Н.А. Воробьева, А.С. Воронцова, Д.Д. Гулиева

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Северный государственный медицинский университет

Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии

Н.А. Воробьева, А.С. Воронцова, Д.Д. Гулиева

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Архангельск

2026

УДК

ББК

В

Воробьева Надежда Александровна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Архангельск;

Воронцова Александра Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Архангельск;

Гулиева Дария Дмитриевна – ассистент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Архангельск

Рецензенты:

Громова Людмила Евгеньевна - д.м.н., доцент, профессор кафедры фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Архангельск,

Хромова Анна Владимировна – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Архангельск

Печатается по решению редакционно- издательского совета Северного

государственного медицинского университета

Н.А. Воробьева, А.С. Воронцова, Д.Д. Гулиева

В75 ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: Учебное пособие. - Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2026.- - с.

ISBN

Учебное пособие посвящено пациентоориентированным аспектам рационального применения лекарственных средств в терапевтической практике. Пособие ориентировано на формирование у будущих и практикующих врачей фармакогенетических основ для подбора эффективной и безопасной медикаментозной терапии. Рассмотрены базовые и прикладные аспекты фармакогененетики основынх групп лекарственных препаратов. Издание предназначено для обучающихся по специальности 31.05.01 «Лечебное дело», 31.05.02 «Педиатрия», 33.05.01 – «Фармация», изучающих дисциплину «Клиническая фармакология».

© Воробьева Н.А., А.С. Воронцова, Д.Д. Гулиева 2026

© Северный государственный медицинский университет, 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

Часть I. Лекарственные взаимодействия и фармакогенетика

1. Введение
    - Клиническая значимость взаимодействий ЛС
    - Актуальность проблемы межлекарственных взаимодействий
    - Эпидемиология и масштаб проблемы межлекарственных взаимодействий
    - Ключевые понятия и терминология
    - Заключение
2. Основы фармакогенетики
    - Определение и место фармакогенетики в структуре клинической фармакологии
    - Исторические аспекты развития фармакогенетики
    - Биологические основы: генетический полиморфизм
    - Основные группы генов-кандидатов
    - Фенотипы метаболизаторов: классификация и клиническое значение
    - Популяционная фармакогенетика и этнические особенности
3. Основные механизмы лекарственных взаимодействий
    - Фармацевтическое взаимодействие
    - Фармакокинетическое взаимодействие
    - Фармакодинамическое взаимодействие

Часть II. Ферменты метаболизма и их полиморфизм

- Система цитохрома Р450 (*CYP450*)
- Изофермент цитохрома Р-450 *CYP3A4* и его генетический полиморфизм
- Изофермент цитохрома Р-450 *CYP2D6* и его генетический полиморфизм
- Изофермент цитохрома Р-450 *CYP2C9* и его генетический полиморфизм
- Изофермент цитохрома Р-450 *CYP2C19* и его генетический полиморфизм

Часть III. От фармакогенетики к клинике

- Методы фармакогенетического тестирования
- Полимеразная цепная реакция
- NGS секвенирование

Фармакогенетические рекомендации в клинических руководствах

- Зарубежные клинические рекомендации
- Российские клинические рекомендации

Контроль полипрагмазии и депрескрайбинг

Полипрагмазия как клинико-фармакологический феномен

Виды полипрагмазии и их клиническое значение

Депрескрайбинг: определение и научные основы

Инструменты контроля полипрагмазии

Пошаговый алгоритм депрескрайбинга

Значение депрескрайбинга для профилактики межлекарственных взаимодействий

Заключение

Клинические случаи

Тестовые задания для самоконтроля

Список литературы

ЧАСТЬ I. ВВЕДЕНИЕ

Современный этап развития клинической медицины и фармакотерапии характеризуется стремительным увеличением арсенала лекарственных средств и усложнением схем лечения. В условиях вынужденной полипрагмазии, когда пациенту одновременно назначают несколько препаратов, резко возрастает риск их нежелательного взаимодействия. Традиционный подход к оценке межлекарственных взаимодействий, основанный исключительно на физико-химических и фармакодинамических свойствах молекул, сегодня признан недостаточным.

На первый план выходит понимание индивидуального ответа организма на терапию, который генетически детерминирован. Настоящее учебное пособие посвящено фундаментальным и прикладным аспектам фармакогенетических механизмов взаимодействия лекарственных средств. В пособии подробно рассматриваются генетические особенности систем метаболизма (в первую очередь изоферментов цитохрома Р450) и транспортеров лекарств (таких как Р-гликопротеин), которые определяют искажение фармакокинетического и фармакодинамического профиля препаратов при их совместном применении.

Цель данного пособия - сформировать у будущих и практикующих специалистов системное представление о молекулярно-генетических основах межлекарственного взаимодействия. Изучение представленного материала позволит будущим врачам и провизорам прогнозировать неблагоприятные побочные реакции, избегать терапевтических неудач и успешно внедрять принципы персонализированной медицины в рутинную клиническую практику.

Актуальность проблемы фармакогенетических механизмов взаимодействия лекарственных средств обусловлена сменой парадигмы современной медицины — переходом от эмпирического лечения к стратегиям 4П-медицины (персонализированной, предиктивной, профилактической и партисипативной).

Выделяют несколько ключевых факторов, определяющих высокую значимость этой темы.

1). Рост распространенности коморбидных состояний. Увеличение продолжительности жизни привело к росту числа пациентов с множественными хроническими заболеваниями. Это требует одновременного назначения 5 и более препаратов, создавая условия для перекрестных межлекарственных взаимодействий на генетическом уровне.

2). Новое понимание механизмов индукции и ингибирования. Традиционная классификация лекарств на индукторы и ингибиторы ферментов метаболизма часто не работает на практике из-за генетического полиморфизма. Например, замедленный метаболизатор по ферменту CYP2D6 или CYP2C19 не отреагирует на ингибитор этого пути так же, как нормальный метаболизатор, что кардинально меняет профиль безопасности терапии.

3). Проблема пролекарств. Многие современные препараты (например, клопидогрел или кодеин) требуют биотрансформации для перехода в активную форму. Генетические дефекты ферментов в сочетании с конкурентным ингибированием другими лекарствами приводят к полному отсутствию терапевтического эффекта, что напрямую угрожает жизни пациента.

4). Снижение ятрогенной нагрузки на здравоохранение. Нежелательные побочные реакции, вызванные неправильным комбинированием лекарств с учетом генотипа, входят в число ведущих причин госпитализации и смертности во всем мире. Знание фармакогенетики позволяет минимизировать эти риски и снизить экономические потери медицинских организаций.

Таким образом, глубокое освоение фармакогенетических механизмов межлекарственных взаимодействий является обязательным условием для формирования профессиональных компетенций современного медицинского и фармацевтического работника, способного обеспечить максимальную эффективность и безопасность лекарственной помощи

Актуальность проблемы

В современной клинической практике, особенно у пациентов с коморбидной патологией (например, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, тревожные расстройства), назначение нескольких лекарственных препаратов одновременно (полипрагмазия) стало нормой. Хотя такая терапия направлена на комплексное решение проблем здоровья, она неизбежно повышает риск лекарственного взаимодействия [1, 2].

Лекарственное взаимодействие - это изменение фармакологического или терапевтического ответа на одновременное или последовательное применение двух и более лекарственных средств, которое отличается от известных эффектов данных препаратов при их раздельном приеме [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), предотвращение клинически значимых лекарственных взаимодействий является одним из ключевых компонентов обеспечения безопасности фармакотерапии [4].

Действия двух и более лекарственных препаратов в одном направлении называется синергизмом.

Синергизм может проявляться в виде:

а) суммирования (аддиция) - когда конечный лечебный эффект равен арифметической сумме эффектов каждого из компонентов (например, комбинация парацетамола и ибупрофена для усиления анальгезии);

б) потенцирования - когда конечный эффект превышает простую сумму эффектов каждого лекарства (например, потенцирование нейролепсии при комбинации галоперидола и бензодиазепинов для купирования психомоторного возбуждения) [5].

Ослабление лечебного эффекта одного лекарственного средства под действием другого называется антагонизмом. Антагонизм широко используется в токсикологии (применение антидотов) и для коррекции нежелательных эффектов (например, введение атропина при брадикардии, вызванной β-адреноблокаторами) [6].

Одной из разновидностей взаимодействия лекарств является несовместимость.

Различают следующие виды несовместимости лекарств:

1. Фармацевтическая несовместимость возникает при химическом или физико-химическом взаимодействии лекарств ex vivo - до введения в организм (при хранении в одном флаконе, смешивании в шприце или инфузионной системе). Это приводит к образованию неактивных или токсических продуктов, осадков или эмульсий. Классический пример – недопустимость смешивания раствора бензилпенициллина (β-лактам) с аминогликозидами (гентамицин) в одном шприце или инфузионной системе из-за химической инактивации последних [7].
2. Фармакологическая несовместимость возникает, когда неблагоприятное сочетание эффектов наблюдается уже после введения препаратов в организм.

Несовместимость и нерациональные комбинации лекарственных средств являются ведущей причиной развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР).

Нежелательная реакция лекарственных средств – это непреднамеренная и вредная для организма реакция, возникающая при применении лекарственного средства в обычных дозах с целью профилактики, диагностики или лечения заболевания (определение ВОЗ) [8]. Появление таких осложнений может быть обусловлено как свойствами самого лекарственного средства (его формой, дозой, путем введения, фармакогенетическими особенностями метаболизма), так и факторами, связанными с пациентом (возраст, функция печени и почек).

Также существуют факторы риска, предрасполагающие к развитию НЛР, представленные в таблице 1.

Таблица 1. Факторы риска развития НЛР [9-13]

Факторы риска	Возможный результат взаимодействия
Пожилой возраст пациента	Появление отрицательных эффектов при применении ЛС в «стандартных» (для лиц более молодого возраста) дозах, обусловленное закономерным снижением функции печени и почек, осуществляющих элиминацию
Полипрагмазия	Пациенту с артериальной гипертонией и застойной сердечной недостаточностью назначают и антигипертензивные ЛС, и сердечные гликозиды. Эффект взаимодействия – нарушение сердечного ритма
Множественный фармакологический эффект одного ЛС	Наблюдается у ряда ЛС с одновременными проявлениями разных фармакологических

	действий на несколько физиологических систем. Например, антигистаминные ЛС (с вторичным эффектом седации) усиливают эффекты транквилизаторов
Несоблюдение инструкции по применению ЛС	В случае приема ЛС не по той схеме, которую предписал врач
Другие	ЛС с узким терапевтическим диапазоном между терапевтическими и токсическими дозами, ЛС, у которых кривая «доза-эффект» имеет крутой подъем, и даже незначительное изменение концентрации приводит к выраженному изменению фармакодинамического действия. Примеры. ЛС цитоксические, антигипертензивные, сахароснижающие, дигоксин, варфарин и др.

Клиническая значимость проблемы межлекарственных взаимодействий

1. Нивелировать терапевтический эффект препарата, приводя к неудачам в лечении (псевдорефрактерность). Когда препарат-интерферент ускоряет метаболизм или снижает всасывание объектного препарата, его концентрация в плазме крови падает ниже терапевтического порога. Это приводит к псевдорефрактерности – состоянию, когда лекарство не работает не из-за невосприимчивости организма, а из-за его недостаточной концентрации.

Клинический пример. Назначение рифампицина (индуктор ферментов) пациенту, постоянно принимающему варфарин, приводит к резкому ускорению метаболизма последнего. Снижение концентрации варфарина ведет к падению МНО и резкому повышению риска тромбоэмболических осложнений, несмотря на формально подобранную дозу антикоагулянта. Это требует увеличения дозы варфарина или замены рифампицина [14].

2. Усиливать токсичность препарата, вызывая серьезные нежелательные лекарственные реакции. Противоположная ситуация возникает, когда препарат-интерферент ингибирует метаболизм или выведение объектного препарата. Его концентрация может достичь токсического уровня, вызывая дозозависимые побочные эффекты.

Клинический пример. Одновременный прием популярного антиагреганта клопидогреля (про-препарат, активируемый CYP2C19) и ингибитора протонной помпы омепразола (ингибитор CYP2C19) приводит к снижению активации клопидогреля. Это ослабляет его антиагрегантный

эффект и повышает риск повторных тромбозов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это пример негативного фармакодинамического и фармакокинетического взаимодействия одновременно [15].

3. Приводить к непредсказуемым и опасным для жизни последствиям, таким как кровотечения, аритмии, угнетение дыхания или поражение печени и почек. Некоторые взаимодействия провоцируют уникальные, жизнеугрожающие состояния, которые сложно предвидеть без специальных знаний.

Клинический пример. Серотониновый синдром: Сочетанный прием антидепрессантов (СИОЗС), противомигренозных препаратов (триптанов) и некоторых опиоидных анальгетиков (трамадола) может привести к избыточной стимуляции серотониновых рецепторов. Это проявляется возбуждением, тахикардией, гипертермией, мышечной ригидностью и при отсутствии лечения может привести к летальному исходу [16].

Удлинение интервала QT. Комбинация антиаритмиков (амиодарон), некоторых антибиотиков (макролиды, фторхинолоны) и антидепрессантов может суммировать свой эффект на проводящую систему сердца, вызывая желудочковую тахикардию типа "пируэт" [17].

Эпидемиология и масштаб проблемы

Цифры, подтверждающие масштаб проблемы, впечатляют и заставляют уделять ей первостепенное внимание. Распространенность полипрагмазии – среди госпитализированных пациентов и лиц пожилого возраста одновременный прием 5 и более препаратов является широко распространенным явлением [1]. Роль во всех НЛР - на долю взаимодействий лекарственных средств приходится до 5-8% всех нежелательных лекарственных реакций [2].

Риск при увеличении количества препаратов – вероятность лекарственного взаимодействия возрастает экспоненциально. При приеме 2 препаратов она составляет около 5%, при приеме 5 препаратов - 50%, а при приеме 10 и более препаратов может достигать 100% [3].

Социально-экономическое бремя – НЛР, связанные с взаимодействиями, приводят к увеличению длительности госпитализации, повторным госпитализациям и значительным дополнительным расходам системы здравоохранения [5].

Ключевые понятия и терминология

Для единого понимания материала введем основные термины:

- лекарственное взаимодействие (Drug-Drug Interaction) - изменение эффектов одного лекарственного средства под влиянием другого;
- объектный препарат (Object drug / Victim drug) - препарат, фармакокинетика или фармакодинамика которого изменяется;
- препарат-интерферент (Precipitant drug / Perpetrator drug) - препарат, который вызывает изменение эффектов объектного препарата.

Заключение

Таким образом, проблема взаимодействия лекарственных средств является не теоретической, а острой практической проблемой, непосредственно влияющей на безопасность пациента, эффективность терапии и экономику здравоохранения. Знание механизмов, прогнозирование и профилактика потенциально опасных комбинаций препаратов — обязательная компетенция современного врача и провизора. Последующие разделы пособия будут посвящены детальному разбору механизмов взаимодействий, роли фармакогенетики и стратегиям минимизации рисков в клинической практике.

