

## О ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

*Л.А. Емельянова*

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Росздрава

Фармакогенетика изучает влияние генетических особенностей организма на эффекты лекарственных средств (ЛС). Изучение индивидуальных особенностей метаболизма ЛС является важнейшим инструментом персонализированной медицины. Активность ферментов биотрансформации и транспортёров, а, следовательно, концентрация ЛС в плазме крови и эффективность и безопасность фармакотерапии зависят от многих факторов. Это пол, детский, пожилой и старческий возраст, пища, курение, алкоголь, употребление наркотиков, сопутствующие заболевания, вызывающие нарушение функции печени, почек, кишечника, другие ЛС, назначенные пациенту и приводящие к фармакокинетическому и фармакодинамическому взаимодействию. Среди непривычных для практического врача факторов – генетические особенности – полиморфизмы генов, кодирующие ферменты биотрансформации и транспортёры. Фармакогенетическое тестирование для определенных препаратов и групп пациентов имеет важное практическое значение. Так, установлена полиморфная природа многих ферментов, участвующих в метаболизме лекарств, а также транспортеров, отвечающих за проникновение и выведение ЛС и их метаболитов из клеток. Сегодня необходимо и очень важно использовать достижения фармакогенетики в практической медицине [2]. Принципиально знание фенотипа биотрансформации для оптимизации фармакотерапии. Наиболее подробно изучены полиморфные варианты цитохромов, обеспечивающих I фазу метаболизма более 50% используемых в клинической практике лекарств. В списках лекарств, имеющих побочные эффекты – 59% препаратов, которые метаболизируются полиморфными ферментами I фазы, из них 86% приходится на цитохромы. Известно более 200 вариантов аллелей цитохромов, участвующих в метаболизме лекарств. Наибольшее количество установлено для CYP2D6 – 46, для CYP2C9 – 12, для CYP2C19 – 16. Разные фенотипы окисления определяют различия в фармакокинетических параметрах [1]. Около 25% всех лекарств, среди них – бета-адреноблокаторы, трициклические антидепрессанты, нейролептики, производные морфина и другие препараты, многие из которых имеют малую терапевтическую широту, являются субстратами CYP2D6. С использованием методов гено- и фенотипирования определено примерное процентное соотношение вариантов активности цитохрома CYP2D6 в белой популяции: 50% – имеют нормальную активность фермента, 40% – промежуточную,

7% – «медленные метаболизаторы», и 3% – «ультрабыстрые метаболизаторы». Доказано, что этнические различия в частоте встречаемости полиморфизмов очень выражены. Известно также, что различия в активности фермента могут приводить к значительной вариабельности эффективности и безопасности препаратов-субстратов при использовании одной и той же дозы у разных пациентов. Ряд препаратов среди  $\beta$ -адреноблокаторов, например, метопролол и тимолол, имеют по CYP2D6 как «быстрых», так и «медленных» метаболизаторов. В тоже время, метаболизм соталола и метопролола не зависит от CYP2D6. Знание этих важных фармакогенетических закономерностей ЛС необходимо при их назначении, особенно пациентам пожилого и старческого возраста, в связи с наличием у них дополнительных факторов риска (возраст, сопутствующие заболевания, полипрагмазия), существенно изменяющих фармакокинетику и фармакодинамику препаратов, в том числе с развитием нежелательных реакций типа С по классификации ВОЗ. Снижение скорости метаболизма приводит к формированию высоких концентраций препаратов в организме и значительно повышает риск развития побочных эффектов. Среднетерапевтические дозы ЛС без учета фармакогенетических отличий у «медленных метаболизаторов» могут приводить к развитию побочных эффектов, а у «ультрабыстрых» ожидаемый терапевтический эффект не будет достигнут. Если при участии полиморфного фермента образуется активный метаболит, например, CYP2D6 участвует в образовании активного метаболита кодеина – морфина, то при низкой активности фермента не достигается анальгетический эффект кодеина, а при высокой – повышается риск формирования зависимости. При взаимодействии нескольких лекарственных препаратов, являющихся субстратами одних и тех же ферментов метаболизма, различия в фармакокинетики, обусловленные генетическими особенностями активности метаболизирующего фермента, могут значительно усиливаться. Установлены полиморфизмы ферментов метаболизма 1-й и 2-й фазы и транспортеров, участвующих в процессах всасывания и выведения. Кроме цитохромов CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 очень значимыми являются полиморфизмы генов ферментов метаболизма 2-й фазы тиопуринметилтрансферазы (TPMT) и N-ацетилтрансферазы (NAT), метаболизирующих цитостатики и противотуберкулезные препараты, соответственно. Необходимая коррекция доз известных препаратов для «медленных», «промежуточных», «быстрых» и «ультрабыстрых» (по CYP2D6) метаболизаторов колеблется в диапазоне от 10 до 180% от стандартной дозы [1]. Таким образом, внедрение фармакогенетического тестирования в широкую клиническую практику позволит определять активность ферментов биотрансформации и транспортёров для персонализации фармакотера-

пин с целью прогнозируемого и безопасного лечения больного не только в процессе, но и на ранних этапах его планирования.

Список литературы:

1. Вальдман Е.А. Проблемы внедрения достижений фармакогеномики. - Ремедиум, № 3-2008. Портал «Вечная молодость» [www.vechnayamolodost.ru](http://www.vechnayamolodost.ru)

2. Кукес В.Г., Грачёв С.В., Сычёв Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины. - М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – 304 с.

## ПЕРСПЕКТИВНО-ЗНАЧИМЫЕ АСПЕКТЫ ТЕХНИЗАЦИИ СОВРЕМЕННОГО ПРЕПОДАВАНИЯ ФАРМАКОЛОГИИ В ВЫСШЕЙ ШКОЛЕ

*Забокрицкий Н.А. \*, Ларионов Л.П., Гайсина Е.Ф.*

ГОУ ВПО УГМА Росздрава, кафедра фармакологии

Техническое оснащение преподавания в высшей школе является неотъемлемым и прогрессирующим процессом, определяющим возможности познания учебного материала параллельными типами физиологических анализаторов, что может давать значительные результаты успешной успеваемости современных студентов. С другой стороны это должно минимизировать информационную перегруженность, обусловленную одновидовым приёмом информации, а также невозможностью правильно её анализировать и интерпретировать. Особенно актуальна технизация тех дисциплин, в которые задействованы наукоёмкие технологии, приводящие к постоянному расширению и накоплению учебно-методической Федеральной программы подготовки будущего врача, либо провизора.

Одной из таких ведущих фундаментальных дисциплин, определяющих не только развитие и становление личности, но и формирование врачебного мышления и врачебного идейного созидания является фармакология. Фармакология (от греч. *pharmakon* – лекарство, яд; и *logos* – учение) - это медико-биолого-фармацевтическая наука о взаимодействии лекарственных веществ с биологическими объектами. Главная проблема фармакологии определяется - получением достоверно значимых данных о лекарственных средствах и минимизирование рисков субъектов исследования.

Фармакология является одной из приоритетных дисциплин, способствующей формированию у студентов мотивации обучения в вузе медицинского профиля, системного мышления, ценностного отношения как к фундаментальным теоретическим