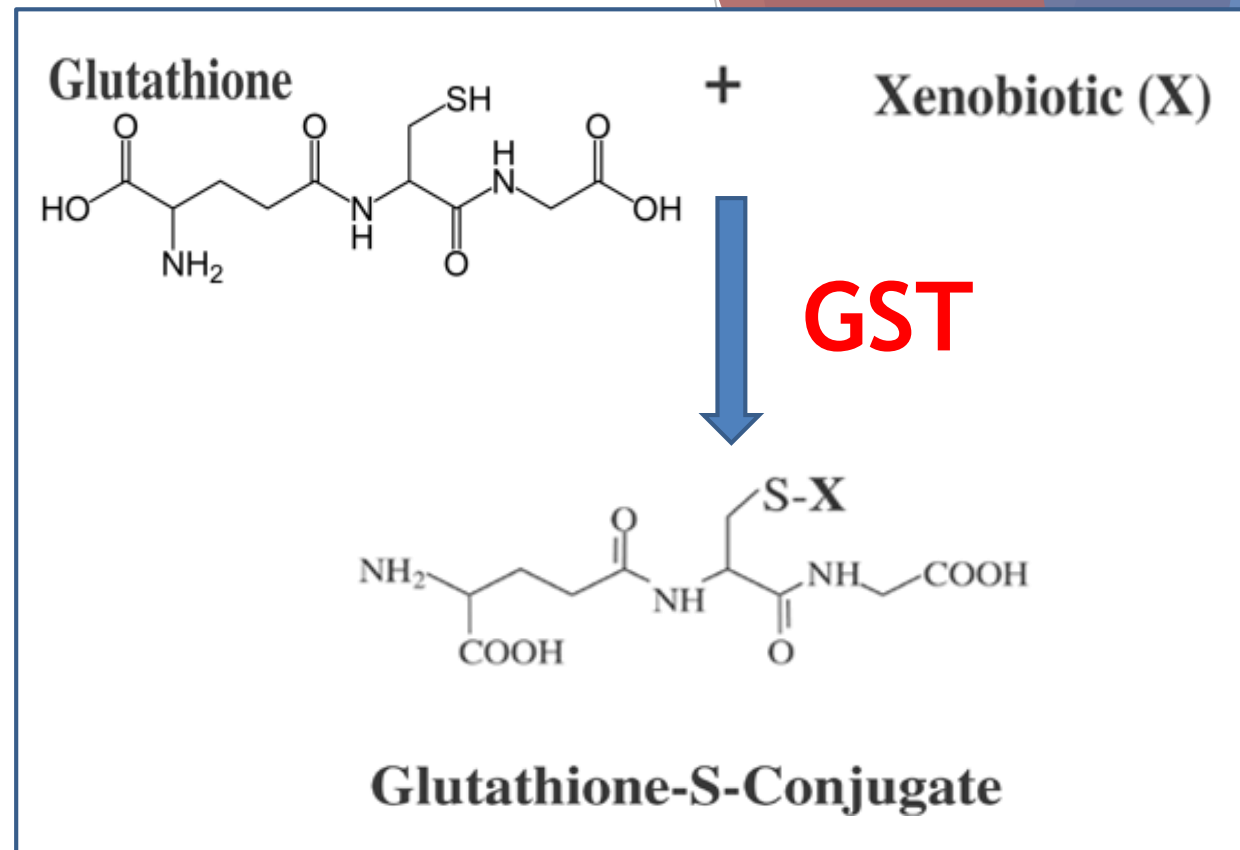
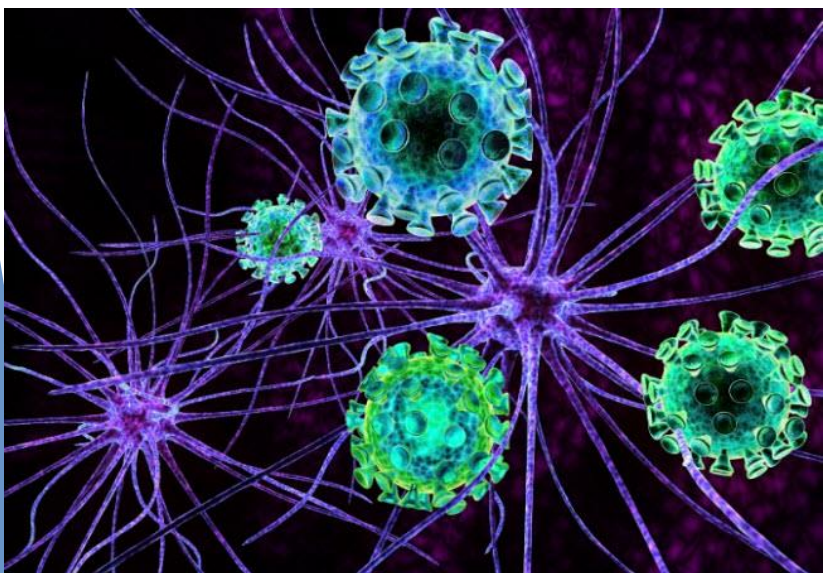