ОСНОВЫ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ

Определение и место в структуре клинической фармакологии

Фармакогенетика – это раздел клинической фармакологии и медицинской генетики, изучающий роль генетических особенностей организма в формировании индивидуального фармакологического ответа на лекарственные средства [18] . Ключевая задача фармакогенетики заключается в объяснении и прогнозировании межиндивидуальных различий в эффективности и безопасности терапии, которые не могут быть предсказаны на основе только возраста, массы тела, пола или функции печени и почек пациента [19].

В современной научной литературе также используется термин фармакогеномика, который подразумевает анализ влияния набора генетических вариантов в масштабе всего генома на ответ к лекарствам, однако в практическом здравоохранении именно фармакогенетика остается основным инструментом персонализации терапии [20].

Как подчеркивает академик РАН Д.А. Сычев, отношение к генетике и фармакогенетике в современной медицине меняется: персонализированная медицина оказывается в фокусе внимания регуляторов и практикующих врачей, а фармакогенетическое тестирование рассматривается как перспективная технология, позволяющая индивидуализировать подход к оценке факторов риска развития заболеваний, их профилактики и лечения [21].

Исторические аспекты развития фармакогенетики

Истоки дисциплины восходят к середине XX века. Ещё в 1950-х годах было обнаружено, что туберкулостатик изониазид метаболизируется с разной скоростью у разных пациентов, что приводило либо к токсичности, либо к неэффективности лечения. Впоследствии это связали с активностью фермента N-ацетилтрансферазы (NAT2), а пациентов разделили на "медленных" и "быстрых" ацетиляторов [18].

Другими классическими примерами являются:

- дефицит псевдохолинэстеразы, вызывающий длительный паралич дыхательной мускулатуры после введения сукцинилхолина (дитилина) [20];

- гемолитическая анемия у лиц с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G6PD) при приеме противомалярийных препаратов (примахина) и сульфаниламидов [19].

Сам термин "фармакогенетика" был впервые предложен немецким генетиком Фридрихом Фогелем в 1959 году, а официальное признание дисциплина получила в последней четверти XX века с развитием методов молекулярной биологии [18]

Биологические основы: генетический полиморфизм

Предметом изучения фармакогенетики является генетический полиморфизм. Полиморфизмом принято считать существование в популяции двух и более аллельных вариантов одного гена, причем частота наиболее редкого из них составляет не менее 1% [20].

Типы генетических вариаций

Генетические особенности, влияющие на фармакологический ответ, представляют собой следующие типы вариаций [20]:

1. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) - замены, вставки или делеции одного нуклеотида. Это наиболее частый тип вариаций.
2. Вариации числа копий гена (CNV) - дупликации (увеличение числа копий) или делеции (потеря гена). Особенно характерны для гена *CYP2D6*.
3. Инсерционно-делеционные полиморфизмы (инделы) - вставки или выпадения фрагментов ДНК.

В результате данных изменений синтезируемые белки могут иметь измененную аминокислотную последовательность, что ведет к нарушению их функции (например, снижению активности фермента) либо к изменению уровня экспрессии белка [19].

Основные группы генов-кандидатов

Влияние генетических факторов на фармакологический ответ реализуется через три основные группы генов, кодирующих белки, участвующие в процессах фармакокинетики и фармакодинамики [20].

Гены ферментов метаболизма ЛС (фармакокинетические полиморфизмы I). Наиболее изученная группа. Определяет скорость превращения (активации или инактивации) лекарственного средства. Включает ферменты I фазы: изоферменты цитохрома Р450 (CYP2D6,

CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5 и др.) [19] и ферменты II фазы: NAT2, TPMT, UGT1A1, GST и др. [18].

Так, например, полиморфизм гена CYP2C9 (аллельные варианты *2 и *3) определяет скорость метаболизма варфарина и риск геморрагических осложнений, а полиморфизм гена CYP2C19 (CYP2C19*2) - эффективность клопидогрела [19].

Гены белков-транспортеров ЛС (фармакокинетические полиморфизмы II). Влияют на всасывание, распределение и выведение препаратов. К ним относятся ген ABCB1, кодирующий Р-гликопротеин (эффлюксный транспортер) [20], гены транспортеров органических анионов (SLCO1B1, кодирующий белок OATP1B1). Полиморфизм SLCO1B1 (c.521T>C) ассоциирован с риском развития миопатии при приеме статинов (симвастатина) [19].

Гены фармакологических мишеней (фармакодинамические полиморфизмы). Определяют чувствительность рецепторов и ферментов к действию ЛС. Примерами служат: ген VKORC1 (субъединица 1 витамин К эпоксидредуктазы — мишень варфарина) [19], ген ADRB1 (β1-адренорецептор - мишень β-блокаторов), гены главного комплекса гистосовместимости (HLA), ассоциированные с риском идиосинкразических реакций (например, HLA-B*5701 и гиперчувствительность к абакавиру) [20].

Фенотипы метаболизаторов: классификация и клиническое значение

На основании суммарной активности ферментов, обусловленной генотипом, пациентов классифицируют на несколько фенотипических групп. Эта классификация имеет ключевое значение для выбора режима дозирования [20].

Экстенсивные метаболизаторы (***EM - Extensive Metabolizers***). Пациенты с нормальной скоростью биотрансформации ЛС. Обычно они являются гомозиготами по «дикому» (функциональному) аллелю (например, CYP2D61/*1* или CYP2C191/*1*). Для этих пациентов применяются стандартные режимы дозирования средних терапевтических доз ЛС [20].

Медленные метаболизаторы (***PM - Poor Metabolizers***). Пациенты со значительно сниженной или отсутствующей активностью фермента. Как правило, это гомозиготы по нефункциональным («медленным») аллелям (например, CYP2D64/*4*, CYP2C192/*2*). У таких пациентов происходит синтез «дефектного» фермента либо фермент вообще отсутствует [20].

Клинические последствия для медленных метаболизаторов (PM)

- Для активных ЛС: ЛС накапливаются в организме в высоких концентрациях, что приводит к появлению серьезных НЛР, вплоть до интоксикации [19]. Например, применение β-адреноблокаторов, нейролептиков и антидепрессантов в стандартных дозах у PM характеризуется плохой переносимостью [20].
- Для пролекарств: если ЛС является пролекарством (т.е. действует не само, а его активный метаболит), то у PM образуется меньше активного метаболита, что может привести к неэффективности лечения. Классический пример – снижение эффективности клопидогрела у носителей аллеля CYP2C192* [19].

Промежуточные метаболизаторы (***IM – Intermediate Metabolizers***). Лица со сниженной (частичной) активностью фермента. Как правило, это гетерозиготы, несущие один функциональный и один нефункциональный аллель (например, CYP2D61/*4*), либо носители аллелей с частичной потерей функции (например, CYP2D610*) [20]. Требуют коррекции дозы, хотя и менее выраженной, чем для PM.

Сверхбыстрые метаболизаторы (***UM - Ultrarapid Metabolizers***). Лица с многократно повышенной активностью фермента. Чаще всего это носители дупликаций функциональных аллелей гена (особенно характерно для CYP2D6). У таких пациентов стандартные дозы препаратов могут оказаться неэффективными из-за слишком быстрого метаболизма (для активных ЛС), либо, в случае пролекарств (например, кодеина), может наблюдаться быстрое образование активных метаболитов и высокий риск токсичности [18]

Популяционная фармакогенетика и этнические особенности

Распределение фенотипов и частота аллелей значительно варьируют в зависимости от этногеографического происхождения. Исследования, проводимые под руководством Д.А. Сычева, показывают существенные различия в частоте полиморфизмов генов CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 между этническими группами (например, нанайцы и русские), что подчеркивает необходимость учета популяционных особенностей при внедрении фармакогенетического тестирования [22].

Примеры популяционных различий:

- частота фенотипа PM по CYP2D6 составляет 5–10% среди европеоидов, но значительно ниже в популяциях Восточной Азии [20];

- Частота PM по CYP2C19, напротив, выше у азиатов (до 15–20%) по сравнению с европеоидами (2–5%) [20];
- аллель CYP2C9*3, критически важный для метаболизма варфарина, также имеет различную частоту в разных популяциях [19].

Таким образом, клиническая фармакогенетика является перспективной технологией персонализированной медицины, готовой к активному внедрению в клиническую практику с целью повышения эффективности и безопасности медикаментозной терапии [19]. Понимание ее основ позволяет врачу не только предвидеть риски нежелательных реакций, но и выбирать наиболее безопасную и эффективную стратегию лечения для каждого конкретного пациента.

Основные механизмы взаимодействия ЛС

Фармацевтическое взаимодействие

Лекарственные взаимодействия классифицируются в зависимости от того, на каком этапе «жизни» лекарства в организме они происходят. Принципиально разделяют два крупных типа: фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия. Понимание этих механизмов является ключом к прогнозированию и предотвращению нежелательных последствий полипрагмазии [23].

В клинической практике выделяют три вида лекарственного взаимодействия.

1. Фармацевтическое взаимодействие начинается до поступления лекарственных средств в организм, как в месте введения лекарственных препаратов, так и экстракорпорально - при совмещении лекарственных средств в одной лекарственной форме, смешивании в одном шприце, инфузионной системе. Обычно фармацевтическое взаимодействие происходит в результате физикохимических реакций между препаратами (например, щелочи и кислоты, алкалоиды и азотные основания). При этом возможно образование осадка, изменение цвета, запаха, основных фармакологических свойств препаратов.

Таблица 2. Препараты несовместимые в инфузионных растворах

Препараты	***Несовместимы***	***Причина***
Пенициллины Цефалоспорины	Аминогликозиды	Инактивация гентамицина
Гепарин	Гидрокортизон Аминогликозиды	Образование осадка

Коргликон	Фуросемид	Образование белого кристаллического осадка вследствие изменения pH раствора
Тиамина бромид	Фуросемид	Образование белого осадка
Цианокобаламин	Кислота аскорбиновая Кислота фолиевая Пиридоксин, Рибофлавин Тиамин	Разрушение витаминов ионом кобальта
Дибазол	Эуфиллин Димедрол Аскорбиновая кислота	Образование оснований, плохо растворимых в воде

Фармакокинетическое взаимодействие

Фармакокинетическое взаимодействие возникает в тех случаях, когда один лекарственный препарат изменяет концентрацию в плазме крови другого лекарственного препарата за счет изменения процессов абсорбции, распределения, связывания с белками, метаболизма и выведения.

Таблица 3. Лекарственное взаимодействие по механизмам индукции или ингибирования изоферментов цитохрома Р-450

Вариант лекарственного взаимодействия	Результат
Субстрат + субстрат одного изофермента Р 450	конкуренция за фермент и снижение скорости биотрансформации ЛС
Субстрат + ингибитор одного изофермента Р 450	снижается метаболизм ЛС (риск НПР) либо уменьшается эффект пролекарства
Субстрат + индуктор одного изофермента Р 450	усиливается метаболизм ЛС и снижается эффект либо увеличивается образование активных метаболитов для пролекарства (риск НПР)

Взаимодействия данного типа происходят, когда один препарат изменяет концентрацию другого препарата (объектного) в плазме крови и, следовательно, в месте его действия. Взаимодействия ЛС возникает на различных этапах фармакокинетики: всасывание, транспорт и

распределение, метаболизм, экскреция. В результате нарушаются характеристики этих этапов. Важнейшим следствием взаимодействия будет изменение концентрации соответствующего препарата в органе-мишени.

Фармакокинетическое взаимодействие на этапе всасывания может приводить к сдвигам в абсорбции ЛС в желудке и кишечнике. В норме абсорбция ЛС обычно прямо пропорциональна степени их липофильности и обратно пропорциональна ионизации: более липофильные и менее ионизированные молекулы всасываются быстрее. Взаимодействие ЛС может влиять на скорость всасывания за счет изменения как свойств самих ЛС, так и функций кишечника. Это связано с комплексированием/хелацией, изменением скорости пассажа пищевого комка в ЖКТ, изменением pH в желудке и кишечнике, изменением состава кишечной микрофлоры.

Таблица 4. Влияние пищи на всасывание лекарственных средств

Замедление	***Отсутствие влияния***	***Снижение***	***Повышение***
диклофенак фенобарбитал фуросемид	нитразепам преднизолон хлорпропамид теофиллин эналаприл периндоприл	ампициллин дигоксин доксицикли н изониазид линкомицин рифампицин каптоприл фамотидин	амитриптилин пропранолол карбамазепин метопролол диазепам дифенин верошпирон фуразолидон эритромицин

Взаимодействие ЛС на уровне всасывания

1. Фармакокинетическое взаимодействие на этапе всасывания может приводить к сдвигам в абсорбции ЛС в желудочно-кишечном тракте. В норме абсорбция ЛС прямо пропорциональна степени их липофильности и обратно пропорциональна степени ионизации: более липофильные и менее ионизированные молекулы всасываются быстрее (правило Хендерсона-Хассельбаха) [6].

Взаимодействие может влиять на скорость и полноту всасывания за счет нескольких механизмов.

1. *Изменение pH желудочного сока*. Антациды, ингибиторы протонной помпы (ИПП, например, омепразол) и H2-гистаминоблокаторы (фамотидин), повышая pH желудочного сока, могут

нарушать всасывание лекарств, которым для растворения и всасывания требуется кислая среда. К таким препаратам относятся кетоконазол, итраконазол, соли железа, тироксин. Прием ИПП снижает биодоступность кетоконазола на 75-85%, что может привести к неэффективности противогрибковой терапии [24].

2. *Образование невсасывающихся комплексов (хелатирование*). Препараты могут связываться друг с другом в просвете кишечника, образуя нерастворимые и невсасывающиеся хелатные комплексы. Классический пример: Соли кальция, магния, алюминия (содержащиеся в антацидах) и железа (II) образуют нерастворимые хелаты с антибиотиками тетрациклинового ряда и фторхинолонами (ципрофлоксацин, левофлоксацин), резко снижая их биодоступность. Рекомендуется интервал между приемами не менее 2-4 часов [25].

3. *Влияние на моторику ЖКТ*. Лекарства, изменяющие скорость перистальтики, влияют на время контакта препарата со слизистой оболочкой тонкого кишечника - основной зоной всасывания.

Метоклопрамид (ускоряет опорожнение желудка и моторику) может ускорять всасывание некоторых ЛС, таких как парацетамол, приводя к более быстрому наступлению эффекта. М-холиноблокаторы (атропин) и опиоиды (морфин), замедляя моторику, могут как замедлить достижение пиковой концентрации, так и увеличить общее количество всосавшегося препарата за счет более длительного пребывания в кишечнике [26].

4. *Изменение состава кишечной микрофлоры*. Антибиотики широкого спектра действия (линкомицин, клиндамицин) могут подавлять нормальную микрофлору кишечника, что нарушает метаболизм и рециркуляцию некоторых препаратов (например, дигоксина, пероральных контрацептивов), снижая их эффективность [27].