90% алкоголю нейтралізується в печінці



СХЕМА МЕТАБОЛІЗМУ АЛКОГОЛЮ (ЕТАНОЛУ) У ПЕЧІНЦІ, ЯКА НЕ ПЕРЕВИЩУЄ НОРМУ

У детоксикації багатьох шкідливих речовин, у тому числі й компонентів сигаретного диму, бере участь фермент **глутатіон-S-трансфераза.**



Доведено, що наявність мутантної неактивної форми ферменту у людини пов'язана з високим ризиком розвитку різних форм раку

Значення фармакогенетики



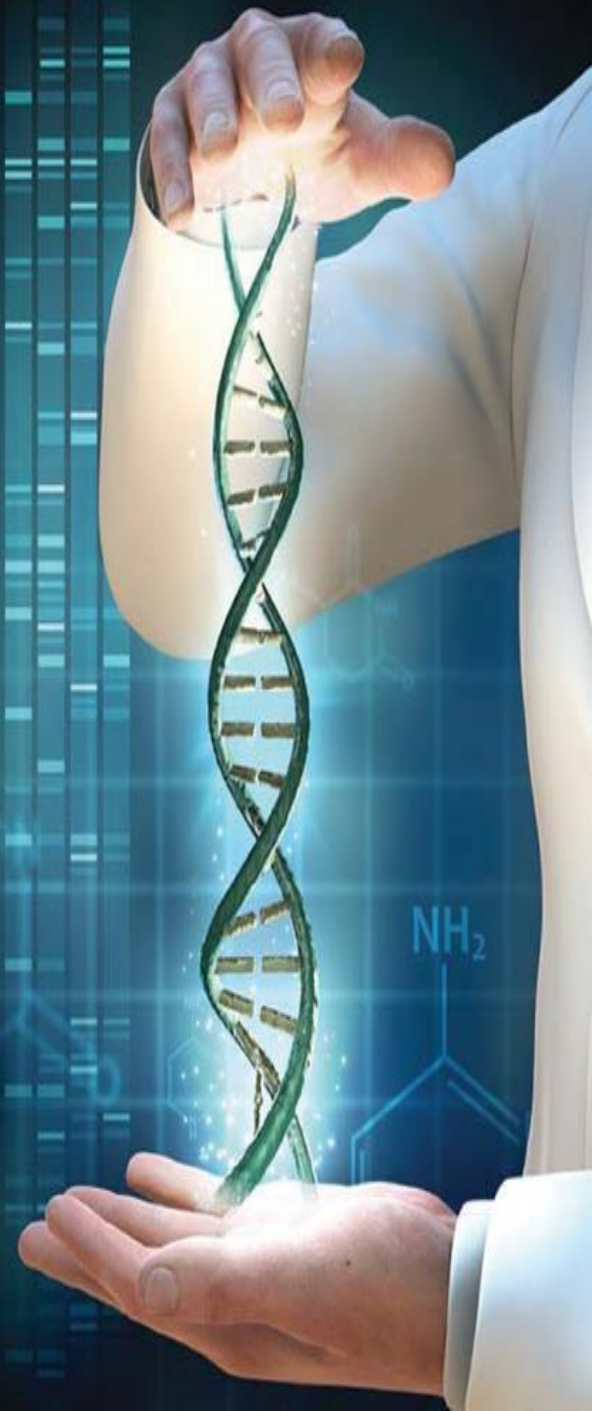
➤ **Фармакогенетичні дослідження нових ліків дозволять проводити менш масштабні, більш швидкі, а відповідно і більш дешеві клінічні випробування.**

Фармакогенетичне тестування хворих дозволить виявляти пацієнтів, для яких той чи інший препарат, виявиться недостатньо ефективним або навіть небезпечним.



Значення фармакогенетики

- **Визначення етнічних категорій хворих стосовно метаболізму ліків дозволить модифікувати вже існуючі препарати, а нові засоби розробляти з урахуванням генетичних особливостей кожної групи пацієнтів.**
- **Впровадження фармакогенетичних технологій у клінічну практику є реальним шляхом до персоналізації медицини і, як наслідок підвищення ефективності та безпеки фармакотерапії багатьох захворювань.**



ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!