Взаимодействие ЛС на уровне распределения

Конкуренция за связывание с белками плазмы. Многие лекарства циркулируют в крови в связанном с белками (в основном, с альбумином) состоянии. Фармакологически активна только свободная (несвязанная) фракция. Если два препарата имеют высокое сродство к одним и тем же сайтам связывания, они могут вытеснять друг друга. Механизм - препарат-интерферент (например, сульфаниламиды, салицилаты) вытесняет объектный препарат (например, варфарин) из связи с альбумином. Это приводит к резкому, но часто кратковременному, увеличению свободной фракции варфарина и повышению риска кровотечения. Важно. этот механизм часто имеет меньшее клиническое значение, чем взаимодействия на уровне метаболизма, так как повышенная свободная фракция быстрее элиминируется.

Взаимодействия на уровне метаболизма (биотрансформации). Это наиболее частый и клинически значимый тип фармакокинетических взаимодействий. Основную роль здесь играет система цитохрома Р450 (CYP450) в печени.

Ингибирование ферментов. Препарат-интерферент прочно связывается с ферментом и подавляет его активность. Это приводит к резкому замедлению метаболизма объектного препарата, его накоплению и значительному повышению риска токсичности. Пример - ингибитор CYP3A4 кларитромицин резко снижает метаболизм симвастатина, что может привести к опасной миопатии и рабдомиолизу. Другие мощные ингибиторы: кетоконазол, ритонавир, грейпфрутовый сок.

Индукция ферментов. Препарат-интерферент стимулирует синтез новых молекул фермента, что приводит к ускорению метаболизма объектного препарата и снижению его концентрации ниже терапевтического уровня. Пример: Рифампицин (мощный индуктор нескольких изоформ CYP) ускоряет метаболизм варфарина, пероральных контрацептивов и многих других ЛС, приводя к потере их эффективности.

Роль фармакогенетики. Генетический полиморфизм ферментов (например, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6) определяет исходный фенотип пациента (быстрый, медленный метаболизатор), что предрасполагает его к взаимодействиям. Например, у медленного метаболизатора по CYP2C19 ингибирование этого фермента будет иметь более драматические последствия [28].

Взаимодействия на уровне выведения (экскреции)

1. *Почечная экскреция.* Многие препараты выводятся почками путем активной канальцевой секреции с помощью транспортных систем (например, органических анионов – OAT, и органических катионов – OCT). При одновременном приеме они могут конкурировать за эти транспортеры.

Пример конкуренции. Пробенецид (урикозурическое средство) блокирует канальцевую секрецию пенициллинов, что исторически использовалось для продления их действия и экономии препарата.

Пример конкуренции с риском токсичности. Метформин (выводится катионными транспортерами OCT2) и циметидин (ингибитор OCT2) при совместном приеме повышают концентрацию метформина, увеличивая риск лактат-ацидоза. Дигоксин (субстрат Р-гликопротеина) и верапамил (ингибитор Р-гп) - верапамил повышает концентрацию дигоксина в 1.5-2 раза, требуя снижения дозы последнего [29].

2. *Влияние на pH мочи*. Изменение pH мочи под влиянием одних препаратов (например, ацетазоламид, бикарбонаты защелачивают мочу) может влиять на ионизацию и реабсорбцию в канальцах других. При щелочной моче усиливается выведение слабых кислот (фенобарбитал, салицилаты), при кислой — слабых оснований (амфетамины) [6].

Фармакодинамическое взаимодействие

Фармакодинамическое взаимодействие: однонаправленное действие лекарств – синергизм, разнонаправленное действие лекарств - антагонизм. Например, антагонистами выступают β-адреноблокатор пропранолол и β-адреномиметик изадрин.

Таблица 5. Опасные комбинации лекарств

Препарат или группа препаратов	Препарат или группа препаратов	Взаимодействие (рекомендации, примечания)
α- и β-адреномиметики	препараты для общей анестезии	Возможно развитие опасных для жизни нарушений ритма
Эуфиллин	эритромицин	риск судорожной реакции за счет замедления биотрансформации аминофиллина
Верапамил	блокаторы β – адренорецепторов	Отрицательный хронотропный (брадикардия), инотропный (левожелудочковая недостаточность) и дромотропный (а-в блокада) эффект
Барбитураты	Наркотические анальгетики	Резкое угнетение ЦНС
Глюкокортико-стероиды	фуросемид	Большие потери калия могут привести к опасным нарушениям сердечного ритма
гипотиазид	сердечные гликозиды	Усиление токсичности сердечных гликозидов
Дигоксин	М-холиноблокаторы	Нарушение ритма сердца
Фуросемид	аминогликозиды	Усиление ототоксичного действия
Цефалоспорины	аминогликозиды	Потенцирование нефротоксичного

		эффекта
НПВС	антикоагулянты непрямого действия	Повышение риска геморрагических осложнений
β-адрено-блокаторы	сердечные гликозиды	Брадикардия, а-в блокада
Ингибиторы АПФ	препараты калия, калийсберегающие диуретики	Возникновение риска развития гиперкалиемии
Сердечные гликозиды	эуфиллин	Потенцирование нарушений ритма сердца
Кортикостероиды	НПВС	Ульцерогенный эффект
Цефалоспорины	фторхинолоны	Лейкопения, усиление нефротоксичности

Взаимодействия данного типа происходят, когда два препарата действуют на одни и те же рецепторы, ферменты или физиологические системы, изменяя фармакологический ответ без существенного изменения концентрации.

Прямой синергизм (потенцирование). Препараты действуют в одном направлении, усиливая эффекты друг друга. Это может быть как желательным, так и опасным. Пример желательного синергизма - комбинация амоксициллина и клавулановой кислоты (ингибитор β-лактамаз). Пример опасного синергизма – сочетанный прием варфарина (нарушает синтез факторов свертывания) и аспирина (нарушает функцию тромбоцитов) резко повышает риск кровотечения.

Антагонизм. Препараты действуют в противоположных направлениях, ослабляя эффекты друг друга. Пример - β-адреноблокаторы (пропранолол) и β2-адреномиметики (сальбутамол) являются физиологическими антагонистами.

Косвенные взаимодействия через влияние на физиологические системы:

- Серотониновый синдром: сочетанное применение ЛС, повышающих уровень серотонина в ЦНС (СИОЗС, триптаны, трамадол, ИМАО).

- Гиперкалиемия: комбинация ИАПФ (лизиноприл) и калийсберегающих диуретиков (спиронолактон) может привести к опасному повышению уровня калия в крови.

- Прямой синергизм (потенцирование или аддитивность) - препараты действуют в одном направлении на одну и ту же физиологическую систему или рецептор.

- Пример желательного синергизма - комбинация амоксициллина и клавулановой кислоты, где последний ингибирует β-лактамазы бактерий, защищая антибиотик.

· Пример опасного синергизма - сочетанный прием варфарина (нарушает синтез витамин-К-зависимых факторов свертывания) и аспирина (необратимо ингибирует циклооксигеназу-1 в тромбоцитах, нарушая их агрегацию) резко повышает риск геморрагических осложнений, даже если концентрации обоих препаратов находятся в терапевтическом диапазоне [30].

· *Антагонизм*. Препараты действуют в противоположных направлениях, ослабляя эффекты друг друга. Это может быть использовано терапевтически.

· Пример - β-адреноблокаторы (пропранолол) и β2-адреномиметики (сальбутамол) являются физиологическими антагонистами. Первые могут снижать эффективность вторых при лечении бронхиальной астмы.

· *Косвенные взаимодействия через влияние на физиологические системы (изменение гомеостаза*):

· Серотониновый синдром. Сочетанное применение ЛС, повышающих уровень серотонина в ЦНС разными механизмами (СИОЗС - блокируют обратный захват, ингибиторы МАО - снижают распад, триптаны - стимулируют рецепторы, трамадол - усиливает высвобождение). Взаимное потенцирование приводит к жизнеугрожающему состоянию [16].

· Гиперкалиемия. Комбинация ингибиторов АПФ (лизиноприл - снижает продукцию альдостерона) и калийсберегающих диуретиков (спиронолактон - антагонист альдостерона) может привести к опасному повышению уровня калия в крови (>6.0 ммоль/л) и остановке сердца [31].

· Артериальная гипотензия. Сочетание антигипертензивных средств разных классов (например, β-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов) может вызвать чрезмерное падение артериального давления и коллапс.

Заключение. Понимание фундаментального разделения на фармакокинетические («что организм делает с лекарствами») и фармакодинамические («что лекарства делают с организмом») механизмы является обязательным условием для прогнозирования и предотвращения НЛР. Наиболее опасны комбинации, включающие препараты с узким терапевтическим диапазоном и мощные ингибиторы/индукторы ферментов. Индивидуальная вариабельность, обусловленная фармакогенетикой, требует персонализированного подхода к оценке этих рисков.

ЧАСТЬ II. ФЕРМЕНТЫ МЕТАБОЛИЗМА И ИХ ПОЛИМОРФИЗМ

Система цитохрома Р450 (CYP450).

Система цитохрома Р450 – это группа мембраносвязанных гем-содержащих ферментов, функционирующих в комплексе с редуктазами, локализованными главным образом в мембранах гладкого эндоплазматического ретикулума и митохондриях клеток печени и желудочно-кишечного тракта, а также в клетках почек, легких, кишечника и ЦНС. Название «цитохром Р-450» происходит от того, что цитохром Р-450, связанный с монооксидом углерода имеет максимум поглощения света при длине волны 450 нм. Цитохром Р-450 участвует в окислительных, пероксидативных процессах в восстановительном метаболизме эндогенных и экзогенных веществ, таких как ксенобиотики, стероиды. У человека цитохром Р-450 достаточно хорошо изучен благодаря своей ведущей роли в осуществлении первой фазы биотрансформации ксенобиотиков, где его изоформы крайне важны при взаимодействии с лекарственными средствами и имеют межиндивидуальные различия в их метаболизме.

В настоящее время принято считать, что суперсемейство изоформ цитохрома Р-450, присущее всем живым организмам, происходит из единого гена, который появился более 3 млрд лет назад. В связи с большим количеством различных вариантов генов семейства цитохрома Р-450 в 1987 году была разработана его номенклатура. В настоящее время известно порядка 500 генов, кодирующих цитохромы. Разработана классификация, которая основана принципе аминокислотных последовательностей продуктов разных генов. В семейства объединяют продукты генов, имеющих 40% совпадение аминокислотных последовательностей. Всего в природе существует около 74 семейств, у человека обнаружено 17 семейств цитохромов. У человека хорошо изучены 30 подсемейств, а индивидуальных генов у человека порядка 50. Семейства обозначаются арабским числом, а подсемейства – большой буквой, которые добавляются к корневому символу CYP (от cytochrome P-450). Изоформы обозначаются второй арабской цифрой. Таким образом, одни из наиболее важных в клиническом отношении изоформ выглядит как CYP3A4, CYP2C9 и CYP2D6.

Многие ксенобиотики, в числе которых лекарственные соединения, служат субстратами для цитохрома Р-450, что служит крайне важным моментом для понимания механизма лекарственных взаимодействий [32]. Отдельные изоформы CYP имеют разную форму, размер и

состав, что влияет на уникальные профили субстратной специфичности. Ключевые структурные особенности нескольких важных ингибиторов CYP были изучены с помощью рентгеновской кристаллографии, фармакофорного моделирования и различных других подходов на основе компьютерных технологий. В частности, структурные особенности ингибиторов CYP3A4 были хорошо изучены, однако данные о конкретных структурных особенностях ингибиторов для других четырёх основных цитохромов ограничены и требуют дальнейшего изучения. Особое внимание уделяется молекулярной массе, площади поверхности, липофильности (LogP), вращательным связям, акцепторам водородных связей и донорам водородных связей. Молекулярная масса и площадь поверхности малых молекул являются ключевыми факторами, определяющими силу связывания. Как правило, фермент или белок с небольшой полостью для связывания будет лучше взаимодействовать с более мелким лекарственным препаратом и т. д. Липофильность — важный показатель, который используется для прогнозирования взаимодействия с CYP. Большинство ингибиторов CYP содержат множество ароматических колец и гидрофобных фрагментов, способных взаимодействовать с липофильными активными центрами CYP. Вращательные связи определяют гибкость молекулы лекарственного препарата и важны для взаимодействия ингибиторов с некоторыми CYP (например, CYP3A4) и менее важны для других CYP (например, CYP2D6 и 1A2).

Наконец, акцепторы и доноры водородных связей образуют специфические связывающие взаимодействия с аминокислотами активного центра. Ферменты цитохрома P450 по своей природе липофильны и поэтому предпочитают липофильные субстраты. Молекулярная масса и липофильность являются ключевыми физико-химическими характеристиками, используемыми для прогнозирования сродства к CYP. Для изучения гипотезы связи молекулярной массы, липофильности цитохрома и сродства к лекарственным средствам было проведено исследование по изучению ингибиторов CYP, внесённых в базу данных ChEMBL. В базе данных ChEMBL содержится информация о более чем миллионе малых молекул с заявленной биологической активностью и рассчитанными физико-химическими свойствами. Для дальнейшего анализа были извлечены данные об ингибиторах каждого отдельного цитохрома. Дубликаты, а также точки данных, которые были помечены ChEMBL как потенциально ненадёжные, были исключены из анализа. Ингибиторы основных цитохромов, как правило, являются липофильными по своей природе. Ингибиторы CYP3A4, CYP2C19 и CYP2C9 были особенно липофильными (ALogP = 4,21, 4,18 и 4,28 соответственно). Ингибиторы CYP3A4 и CYP2C9, как правило, имеют более крупные структуры, в то время как ингибиторы CYP1A2, как правило, имеют небольшие размеры. Эти данные имеют смысл, если учитывать форму и размер участков рецепторов ферментов CYP 3A4, 2C9 и 1A2. Однако следует отметить, что, хотя ингибиторы CYP3A4 и CYP2D6, как правило, крупнее, многие из их субстратов представляют собой молекулы

небольшого размера, такие как фуранокумарин, дилтиазем, мифепристон, бупропион и флуоксетин [33]. Лекарственные вещества могут индуцировать, а также ингибировать биотрансформацию других лекарственных соединений, а также конкурировать за метаболизм с субстратами соответствующих изоформ.

Наиболее распространенными формами взаимодействия являются следующие процессы:

- индукция CYP ферментов одними лекарственным средством, с последующим влиянием его на метаболизм другого (применяемого одновременно либо впоследствии);

- ингибирование биотрансформации лекарственного вещества в силу с конкуренции с другим препаратом за одну и ту же форму цитохрома Р-450.

Ингибирование ферментов происходит, когда два препарата, принимаемые одновременно, имеют одинаковый механизм биотрансформации и конкурируют за метаболизм в одном и том же рецепторном участке фермента. Таким образом, более мощный ингибитор будет преобладать, прерывая биотрансформацию, что приведёт к снижению метаболизма конкурирующего препарата. Это приводит к повышению уровня неметаболизированного препарата в сыворотке крови, увеличивая вероятность неблагоприятных токсикологических последствий. Это особенно важно для препаратов с узким терапевтическим индексом, таких как химиотерапевтические препараты. Важно отметить, что ингибиторы основных цитохромов могут вызывать побочные реакции при монотерапии. Ингибиторы основных цитохромов могут изменять собственный метаболизм при высоких дозах, что приводит к накоплению токсичных веществ в плазме крови. Эти взаимодействия представляют значительный риск для безопасности и должны быть тщательно изучены на начальном этапе разработки препарата.

Несмотря на то, что у человека известно несколько десятков изоформ цитохрома Р450, только некоторые из них используются организмом в метаболических превращениях лекарственных соединений, что несколько облегчает анализ возможных последствий их взаимодействий. Наибольшие концентрации цитохромов Р-450 сосредоточены в печение, известно, что содержание в печени человека составляет: CYP3A4 – 30%, CYP1A2 – 12%, CYP2C9/10/19 – 20%, CYP2D6 – 4% и CYP2E1 – 6%.

Наиболее значимым среди всех изоформ цитохрома Р-450 можно назвать CYP3A4 в связи с тем, что он отвечает за биотрансформацию порядка 56 лекарственных соединений, а также является наиболее представительной формой в печени человека (от 30 до 60% общего Р-450 в печени человека). Изоформа CYP2D6 также является важнейшей формой, участвующей в метаболизме различных ксенобиотиков, таких как бета-блокаторы, трициклические антидепрессанты и другие лекарственные препараты. Изоформа CYP2C9 причастна к

метаболизму S-варфарина, некоторых нестероидных противовоспалительных средств, пероральных антидиабетических препаратов, для CYP2C19 служат субстратами диазепам, трициклические антидепрессанты типа амитриптилина, имипрамина, противоязвенные препараты омепразол и лансопразол, CYP2E1 участвует в метаболизме парацетамола, ингаляционного анестетика галотана, органических растворителей типа этанола, ацетона, ацетонитрила, нитрозаминов, CYP1A2 метаболизирует теофиллин, клозапин, такрин. Однако также известно, что значительное число лекарственных средств метаболизируются при участии нескольких изоформ цитохрома Р-450. Сложность межлекарственного взаимодействия заключается в том, что лекарственное соединение может действовать как ингибитор, так и индуктор некоторых изоформ, даже если не является субстратом этих изоформ. Например, гуанидин метаболизируется CYP3A4 и одновременно является потенциальным ингибитором CYP2D6. В связи с этим гуанидин может вмешиваться в биотрансформацию таких лекарственных веществ как дезипрамин, кодеин, которые метаболизируются CYP2D6, сам при этом не подвергаясь превращениям с участием этой изоформы.

В клинической фармакологии известно достаточно много лекарственных средств, метаболизм которых протекает с участием нескольких изоформ цитохрома Р-450. Ярким примером является варфарин, у которого активная форма S-варфарин метаболизируется цитохромом CYP2C9, а менее активная форма – R-варфарин метаболизируется с участием изоформ CYP3A4 и CYP1A2. Таким образом, изменение активности изоформы цитохрома Р-450 CYP2C9 в виде его ингибирования или индукции будет существенно влиять на метаболизм варфарина, а изменение активности изоформ CYP 3A4 и CYP1A2 не окажет на метаболизм варфарина определяющего влияния. Многочисленные исследования показывают широкое распространение процессов индукции и ингибирования активности ферментов в системе цитохрома Р450. В настоящее время известно множество индукторов и ингибиторов системы цитохрома Р-450, поэтому в практической медицине при назначении того или иного препарата, метаболизируемого изоферментами цитохрома Р-450, необходимо это учитывать. Особенно необходимо проявлять настороженность при назначении ингибиторов одной или нескольких изоформ: амиодарон, циметидин, кларитромицин, эритромицин, флувоксамин, флуоксетин, галоперидол, изониазид, метронидазол, нефазодон, пароксетин, сертралин, противогрибковые препараты (флуконазол, итраконазол, кетоконазол) и ингибиторы протеаз – нелфинавир, сакунавир.

Необходимо помнить, что именно ингибирование изоформ Р-450 является самой распространенной причиной снижения метаболизма и печеночного клиренса лекарственных средств, являющихся субстратами данных изоформ. С другой стороны, индукция изоформ Р-450

приводит к увеличению их синтеза, что увеличивает метаболизм и печеночный клиренс всех лекарственных средств - субстратов, задействованных в этом пути. Данный процесс является сложным и неоднозным в предсказании последствий. Некоторые лекарственные средства способны индуцировать несколько различных изоформ (например, фенобарбитал), что еще более усложняет понимание процесса.

Кроме лекарственных средств влиять на метаболизм других препаратов могут и другие ксенобиотики, например полиароматические углеводороды сигаретного дыма, которые являются индукторами изоформы CYP1A2 и приводят к необходимости увеличения дозы теофиллина у курильщиков, а также этиловый спирт, который вызывает индукцию изоформы CYP2E1, участвующей в метаболизме парацетамола. Необходимо отметить, что кроме ксенобиотиков, являющихся индукторами либо ингибиторами лекарственных средств, на их метаболизм могут повлиять наличие полиморфизма генов, кодирующих изоферменты Р-450, возраст, пол, рацион пациента и прочие факторы. Известно, что у различных людей и в различных популяциях активность изоферментов Р-450 может существенно варьировать, что связано с наличием однонуклеотидных замен в генах данных ферментов, поэтому данные, полученные на одной группе пациентов, не могут быть экстраполированы на другую. Известно, что уроженцы из Эфиопии и Саудовской Аравии являются быстрыми метаболизаторами по CYP2D6 в связи с эволюционным приспособлением к высокому содержанию алкалоидов в их рационе, поэтому многое антидепрессанты и нейролептики у них менее эффективны, тогда как кодеин быстрее конвертируется в морфин. Люди, относящиеся к медленным метаболизаторам CYP2D6, имеют больший риск нежелательного эффекта от лекарств, метаболизирующихся этой изоформой, таких как тразодон, особенно если применяется совместо с флуоксетином - ингибитором CYP2D6. В таких лучаях необходимо корректировать дозировку препарата в сторону ее уменьшения [34].

При назначении лекарственных средств, метаболизм, который протекает с участием системы цитохрома Р-450 необходимо в обязательном порядке учитывать является ли данный пациент медленным либо быстрым метаболизатором, в связи с возможным развитием нежелательных лекарственных реакций либо отсутствия эффекта от лечения. Генетический полиморфизм или вешние факторы, влияющие на экспрессию фермента, могут существенно повлиять на дозу лекарственного препарата, которая, по различным данным может изменяться в 20 раз, в связи с этим знание о наличии полиморфизма генов нужного изофермента Р-450 возможно добиться желаемого эффекта от терапии и избежать 10-20% смертей. Гендерные различия также имеют место быть в вопросе фармакокинетики многих лекарственных средств, так, женщины имеют более высокую концентрацию некоторых лекарственного соединения в

плазме, чем мужчины, данное утверждение справедливо для таких препаратов как антибиотики тетрациклинового ряда, ряд трициклических антидепрессантов, препараты лития, аспирина.

Значимым в процессе детоксикации лекарственных средств является такой фактор, как возраст. Известно, что экспрессия CYP варьирует в различных возрастных группах. Функционирование системы Р-450 начинается приблизительно на 3 месяце внутриутробного развития и связано с появлением гладкого эндоплазматического ретикулума. Как правило, у новорожденных ее активность ниже, чем у взрослых. Известно, что CYP1A2 не экспрессируется у новорожденных, что делает их чувствительнее к токсическим проявлениям таких веществ, как кофеин. С возрастом снижается интенсивность кровотока в печени, замедляется экскретирующая функция почек, что также может повлиять на метаболизм лекарственных средств, при этом люди в возрасте старше 65 лет потребляют большую долю лекарственных средств, часто в комбинации по три и более препаратов одновременно, что может спровоцировать развития нежелательных лекарственных реакций. В связи с чем, пожилым людям иногда требуется уменьшение дозы лекарственного препарата для достижения желаемого терапевтического эффекта и снижения побочного действия.

Важным внешним факторов, влияющим на метаболизм лекарственных средств, является образ питания. Показано, что многие растительные продукты, добавки и витамины оказывают влияние на экспрессию изоформ CYP1A2, 2C11, 2D6, 2E1 и 3A1, при этом в наибольшей степени происходит ингибирование изоформы CYP2C11, а наиболее часто индуцировалась изоформа CYP1A2, вместе с этим многие взаимодействия между пищевыми продуктами и лекарственными средствами остаются неизученными. На сегодняшний день самым изученным в отношении взаимодействия с лекарственными средствами является грейпфрутовый сок, который служит ингибитором цитохрома Р-450 CYP3A4 в тонком кишечнике, что приводит к существенной редукции предварительного метаболизма лекарственных соединений. Кроме того, сок грейпфрута ингибирует активность Р-гликопротеиновых транспортеров, которые транспортируют лекарственные соединения из энтероцитов обратно в просвет кишечника. Мощное взаимодействие с грейпфрутом изучено для антагонистов Ca2+ каналов, бензодиазепинов, циклоспорина и др. Взаимодействие сока с антидиабетическим агентом репаглинидом может явиться причиной гипогликемии, а взаимодействие с сибутрамином может вызвать подъем кровяного давления. При стенокардии потребление сока может привести к нарушениям предсердно-желудочковой проводимости при совместном приеме с верапамилом либо ослаблению антитромбоцитарной активности при введении клопидрогеля. Грейпфрутовый сок может усиливать токсичность лекарственных препаратов в случае антиаритмических агентов, таких как амиодарон или пропафенон [32].

Известно, что индивидуальная чувствительность к лекарственным средствам влияет на эффективность и безопасность фармакотерапии и остается серьезной проблемой в современной практической медицине. Наиболее распространенными изоферментами цитохрома Р-450, участвующими в детоксикации лекарственных препаратов, являются CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. Показано, что важнейшей причиной индивидуальных различий является генетически детерминированное изменение активности ферментов системы изоферментов цитохрома Р-450 (CYP). В зависимости от наличия однонуклеотидных замен в генах, ответственных за синтез изоферментов системы Р-450 формируются различные варианты метаболизма лекарственных средств.

Полиморфизм генов может повлиять на фармакологический ответ на лекарственное средство. Лиц, у которых полиморфизм генов связан с замедлением метаболизма ксенобитиков, принято называть «медленными» метаболизаторами, лиц, имеющих полиморфизм генов, связанный с повышенной активностью ферментов – «быстрыми» метаболизаторами, а лиц, имеющих «дикий» генотип – «нормальными» метаболизаторами. Изменение нуклеотидной последовательности в генах, кодирующих CYP, приводит к образованию вариантов изоферментов со сниженной функциональной активностью («медленные метаболизаторы» или, наоборот, варианты изоферментов с высокой активностью («быстрые метаболизаторы») [35].

Изофермент цитохрома Р-450 CYP3A4 и его генетический полиморфизм

Изофермент Р-450 CYP3A4 - наиболее широко экспрессируемый и клинически значимый фермент, отвечающий за метаболизм 30,2% лекарственных средств, которые подвергаются биотрансформации в печени. CYP3A4 способен окислять широкий спектр субстратов с различными структурными особенностями. Универсальность CYP3A4 обусловлена его большой полостью для связывания субстратов. Комплексы CYP3A4 с лигандами, образующиеся при связывании с субстратом, невероятно гибки, что объясняет наблюдаемую полифункциональность лигандов и широкий спектр субстратов, способных к высокоаффинному связыванию. При изучении наиболее часто назначаемых ингибиторов CYP3A4 были выявилены общие особенности при сравнении соединений. Наиболее часто назначаемые высокоаффинные ингибиторы CYP3A4 имеют очень высокую молекулярную массу (595,7 г/моль) и большую площадь поверхности (251,3 Å). Кроме того, эти структуры обладают высокой липофильностью (LogP = 4,0) и содержат множество вращающихся связей и акцепторов водородных связей (9,7 и 8,6 соответственно). Акцепторы водородных связей могут взаимодействовать с ключевыми аминокислотами в активном центре CYP3A4, включая аргинин 106 (R106), серин 119 (S119), треонин 309 (T309) и аргинин 372 (R372).

Многочисленные исследования показывают, что сильнодействующие ингибиторы CYP3A4 представляют собой крупные липофильные молекулы со значительной степенью гибкости. Важно отметить, что, хотя ингибиторы CYP3A4 способны связываться в различных положениях, существует несколько высокоэнергетических взаимодействий, которые возникают между всеми высокоаффинными связывающими агентами. Молекулы с третичным амином или имидазольным азотом часто координируются с гемом-601 (HEM601). Известно, что высокомолекулярные ингибиторы CYP3A4 липофильны и содержат одно или несколько ароматических колец, способных образовывать многочисленные взаимодействия с активными остатками фенилаланина, включая F108, F213, F215, F304 и иногда F57. Большинство высокомолекулярных ингибиторов образуют полярные взаимодействия с D76, R106, S119 и R372. Кроме того, ингибиторы CYP3A4 обычно содержат азот или аллильную группу в качестве места окисления. Наконец, высокоаффинные ингибиторы CYP3A4 содержат примерно два акцептора водородных связей. Эти фрагменты обычно принимают атомы водорода от аспартата 76 (D76) и E374. Из-за высокой гибкости связывающего фермента и разнообразия взаимодействий с лигандами предсказать взаимодействие лекарств с CYP3A4 сложно [36-38].

Помимо метаболизма в печени, CYP3A4 также участвует в метаболизме лекарственных препаратов в желудочно-кишечном тракте. Одним из таких препаратов является пероральное химиотерапевтическое лекарственное средство ибрутиниб, применяемое для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза, которое примерно в равной степени участвует в метаболизме CYP3A4 в печени и кишечнике. Более того, некоторые препараты ингибируют CYP3A4 исключительно в желудочно-кишечном тракте (минимально эффективный печеночный CYP3A4), что приводит к повышению концентрации препарата. Одним из конкретных примеров является одновременное употребление грейпфрутового сока с препаратами, которые метаболизируются CYP3A4. Грейпфрутовый сок необратимо ингибирует CYP3A4 в кишечнике, но не в печени, увеличивая системное воздействие препарата. Эти примеры подчёркивают важность ингибирования CYP3A4 в тканях, не относящихся к печени [39-41].

Являясь важнейшим членом суперсемейства цитохромов P450 (CYP), семейство генов CYP3A в последнее время привлекает значительное внимание исследователей в области изучения онкологической патологии. Еще в 1995 году Маккиннон и др. в своем исследовании использовали гибридизацию in situ для анализа фиксированных формалином, обычно обрабатываемых биопсийных образцов, установив распределение мРНК CYP3A в тканях человека. Высокая экспрессия наблюдалась в тонком кишечнике и печени. [42]. Кроме того, в исследовании, опубликованном Клюшовой и др., было отмечено, что семейство CYP3A участвует в метаболизме различных эндогенных и экзогенных веществ таких как лекарства, гормоны, жирные кислоты и холестерин, арахидоновая кислота, витамин Д. В области онкологии

роль семейства CYP3A не ограничивается метаболизмом лекарств и включает в себя такие процессы, как опухолеобразование, развитие, инвазия и метастазирование, например данный цитохром необходим для образования опухолей молочной железы, печени, предстательной железы [43].

В ряде исследований демонстрируется сильная связь между аномальной экспрессией CYP3A и возникновением рака желудка, хотя точные механизмы и клинические последствия остаются неясными, однако конкретные механизмы, с помощью которых CYP3A способствует развитию рака желудка, такие как регуляция сигнальных путей, влияние на клеточный цикл и участие в апоптозе, изучены недостаточно. В исследовании Zhu JK изучались биологические функции семейства CYP3A, механизмы его регуляции при раке желудка и проводился анализ его связи с ранним развитием опухоли. Известно, что семейство CYP3A служит ключевым ферментом в метаболизме лекарств, поэтому его роль в терапии рака желудка имеет важное клиническое значение. [37]

Ферменты семейства CYP были впервые упомянуты О. Хаяиси еще в 1958 году, и с тех пор многие учёные провели обширные исследования, которые значительно расширили понимание функций и механизмов этой ферментной системы [44,45]. Эти ферменты играют ключевую роль в важнейших биохимических процессах, таких как метаболизм лекарств, синтез и распад гормонов, а также синтез холестерина (рис. 1). Нарушения в активности фермента CYP3A тесно связаны с возникновением и развитием различных заболеваний, особенно в области биологии опухолей. Семейство генов CYP3A играет ключевую роль в возникновении и развитии рака желудка и существенно влияет на метастазирование и реакцию пациентов на терапевтические препараты. На рисунке 1 показана роль CYP3A4/5 в метаболизме лекарств, синтезе и деградации гормонов и синтезе холестерина, а также их влияние на рак желудка [37].

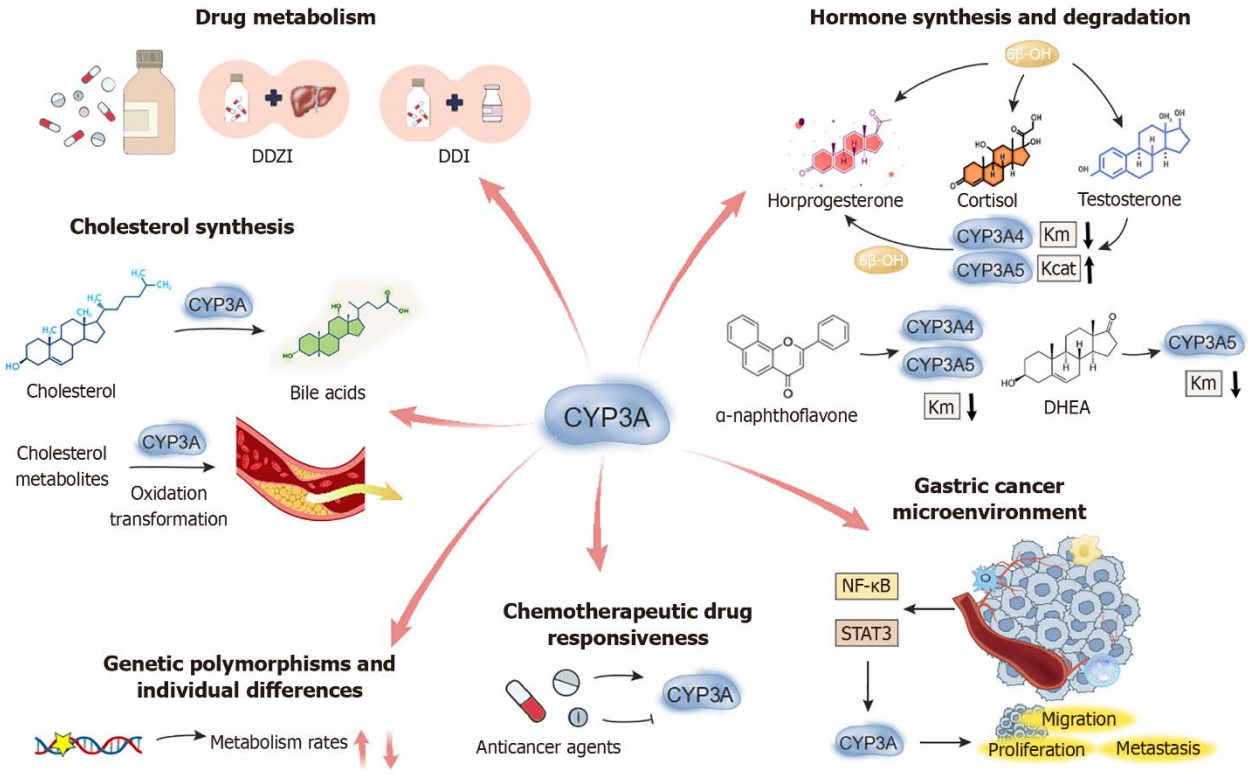


Рисунок 1. Участие ферментов цитохрома P-450 3A в различных биологических процессах [37]

Метаболизм лекарственного средства. Ферменты CYP3A являются преобладающими ферментами, участвующими в метаболизме лекарств в печени. Они метаболизируют более 50% лекарств (в том числе многие химиотерапевтические препараты), используемых в клинической практике. Например, апатиниб - это пероральный низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы, воздействующий на рецептор фактора роста эндотелия сосудов. Метаболизм апатиниба в основном происходит с участием ферментов CYP3A4/5 и CYP2D6, при этом CYP3A4/5 играет основную роль в этом процессе. Исследователи изучили фармакокинетику апатиниба в различных условиях, в том числе взаимодействие с другими препаратами, связанное с CYP3A4/5 и CYP2D6, а также взаимодействие с заболеваниями у пациентов с нарушениями функции печени или почек с помощью физиологически обоснованной фармакокинетической модели. Их результаты показали, что умеренные ингибиторы CYP3A4 и индукторы могут изменять воздействие апатиниба в 2-4 раза, в то время как сильные ингибиторы CYP2D6 умеренно увеличивают воздействие апатиниба (в 1,25-2 раза). Эти результаты указывают на то, что на воздействие апатиниба в плазме крови могут влиять модуляторы активности CYP3A4/5 и CYP2D6 [46].

Ферменты CYP3A играют ключевую роль в синтезе и распаде различных гормонов. Исследования показывают влияние различных представителей подсемейства CYP3A на половые гормоны, включая прогестерон, кортизол и тестостерон. CYP3A5, CYP3A4 и CYP3A7, а также

другие представители подсемейства CYP3A играют ключевую роль в метаболизме различных эндогенных стероидных гормонов, особенно в реакциях 6β-гидроксилирования тестостерона, прогестерона и кортизола. Некоторые эндогенные стероидные гормоны и многие другие соединения влияют на метаболическую активность этих представителей семейства CYP3A. Показано, что тестостерон, дегидроэпиандростерон и α-нафтофлавон могут активировать 6β-OH кортизола и прогестерона. Однако этот эффект активации варьировал у разных представителей подсемейства CYP3A. Например, было обнаружено, что тестостерон наименее легко активируется среди трех стероидных гормонов, что подразумевало, что тестостерон 6β-OH может служить полезной маркерной реакцией in vitro в исследованиях лекарственного взаимодействия, связанного с CYP3A. Тестостерон усиливает метаболическую активность CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7 в отношении 6β-гидроксипрогестерона, о чём свидетельствуют изменение сродства к субстрату. Дегидроэпиандростерон снижал значение сродства к субстрату в реакциях, опосредованных CYP3A5, в то время как α-нафтофлавон снижал значения сродства к субстрату как в реакциях, опосредованных CYP3A4, так и в реакциях, опосредованных CYP3A5. Эти результаты свидетельствуют о том, что различные представители подсемейства CYP3A по-разному чувствительны к метаболизму стероидных гормонов, и их метаболическая активность может активироваться или подавляться конкретными эндогенными гормонами и экзогенными соединениями. Это открытие важно для понимания взаимодействия лекарств и индивидуальных различий в реакции на лекарства.

Кроме того, обнаружено, что некоторые соединения, такие как азольные противогрибковые препараты, например, вориконазол и кетоконазол, значительно подавляет метаболическую активность представителей подсемейства CYP3A. Такие противогрибковые препараты широко используются для лечения грибковых инфекций из-за их мощного ингибирующего действия на активность CYP3A. К сожалению, они также могут взаимодействовать с другими препаратами, метаболизируемыми CYP3A, потенциально влияя на концентрацию препарата в плазме крови и терапевтическую эффективность. В контексте рака желудка половые гормоны могут способствовать развитию опухоли, влияя на пролиферацию клеток, апоптоз, дифференцировку и другие процессы. Например, согласно результатам исследований, физиологически повышенный уровень эстрогена у молодых женщин может быть связан с быстрым прогрессированием диффузного рака желудка [37, 47].

Синтез холестерина и CYP3A. Холестерин является жизненно важным компонентом клеточных мембран. Он служит предшественником различных биологически активных веществ, таких как витамин D, стероидные гормоны и желчные кислоты. Ферменты CYP3A играют ключевую роль в биосинтезе холестерина и участвуют в нескольких этапах, включая синтез и преобразование предшественников холестерина. Биосинтез холестерина начинается с ацетил-

кофермента А в печени, проходит через ряд ферментативных реакций и в итоге приводит к образованию холестерина. В этом процессе ферменты CYP3A особенно активно участвуют в более поздних стадиях синтеза холестерина и регулируют модификацию и преобразование боковых цепей холестерина. Эти реакции необходимы для контроля скорости синтеза холестерина и поддержания баланса уровня холестерина в организме.

Помимо участия в синтезе холестерина, ферменты CYP3A играют важную роль в образовании метаболитов холестерина. Например, ферменты CYP3A участвуют в превращении холестерина в желчные кислоты, которые являются основными метаболитами холестерина в печени. Желчные кислоты необходимы для переваривания и усвоения жиров. Катализируя окисление холестерина, ферменты CYP3A способствуют синтезу желчных кислот и тем самым влияют на выведение холестерина и гомеостаз. Кроме того, ферменты CYP3A участвуют в инактивации и выведении метаболитов холестерина и предотвращают их чрезмерное накопление в организме. Чрезмерное накопление холестерина и его метаболитов может привести к атеросклерозу, сердечно-сосудистым заболеваниям и другим болезням. Ферменты CYP3A способствуют их выведению из организма, катализируя дальнейшее окисление и преобразование метаболитов холестерина, и предотвращают потенциальный вред, который может нанести накопление холестерина.

Нарушение метаболизма холестерина может привести к изменениям в функциях клеточных мембран, что, в свою очередь, может повлиять на клеточную сигнализацию и регуляцию клеточного цикла, а также тесно связать метаболизм холестерина с онкогенезом. Исследования показали сильную связь между уровнем метаболизма холестерина и раком поджелудочной железы и другими видами рака [48, 49].

Показано, что аберрантная экспрессия ферментов CYP3A может усиливать пролиферацию, инвазию и миграцию опухолевых клеток. Соответствующие механизмы были изучены в одном исследовании, в котором в основном изучалось, как гипоксические условия влияют на химиорезистентность и подавляют пролиферацию клеток медуллобластомы человека. В исследовании отмечалось, что гипоксия является характерной чертой многих солидных опухолей и регулирует различные биологические процессы, связанные с прогрессированием опухоли, посредством активации индуцируемого гипоксией фактора 1-альфа (HIF-1α).

При медуллобластоме гипоксические условия тесно связаны с активацией HIF-1α — процесса, который может регулировать активность и экспрессию ферментов CYP3A и тем самым влиять на чувствительность опухолевых клеток к химиотерапевтическим препаратам. В опухолевых клетках ферменты CYP3A могут способствовать пролиферации клеток, метаболизируя вещества, стимулирующие рост клеток, или регулируя экспрессию белков, участвующих в клеточном цикле. Кроме того, ферменты CYP3A могут усиливать инвазию и

миграцию опухолевых клеток, влияя на деградацию и ремоделирование внеклеточного матрикса. Экспрессия ферментов CYP3A в клетках опухоли снижается в условиях гипоксии. Это коррелирует с повышенной устойчивостью к хелаторамхимиотерапевтические препараты, такие как циклофосфамид и ифосфамид. Резистентность может быть связана с нарушением метаболизма лекарств, опосредованного CYP3A, и приводить к снижению концентрации активных веществ в опухолевых тканях, уменьшая цитотоксический эффект этих препаратов. Кроме того, гипоксические условия могут также подавлять пролиферацию клеток и останавливать клеточный цикл на фазе G1 с помощью сигнального пути HIF-1α.

Исследования показали, что химическое ингибирование транскрипционной активности HIF-1α может усиливать цитотоксичность циклофосфамида и ифосфамида и способствовать апоптозу. Это позволяет предположить, что ингибирование HIF-1α может восстанавливать активность и экспрессию фермента CYP3A и тем самым повышать эффективность метаболизма лекарств и их цитотоксичность, предлагая новые терапевтические стратегии для лечения медуллобластомы [37, 50, 51].

Активность ферментов CYP3A может влиять на восприимчивость пациентов с раком желудка к химиотерапевтическим препаратам. Многие противоопухолевые препараты, такие как сорафениб и сунитиниб, являются субстратами ферментов CYP3A. Сорафениб и сунитиниб, многоцелевые низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназы, разработанные в последние годы, продемонстрировали значительное улучшение выживаемости при лечении стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, гепатоцеллюлярной карциномы и прогрессирующей почечно-клеточной карциномы. В недавних исследованиях изучалось влияние сорафениба и сунитиниба на активность основных ферментов печени, участвующих в метаболизме лекарств, CYP3A4 и CYP3A5, в частности на их влияние на 1’-гидроксилирование мидазолама. Результаты показали, что оба препарата значительно подавляют гидроксилирование мидазолама, которое опосредуется рекомбинантным CYP3A4. Аналогичным образом, гидроксилирование мидазолама в микросомах печени у людей с генотипом CYP3A53/3 (характеризующимся низкой экспрессией CYP3A5) также подавлялось. Однако реакция гидроксилирования мидазолама, катализируемая рекомбинантным CYP3A5, в присутствии сунитиниба и сорафениба усиливалась в зависимости от концентрации и достигала насыщения примерно при 10 мкмоль/л. Исследователи обнаружили аналогичное усиление в микросомах печени у людей с высокой экспрессией CYP3A5 (генотип CYP3A51/1) [52].

Продемонстрировано, что полиморфизм гена CYP3A5 может приводить к огромным различиям в скорости метаболизма лекарственных средств и чувствительности к ним у отдельных людей. Это особенно важно для персонализированного лечения больных раком желудка. Исследователи зафиксировали различия в экспрессии генов, уровнях экспрессии белка

и активности фермента CYP3A4 в исследованиях с участием 12 различных линий раковых клеток. Примечательно, что огромные различия в чувствительности к лекарственным препаратам наблюдались у исходной клеточной линии HT-29 и устойчивой к оксалиплатину клеточной линии HT-29-OxR. Эти результаты свидетельствуют о том, что вариации в генах CYP3A могут оказывать существенное влияние на эффективность противоопухолевых препаратов и могут изменять процесс метаболизма лекарств. Ввиду существования таких полиморфизмов в семействе генов CYP3A важно учитывать генетическую вариативность.

При оценке метаболизма лекарств и терапевтических реакций при лечении рака необходимо учитывать индивидуальные различия. Это особенно важно для разработки персонализированных стратегий лечения рака желудка и других злокачественных опухолей, где индивидуальные различия могут влиять на результаты лечения пациентов [53]. Кроме того, было обнаружено, что экспрессия CYP3A4 минимальна в здоровых тканях желудка, но постепенно увеличивается при хроническом гастрите, ассоциированном с Helicobacter pylori, хроническом атрофическом гастрите и раке желудка, и частота положительной экспрессии составила 10%, 55% и 77,3% соответственно [54].

CYP3A4 является наиболее распространённым ферментом первой фазы метаболизма в кишечнике и печени и метаболизирует примерно 50% лекарств, представленных на рынке. Активный центр CYP3A4 относительно невелик, но также имеет периферический участок связывания, что позволяет ему взаимодействовать с широким спектром лекарственных препаратов. Недавние исследования показали, что CYP3A4 претерпевает значительные конформационные изменения при связывании с ингибиторами, такими как кетоконазол или эритромицин, при этом объём активного центра увеличивается более чем на 80%, что позволяет понять структурную основу его широкой субстратной специфичности [55].

Генетические полиморфизмы, факторы окружающей среды и регуляция транскрипции CYP3A4 играют ключевую роль в метаболизме лекарств. Генетические вариации могут влиять на активность и экспрессию CYP3A4 и, соответственно, на способность человека метаболизировать лекарства. Кроме того, экспрессия CYP3A4 может регулироваться факторами окружающей среды, такими как лекарства, продукты питания, химические вещества и токсины. Например, рифампицин действует как индуктор, который может повышать экспрессию CYP3A4, активируя рецептор прегнана X (PXR) и другие факторы транскрипции, и ускорять метаболизм лекарств. Кетоконазол, напротив, действует как ингибитор, снижая активность CYP3A4 и замедляя метаболизм лекарств. Факторы транскрипции, такие как PXR и конститутивный андростановый рецептор (CAR), играют ключевую роль в регуляции CYP3A4. Они могут активироваться лекарственными препаратами и впоследствии связываться с промоторной областью гена CYP3A4, регулируя соответствующую транскрипцию. Активация PXR

индуцирует экспрессию CYP3A4, а активация CAR подавляет её. Такая точная регуляция обеспечивает адаптивность и гибкость в метаболизме лекарственных препаратов. Раннее выявление потенциальных ингибиторов CYP3A4 и индукторов помогает избежать неблагоприятных лекарственных взаимодействий и побочных реакций. Врачи также должны знать, какие лекарства являются ингибиторами CYP3A4, субстратами или индукторами [56]. В последнее время многие исследования показали, что профили экспрессии генов в клеточных системах и их реакции на внешние раздражители в значительной степени зависят от взаимодействия между геномной структурой хроматина более высокого порядка и продуктами генов. Исследователи изучили роль таких факторов в изменениях экспрессии генов, опосредованных чужеродными веществами в первичных и трансформированных клетках печени человека, таких как клеточная линия HuH7. Они обнаружили, что культивируемые клетки печени, такие как HuH7, часто демонстрируют профили экспрессии генов, отличные от профилей первичных гепатоцитов. При воздействии активаторов транскрипции CYP3A, таких как рифампицин, дексаметазон, прегнан-16α-карбонитрил и фенобарбитал, первичные гепатоциты демонстрировали дозозависимое увеличение транскрипции CYP3A. Однако в клетках HuH7 подобных изменений не наблюдалось. При изменении уровня экспрессии PXR и фактора транскрипции I, расположенного выше по течению, в клетках HuH7 или при нарушении их структуры хроматина более высокого порядка экспрессия CYP3A и/или его активация становятся такими же, как в первичных гепатоцитах. Такие результаты подтверждают потенциальную роль этих механизмов в in vivo регуляции экспрессии CYP3A [57].

На экспрессию генов CYP3A сильно влияют различные факторы образа жизни, такие как курение, употребление алкоголя и пищевые привычки. Было проведено рандомизированное контролируемое исследование, направленное на изучение влияния диеты с высоким содержанием хлорида натрия на активность и экспрессию основных подсемейств CYP в нормальной слизистой оболочке желудка и изменённой слизистой оболочке желудка у крыс. Их результаты показали, что по сравнению с контрольной группой у крыс, которых кормили диетой с высоким содержанием хлорида натрия, значительно повысилась экспрессия CYP3A в слизистой оболочке желудка. Диета с высоким содержанием соли усиливает экспрессию CYP3A и активность связанных с ним ферментов. [58]. Грейпфрутовый сок может влиять на активность CYP3A4 в течение 24 часов. Дальнейшие исследования оценивали ингибирующее действие флавоноидов, фуранокумаринов и других соединений, содержащихся в грейпфрутовом соке, на активность CYP3A4 в микросомах печени человека. Было обнаружено, что бергаптен (5-метоксипсорален) имел наименьшее значение полумаксимальной ингибирующей концентрации и служил наиболее мощным ингибитором CYP3A4. Это может объяснить первичный механизм влияния грейпфрутового сока на активность CYP3A4.

Хроническое употребление алкоголя и курение могут вызывать экспрессию фермента CYP3A. Исследования показали, что у хронических алкоголиков наблюдается значительное увеличение экспрессии CYP3A4 в микросомах префронтальной коры головного мозга, в то время как экспрессия CYP3A5 остается неизменной [59]. Таким образом, употребление алкоголя может избирательно вызывать экспрессию CYP3A4 и тем самым изменять метаболизм лекарств. Алкоголь может активировать рецепторы, такие как PXR и CAR, которые имеют решающее значение для регуляции ферментов, метаболизирующих лекарственные средства, тем самым увеличивая экспрессию CYP3A. Алкоголь также влияет на транскрипцию и экспрессию CYP3A через циклический аденозинмонофосфат и другие внутриклеточные сигнальные пути. Кроме того, окислительный стресс во время метаболизма алкоголя может влиять на активность и экспрессию CYP3A. Употребление алкоголя может изменять микробиоту кишечника и влиять на экспрессию CYP3A в кишечнике. Кроме того, алкоголь и его метаболиты могут напрямую взаимодействовать с ферментами CYP3A и влиять на их активность. Никотин также сильно влияет на ферментную систему CYP3A. Исследования показали, что никотин связывается с внутриклеточными никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами, активируя нижестоящие сигнальные пути, такие как путь фосфоинозитид-3-киназы/протеинкиназы B и белок, связывающий элемент ответа циклического аденозинмонофосфата, тем самым усиливая транскрипцию гена CYP3A [60].

Изофермент цитохрома P-450 CYP2D6 и его генетический полиморфизм

CYP2D6 составляет 2% от общего количества CYP в гепатоцитах и отвечает за биотрансформацию 20% препаратов, которые метаболизируются в печени. Полость активного центра CYP2D6 имеет более ограниченный объём — 510 кубических ангстрем. Активный центр CYP2D6 имеет кислую природу и содержит несколько остатков фенилаланина, способных к взаимодействию с субстратами. Таким образом, было установлено, что CYP2D6 предпочитает основные субстраты. При изучении шести хорошо известных высокоаффинных ингибиторов CYP2D6 структурное сходство включает первичный или вторичный амин, гетероциклы и многочисленные ароматические фрагменты (рис. 2).

Ингибиторы CYP2D6 имеют относительно небольшой состав и умеренно липофильны. Следует отметить, что при изучении 2296 ингибиторов CYP2D6 средний размер составил 400,61 Да по сравнению с 319,6 Да, наблюдаемыми у шести наиболее часто назначаемых препаратов. Несмотря на это несоответствие, типичный ингибитор CYP2D6 меньше, чем средний одобренный FDA препарат (480 Да) [61,62]

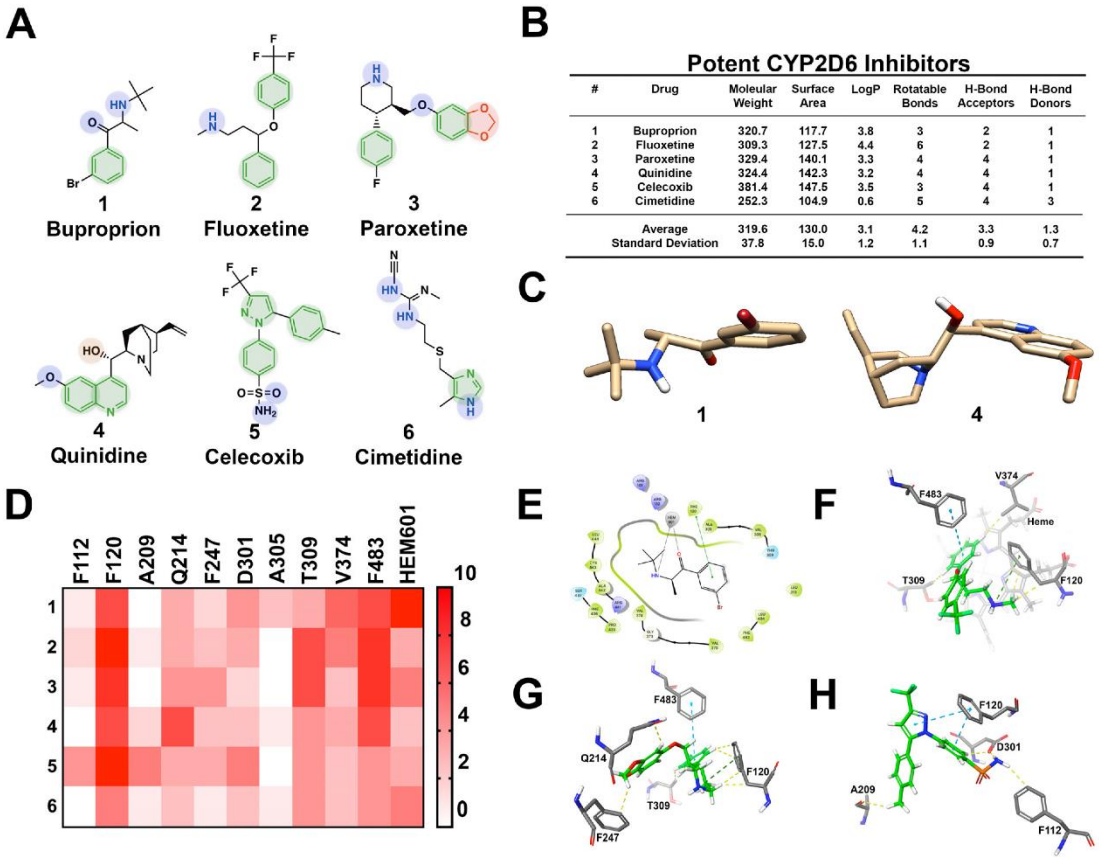


Рисунок 2. Структурное исследование шести известных высокоаффинных ингибиторов CYP2D6. [62]

Кроме того, ингибиторы CYP2D6, как правило, представляют собой плоские структуры, способные приобретать положительный заряд. Активный центр содержит два остатка карбоновой кислоты от Q216 и D301, которые критически важны для распознавания субстрата и селективности связывания [63]. Эти кислотные остатки часто взаимодействуют с первичными и/или вторичными аминогруппами, присутствующими в ингибиторах CYP2D6. Ароматические фрагменты образуют энергетически выгодные взаимодействия с F120, F483 и реже с F112. Сильные ингибиторы обычно содержат гетероциклы, первичные амины и карбонильные группы, которые взаимодействуют с железом гема-601 (HEM601) в активном центре CYP2D6. Кроме того, в среднем ингибитор содержит 4,2 вращающихся связи и 3,3 акцептора водородных связей, которые чаще всего взаимодействуют с глутамином 214 (Q214) и T309. Ингибиторы CYP2D6 содержат примерно один донор водородной связи, который иногда взаимодействует с аспартатом 301 (D301). Наконец, валин 374 (V374) образует ван-дер-ваальсовы взаимодействия с гидрофобными остатками ингибиторов.

Как и в случае с CYP3A4, сложно предсказать полумаксимальную ингибирующую концентрацию, используя только физико-химические и структурные характеристики, учитывая различные возможности связывания CYP2D6. Исследование, проведённое Ванденбринк и др.,

показало, что ингибирующая способность CYP2D6 зависит от субстрата. При изучении кинетики связывания 20 известных ингибиторов CYP2D6 в присутствии четырёх клинически значимых субстратов для каждой пары «ингибитор-субстрат» наблюдалась нетипичная кинетика ингибирования. Субстраты с конденсированными аминогруппами снижали сродство к ингибиторам более чем в 5 раз по сравнению с другими структурно несвязанными субстратами. Эти данные усложняют задачу составления надёжных прогнозов для таких цитохромов, как CYP2D6, которые взаимодействуют с широким спектром структурно разнообразных субстратов. Наконец, CYP2D6 является высокополиморфным, с наибольшим фенотипическим разнообразием среди цитохромов человека.

У пациентов было выявлено около 80 различных аллельных вариантов и 130 генетических вариаций с фенотипическими последствиями, варьирующимися от потери функции до сверхбыстрого метаболизма. Таким образом, следует признать, что, хотя прогнозы по CYP2D6 могут быть точными в большинстве случаев, данные будут подвергаться значительной вариативности из-за генетической неоднородности, присущей населению планеты, что станет неизбежным препятствием при разработке доклинических препаратов [64, 65].

Например, генетические вариации в локусе *CYP2D6* дают противоречивые данные о том, что у некоторых людей наблюдается изменённая реакция на терапию оксикодоном. Таким образом, Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC) определил, что недостаточно данных, чтобы рекомендовать изменения в стандартном клиническом применении на основе генотипа *CYP2D6*. Аналогичным образом, Голландская рабочая группа по фармакогенетике (DPWG) Королевской голландской ассоциации по развитию фармацевтики (KNMP) признаёт взаимодействие между *CYP2D6* и оксикодоном, но заявляет, что это взаимодействие не влияет на обезболивающий эффект препарата. Генетические вариации могут усиливать взаимодействие между препаратами при полипрагмазии, но профессиональных рекомендаций по изменению дозировки на основе взаимодействия между препаратами и генами не существует. Независимо от генотипа, оксикодон противопоказан пациентам со значительным угнетением дыхания, острой или тяжелой формой бронхиальной астмы, известной или предполагаемой непроходимостью желудочно-кишечного тракта или известной гиперчувствительностью к препарату [66].

Известно, что CYP2D6 отвечает за метаболизм многих часто назначаемых лекарств, включая антидепрессанты, нейролептики, анальгетики и бета-блокаторы [67,68]

Ген CYP2D6 очень полиморфен, так как более 100 аллелей были описаны и занесены в каталог Консорциума Pharmacogene Variation (PharmVar), и каждый аллель связан с повышенной, нормальной, пониженной или отсутствующей функцией фермента (Таблица 6) [69].

Комбинация аллелей *CYP2D6*, имеющихся у человека, используется для определения его диплотипа (например, *CYP2D6 *4/*4*). В зависимости от влияния на функцию фермента каждому аллелю может быть присвоен показатель активности от 0 до 1, который, в свою очередь, используется для определения фенотипа (например, CYP2D6). Однако система оценки активности не стандартизирована во всех клинических лабораториях или на платформах для генотипирования *CYP2D6*.

Фенотип CYP2D6 прогнозируется на основе оценки активности диплотипа, которая определяется суммой значений аллелей и обычно варьируется от 0 до 3,0 [70]:

- сверхбыстрый метаболизатор (СБМ) имеет показатель активности более 2,25;
- у людей с нормальным метаболизмом (NM) показатель активности составляет 1,25–2,25;
- у промежуточного метаболизатора (ИМ) показатель активности составляет от 0 до 1,25;
- показатель активности плохого метаболизатора (PM) равен 0.

Таблица 6. Активность аллелей CYP2D6

Тип аллеля	***Аллели CYP2D6***	**Оценка активности**
Нормальная функция	**1, *2, *27, *33*	1
Сниженная функция	**17, *41, *49*	0.5
Сильно сниженная функция	**10*	0.25
Нет функции	**3, *4, *5, *6, *36*	0

Аллель *CYP2D6*1* является аллелем дикого типа, если не обнаружено других вариантов, и связан с нормальной активностью фермента и фенотипом NM. Аллели *CYP2D6*2, *27* и **33* также считаются обладающими почти нормальной активностью. Другие аллели *CYP2D6* включают варианты, которые приводят к образованию нефункционирующего фермента (например, **3, *4, *5* и **6*) или фермента с пониженной активностью (например, **10, *17* и **41*). Существуют большие межэтнические различия в частоте

встречаемости этих аллелей: **3, *4, *5, *6* и **41* чаще встречаются у людей европейского происхождения, **17* чаще встречается у африканцев, а **10* чаще встречается у азиатов.

Также были описаны более крупные структурные варианты в локусе *CYP2D6*, в том числе дупликации генов, делеции, тандемные аллели и генные конверсии. Как и следовало ожидать, делеции приводят к нефункциональному аллелю (например, аллель **5* является делецией). О дупликациях сообщалось для аллелей с нормальной и пониженной функцией. В случае дублирования аллелей показатели активности для полного набора аллелей *CYP2D6* суммируются для определения прогнозируемого фенотипа метаболизатора. Частота аллелей *CYP2D6* с измененной функцией варьируется в разных популяциях мира, что приводит к разной частоте фенотипа результирующего метаболизатора. Учитывая роль CYP2D6 в метаболизме многих лекарственных средств, исследований о частоте аллелей и фенотипов проведено достаточно много.

Большинство популяций имеют высокую частоту аллелей с нормальной функцией, и, таким образом, большая доля популяции является NM. Однако аллели с пониженной функцией, такие как *CYP2D6*10*, широко распространены в популяциях восточной и юго-Восточной Азии, что приводит к более высокой доле особей с IM-фенотипом в этой наследственной группе. Многие страны Африки к югу от Сахары имеют более высокие частоты аллелей с пониженной функцией, таких как *CYP2D6*17* и **29*, что может коррелировать с более низкими показателями метаболизма у этих людей. [71-73]

Факторы, не связанные с генотипом, также могут влиять на активность фермента CYP2D6 и, следовательно, на фенотип метаболизатора у любого человека. Приём нескольких препаратов, иногда называемый полипрагмазией или совместным приёмом лекарств, может привести к явлению, называемому феноконверсией, при которой у человека с одним генотипом метаболизатора может быть ферментативная активность другой группы метаболизаторов (выше или ниже, в зависимости от препаратов). Ферментативная активность CYP2D6 может подавляться или снижаться под воздействием лекарственных препаратов, в том числе дулоксетина, пароксетина, флуоксетина, бупропиона и хинидина. Это может привести к тому, что пациенты с низкой или умеренной активностью CYP2D6 будут реагировать на лекарственные препараты так же, как пациенты с высокой активностью CYP2D6. Таким образом, одновременное применение нескольких сильных или умеренных ингибиторов CYP2D6 может привести к снижению метаболизма лекарственных препаратов. Напротив, прекращение приёма сопутствующего препарата может ускорить метаболизм CYP2D6. [74,75].

В ряде исследований было показано улучшение обезболивающего эффекта, а также более высокая частота побочных реакций у людей с высоким уровнем активности CYP2D6. В одном исследовании с участием 33 здоровых добровольцев в 3 из 5 тестов у людей с генотипом CYP2D6 PM наблюдалось незначительное, но существенное снижение обезболивающего эффекта оксикодона. Генотипирование в этом исследовании ограничивалось анализом вариантов *CYP2D6*3, *4, *6* и **9* без обнаружения дупликаций или делеций. Люди классифицировались как носители CYP2D6, если у них было 2 нефункциональных аллеля на основании этого ограниченного генотипирования. Небольшое исследование с участием 10 здоровых добровольцев выявило корреляцию между активностью CYP2D6 и обезболивающим действием оксикодона. Участники с генотипом CYP2D6 UM также сообщали о более частых негативных побочных эффектах и более интенсивных нежелательных реакциях на оксикодон по сравнению с другими фенотипами метаболизаторов. Эта группа также обнаружила, что ингибирование CYP2D6 при одновременном приеме с хинидином снижает пиковый обезболивающий эффект и воздействие оксиморфона. В этом исследовании вариация *CYP2D6* была генотипирована с помощью микрочипа, и таким образом было проведено тестирование в общей сложности 32 аллелей, включая делецию *CYP2D6*5* и дупликацию подмножества аллелей [66, 76, 77].

Исследование, проведённое с участием 121 человека, перенёсшего операцию, выявило прямую корреляцию между прогнозируемой активностью фермента CYP2D6 и соотношением оксиморфина и оксикодона, а также более высокое потребление оксикодона у пациентов с CYP2D6 в течение 48 часов послеоперационной самоконтролируемой анальгезии, хотя показатели боли были одинаковыми в обеих группах. В этом исследовании изучались 8 определённых аллелей *CYP2D6*, включая делецию *5 и дупликацию гена [78].

Напротив, многочисленные исследования показывают, что различия в соотношении оксиморфина и оксикодона, обусловленные активностью CYP2D6, не влияют на обезболивание или другие симптомы. В более масштабном исследовании 270 человек, недавно перенёсших хирургические операции, был проведён генотипический анализ на CYP2D6 и отслеживалось внутривенное введение оксикодона в течение 24 часов после операции. В ходе этого исследования не было выявлено существенных различий в частоте случаев, когда оксикодон не оказывал обезболивающего эффекта, между пациентами с CYP2D6 PM и другими фенотипами метаболизаторов, а также различий в среднем потреблении оксикодона между группами. Это указывает на то, что метаболизм CYP2D6 не влияет на обезболивающий эффект оксикодона, даже несмотря на то, что соотношение оксиморфона и оксикодона было ниже в группе пациентов с CYP2D6 PM. Следует отметить, что в этом исследовании генотипирование ограничивалось

выявлением аллелей **3, *4, *6* и **9*, аллель **5* был специально исключён из анализа, а аллель **1* был присвоен при отсутствии каких-либо выявленных вариантов [79].

Аналогичное исследование, проведённое с участием 450 человек, которые лечились от боли при раке, выявило изменения в соотношении оксиморфона и оксикодона, но не выявило различий в интенсивности боли, тошноте, усталости или когнитивных функциях. Однако в этом исследовании генотипирование CYP2D6 было ограничено, и **2* дупликации, **3, *4, *5, *6, *7* и **8* аллели были единственными аллелями, которые были специально изучены [80].

Изофермент цитохрома Р-450 CYP2C9 и его генетический полиморфизм

CYP2C9 отвечает за биотрансформацию 12,8% препаратов, которые метаболизируются в печени. В частности, CYP2C9 играет ключевую роль в метаболизме широко используемых препаратов, таких как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и варфарин [81]. Активный центр CYP2C9 довольно большой, его объём составляет от 978 до 1271 кубических ангстрем. Ингибиторы CYP2C9 обычно представляют собой ароматические соединения с гетероциклами, ароматическими атомами азота, первичными аминами и галогенами (рис. 3). Ингибиторы CYP2C9 принимают множество различных конформаций, однако связывание с R108, F114 и R476 чаще всего наблюдается при наиболее энергетически выгодных взаимодействиях при докинге. Ингибиторы CYP2C9, как правило, представляют собой полугибкие молекулы среднего размера, умеренно липофильные и кислотные, с минимум двумя-четырьмя акцепторами водородных связей. Эти акцепторы водородных связей чаще всего взаимодействуют с R97, R108, N217, T364 и S365.

Как и в случае с другими основными цитохромами, CYP2C9 отличается высокой степенью полиморфизма: выявлено более 20 генетических вариантов, влияющих на активность [82-84].

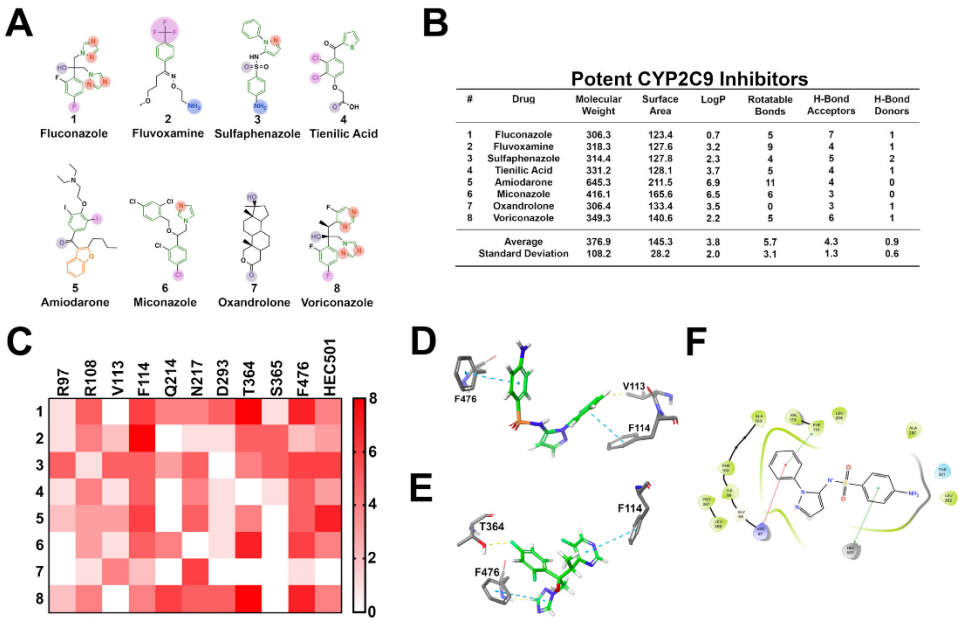


Рисунок 3. Структурное исследование 8 известных высокоаффинных ингибиторов CYP2C9 [62]

В исследовании 69 пациентов с развившейся НПВС-гастропатией, как следствие серьезной нежелательной лекарственной реакции (НЛР) было показано, что существует ассоциация между носительством генотипов по аллелям CYP2C9*2 и CYP2C9*3 и развитием гастропатий при применении нестероидных противовоспалительных средств. Ген CYP2C9 кодирует изофермент цитохрома Р-450 2С9 (CYP2C9), осуществляющий биотрансформацию нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Поэтому можно ожидать, что у носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, отмечается повышение концентрации нестероидных противовоспалительных средств в плазме крови, и повышается риск возникновения нежелательных лекарственных реакций.

Исходя из проведенных ранее исследований можно сделать вывод о том, что практически все нестероидные противовоспалительные средства метаболизируются CYP2C9, а полиморфизм его гена, в виде носительства аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, может влиять на фармакокинетику этих лекарственных средств. В данном исследовании было установлено, что носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 необходимо рассматривать в качестве фактора риска развития гастропатий при применении нестероидных противовоспалительных средств. Можно предположить, что для снижения риска нежелательных лекарственных реакций при применении нестероидных противовоспалительных средств у этой категории пациентов необходимо их совместное назначение с ингибиторами протонного насоса. [81].

Многочисленные отечественные и зарубежные исследования показывают, что носительство различных аллельных вариантов гена цитохрома P450 CYP2C9 влияет на метаболизм варфарина – непрямого антикоагулянта, что объясняется ключевой ролью данного фермента в его биотрансформации. Известно, что основной нежелательной лекарственной реакцией со стороны варфарина являются серьёзные геморрагические осложнения, что объясняется различной чувствительностью к препарату. В зависимости от генотипа все пациенты могут быть классифицированы как экстенсивные метаболизаторы, промежуточные метаболизаторы или медленные метаболизаторы варфарина. Носители гомозиготного дикого генотипа *1-аллеля гена фермента CYP2C9 являются экстенсивными метаболизаторами с нормальной ферментативной активностью и средними значениями клиренса варфарина. Носители гетерозиготного генотипа являются промежуточными метаболизаторами. Носителей генотипов *2/*2, *2/*3, *3/*3 относят к медленным метаболизаторам, требующим снижения суточной дозы варфарина.

Основную сложность в терапии варфарином представляет необходимость поддержания МНО в терапевтическом «окне», которое находится в пределах от 2,0 до 3,0. По данным когортного исследования 4886 пациентов, получающих варфарин, выявлены значимые различия в распределении препарата в зависимости от пола, возраста, индекса массы тела (ИМТ), сопутствующей терапии. Потребность в дозе варфарина была значительно выше среди представителей негроидной расы и ниже среди монголоидов по сравнению с европеоидами. Изучались также генетические полиморфизмы 236 пациентов, принимавших варфарин в специализированной клинике. При наличии *2 или *3 аллелей CYP2C9 по сравнению с генотипом *1/*1 требовалось уменьшение дозы препарата.

Наибольшее влияние генетических полиморфизмов отмечалось в начальный период терапии варфарином, когда часто наблюдались колебания МНО за пределами терапевтического диапазона. Следовательно, перед началом терапии разумно провести рекомендуемое генетическое тестирование, которое повысит вероятность достижения соответствующей дозы варфарина. Исследование свидетельствует о том, что оценка генетических полиморфизмов CYP2C9 до начала приёма варфарина оптимизирует терапевтический ответ [85].

Ген *CYP2C9* содержит несколько вариантов, но два наиболее распространённых, изученных и влиятельных из них - полиморфизмы *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*. *CYP2C9*2* приводит к замене аминокислоты с Arg на Cys как следствие перехода C>T в гене *CYP2C9* в положении 430 (c.430C>T, c.Arg144Cys). *CYP2C9*3* вызывает замену аминокислоты из Ilu в Leu в результате трансверсии, A>T в гене *CYP2C9* (c.1075A>C, p.Ile359Leu). Активность CYP2C9 значительно снижается в результате этих полиморфизмов. Оба этих варианта снижают скорость гидроксилирования фенитоина.

Гидроксилирование S-варфарина нарушается при *CYP2C9*2*, а метаболизм толбутамида снижается при *CYP2C9*3*. Бензопирен, важный канцероген для лёгких, также метаболизируется CYP2C9, и поэтому однонуклеотидные полиморфизмы в этом гене также повышают риск развития рака лёгких. Таким образом, эти однонуклеотидные полиморфизмы не только влияют на реакцию организма на лекарства и побочные эффекты, но и связаны с определёнными фенотипами заболеваний [64, 65, 86].

Изофермент цитохрома P-450 CYP2C19 и его генетический полиморфизм

CYP2C19 метаболизирует 6,8% препаратов, подвергающихся биотрансформации в печени. Несмотря на то, что CYP2C19 считается второстепенным цитохромом печени из-за его относительного вклада, он отвечает за метаболизм нескольких клинически важных препаратов, включая омепразол и фенитоин. Ингибиторы CYP2C19 имеют часто встречающиеся структурные особенности (рис. 4). Структуры содержат множество ароматических фрагментов, гетероциклов, карбонильных групп и ароматических атомов азота. Некоторые хорошо изученные высокоаффинные ингибиторы CYP2C19 представляют собой молекулы небольшого размера, но они, как правило, менее липофильны, чем ингибиторы других цитохромов. Однако в целом ингибиторы CYP2C19 представляют собой молекулы среднего размера с переменной липофильностью, которая не влияет на ингибирующую активность CYP2C19. В среднем эти молекулы менее гибкие, чем типичные ингибиторы CYP (3,8 вращающихся связей), и имеют примерно три акцептора водородных связей. Молекулы-акцепторы водородных связей обычно взаимодействуют с аспарагином 204 (N204).

Важно отметить, что расположение акцепторов водородных связей влияет на сродство к связыванию. Ингибиторы CYP2C19 должны иметь как минимум два акцептора водородных связей в непосредственной близости от места окисления. Ингибиторы CYP2C19 содержат гетероциклы и гетероциклические атомы азота, которые часто взаимодействуют с Heme-501 (HEM501). Между малыми молекулярными ариленовыми группами и F114 и F476 возникают многочисленные взаимодействия. Кроме того, G296 часто взаимодействует с гидроксильными и карбонильными группами, присутствующими в ингибиторах CYP2C19. Ингибиторы CYP2C19 образуют многочисленные гидрофобные связи с изолейцином 205 (I205), аланином 292 (A292), глицином 296 (G296), A297 и I362 [62].

В изоформе CYP2C19 существует множество генетических полиморфизмов. Примерно у 5% представителей европеоидной расы и у 20% представителей азиатской расы есть генетические вариации, которые приводят к снижению или полной потере функции фермента. Хотя и реже, генетические вариации могут приводить к повышенной метаболической активности, которая

также влияет на усвоение и выведение лекарств. Эти полиморфизмы усложняют прогнозирование на уровне популяции и должны приниматься во внимание [87, 88].

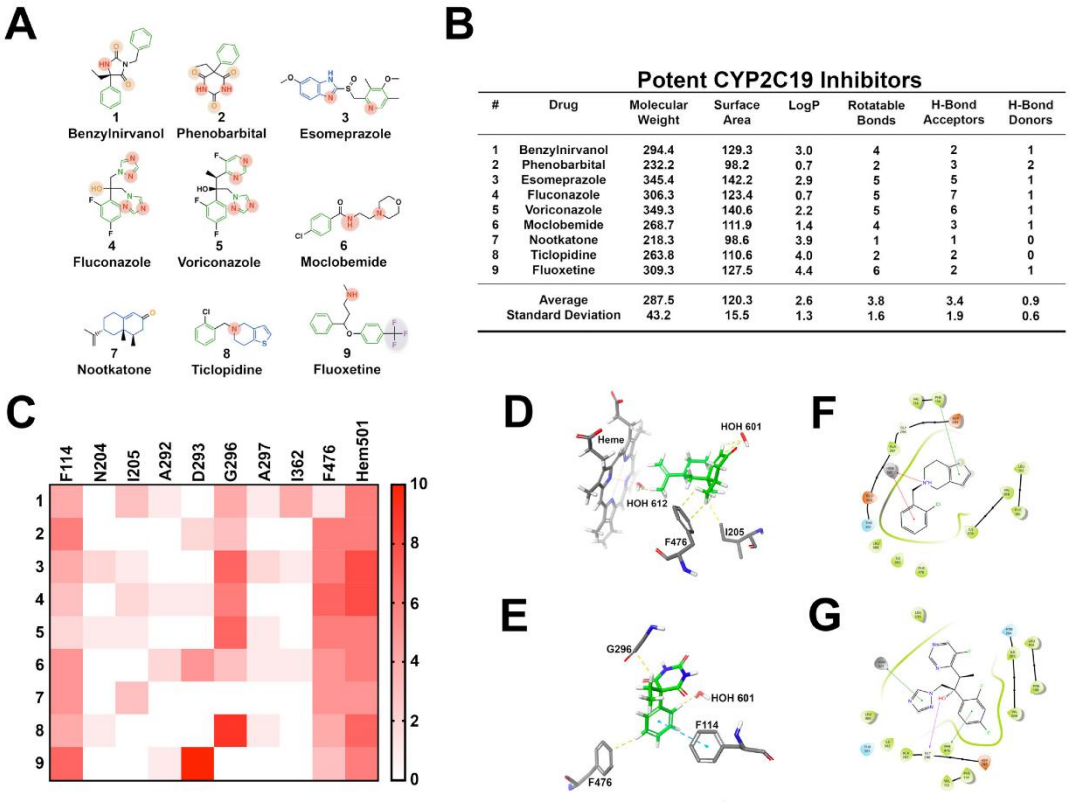


Рисунок 4. Структурное исследование 9 известных CYP2C19 ингибиторов с высокой аффинностью [62]

Основным лекарственным средством, метаболизм которого протекает при помощи цитохрома P450 (CYP) 2C19 является клопидогрел - это пролекарство, которое требует биоактивации в печени. Существуют убедительные доказательства того, что полиморфизмы *CYP2C19* влияют на антитромбоцитарные свойства клопидогрела и его клиническую эффективность. Хорошо известно, что нефункциональные аллели *CYP2C19* (в частности, *2 и *3) снижают ингибирующее действие клопидогрела на реактивность тромбоцитов из-за уменьшения образования его активного метаболита.

У пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, которым проводится чрескожное коронарное вмешательство, у носителей нефункционального аллеля *CYP2C19*, принимающих клопидогрел, риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий выше, чем у тех, кто не является носителем. Напротив, генотип *CYP2C19* не влияет на клиническую реакцию на ингибиторы P2Y12 прасугрел или тикагрелор, хотя эти альтернативные препараты дороже, имеют более высокий риск кровотечений и связаны с более высокой частотой прекращения приема и более низкой приверженностью лечению по сравнению с клопидогрелом.

Многочисленные крупные проспективные исследования показали, что использование стратегии выбора антитромбоцитарной терапии на основе генотипа улучшает клинические результаты. Поэтому все больше учреждений внедряют антитромбоцитарную терапию с учетом генотипа *CYP2C19* при проведении чрескожного коронарного вмешательства [89-91].

В настоящее время хорошо известно, что полиморфизмы *CYP2C19* вносят значительный вклад в индивидуальную вариабельность реакции на клопидогрел, при этом частота аллелей *CYP2C19* и фенотипов метаболизаторов значительно варьируется в разных биогеографических группах. Примерно 30% европейцев, 40% африканцев и 60% жителей Восточной Азии являются носителями одного или двух аллелей *CYP2C19*, не участвующих в метаболизме, и относятся к промежуточным метаболизаторам CYP2C19 (ИМ) или слабым метаболизаторам (СМ) соответственно. И наоборот, люди без аллеля с пониженной функцией, несущие одну или две копии аллеля с повышенной функцией *CYP2C19*17*, классифицируются как люди с быстрым метаболизмом (БМ) или сверхбыстрым метаболизмом (СБМ) соответственно.

Фенотип БМ или СБМ встречается примерно у 32% европейцев, 28% африканцев и 3% жителей Восточной Азии. Хорошо известно, что ИС и ПМС CYP2C19, получавшие клопидогрел, имеют значительно более низкие концентрации активного метаболита клопидогрела в плазме крови, уменьшенное ингибирование активации и агрегации тромбоцитов и повышенный риск MACE после ЧКВ по сравнению с обычными метаболизаторами (NMS). Хотя у пациентов с генотипом CYP2C19 RM и UM наблюдается повышенное образование активного метаболита клопидогрела и умеренное повышение ингибирования реактивности тромбоцитов, фенотипы метаболизаторов RM и UM не всегда связаны с повышенной клинической эффективностью клопидогрела или риском неблагоприятных кровотечений у пациентов [92, 93].

У пациентов, перенёсших острый ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку, двойная антитромбоцитарная терапия клопидогрелом и аспирином снижает риск повторного инсульта, поэтому клопидогрел клинически показан и часто назначается для лечения и профилактики ишемического инсульта. Из-за влияния генотипа CYP2C19 на индивидуальную реакцию на клопидогрел появляется всё больше доказательств того, что антитромбоцитарная терапия, основанная на генотипе, может быть полезна для пациентов, перенесших острый ишемический инсульт [94].

Генетическое исследование, проведённое в рамках программы вторичной профилактики малых подкорковых инсультов выявило статистически незначительное повышение риска повторного инсульта у пациентов с CYP2C19 IM/PM по сравнению с пациентами без IM/PM

(ОШ: 1,81; 95% ДИ: 0,76–4,30); эта связь была значимой при стратифицированном по расе анализе среди белых людей (ОШ: 5,19; 95% ДИ: 1,08–24,9) [95].

Метаанализ 15 исследований исходов у 4762 пациентов с острым инсультом, получавших клопидогрел, показал, что при ИМ/ ПМС CYP2C19 наблюдался значительно более высокий риск развития инсульта (ОР: 1,92; 95% ДИ 1,57-2,35; p < 0,001) и сложных сосудистых событий (ОР: 1,51; 95% ДИ 1,10-2,06; p = 0,01) по сравнению с пациентами без аллелей no–функции. Связь с риском инсульта была очевидна при инфаркте миокарда (ОР: 1,79; 95% ДИ: 1,45–2,22) и при инсульте (ОР: 2,52; 95% ДИ: 1,93–3,30). Как и в случае с пациентами с острыми коронарными синдромами (ОКС) и/или перенесшими ЧКВ, эти результаты в совокупности демонстрируют, что нефункциональные аллели CYP2C19 снижают клиническую эффективность клопидогрела при остром ишемическом инсульте или ТИА [96].

Более поздний метаанализ 28 исследований с участием 9443 пациентов дополнительно оценил связь между аллелями *CYP2C19*, не имеющими функции, и риском повторного инсульта у пациентов, принимающих клопидогрел. Двадцать два исследования были обсервационными когортными исследованиями, а шесть исследований представляли собой вторичный анализ рандомизированных контролируемых испытаний. Пациенты, получавшие клопидогрел, которые являлись носителями неработающей аллели *CYP2C19*, имели значительно повышенный риск повторного ишемического инсульта (ОШ: 2,18; 96% ДИ 1,80-2,63; p <0,001) и сложных сосудистых событий (ОШ: 1,43; 96% ДИ 1,05-1,94; p = 0,02) по сравнению с не носителями.

При сравнении влияния неработающих аллелей *CYP2C19* на клинические исходы у азиатских пациентов и пациентов из других биогеографических популяций риск повторного ишемического инсульта был значительно повышен у азиатских пациентов, которые несли неработающий аллель *CYP2C19* (n = 6533; ОШ: 2,29; 96% ДИ 1,88-2,80; p < 0,001), но был меньшим по величине и достоверно не отличался у европейцев/американцев (n = 824; ОШ: 1,47; 96% ДИ 0,71-3,04; p = 0,30) и африканские пациенты (n = 97; ОШ: 1,93; 96% ДИ 0,58–6,43; p = 0.29). Однако размер выборки среди людей неазиатского происхождения был ограничен, и необходимы более масштабные исследования [97, 98].

ЧАСТЬ III. ОТ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ К КЛИНИКЕ

Методы фармакогенетического тестирования

Полимеразная цепная реакция. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – это метод молекулярной биологии, позволяющий добиться значительного увеличения малых концентраций определенных фрагментов нуклеиновой кислоты в биологическом материале. Метод был открыт в 1983 году американским ученым К. Мюллисом. Результатом открытия ПЦР стало почти немедленное практическое применение метода. В 1985 г. Саики с соавторами опубликовали статью, в которой была описана амплификация геномной последовательности β-глобина. С этого момента количество публикаций о применении ПЦР в своей работе стало увеличиваться в геометрической прогрессии.

Особенно бурное развитие метод ПЦР получил благодаря международной программе «Геном человека». Были созданы современные лазерные технологии секвенирования. Это в свою очередь способствовало значительному росту информационных баз данных, содержащих последовательности ДНК биологических объектов. В настоящее время предложены различные модификации ПЦР, показана возможность создания тест-систем для обнаружения микроорганизмов, выявления точечных мутаций, описаны десятки различных применений метода.

Таким образом, открытие метода ПЦР стало одним из наиболее выдающихся событий в области молекулярной биологии за последние десятилетия. Это позволило поднять медицинскую диагностику на качественно новый уровень. В настоящее время применяется в биологии и медицине для решения широкого круга научных и практических задач, что обусловлено значительными возможностями при относительной простоте метода, высокой чувствительности, надежности и небольшой себестоимости. Практически сразу же после появления ПЦР стали предлагаться различные варианты и разновидности данной реакции, что было обусловлено необходимостью решения конкретных задач, для которых использование классической ПЦР не приводило к желаемому результату [99, 100].

Востребованной в практической медицине является аллель-специфическая полимеразная цепная реакция (АС-ПЦР), применяемая для проведения детекции однонуклеотидных полиморфизмов – снипов (SNP). На определении полиморфных нуклеотидов в снипах основаны молекулярно-генетические исследования индивидуальной предрасположенности к

наследственно обусловленным заболеваниям, устойчивости организма к воздействию окружающей среды и др. Для АС-ПЦР в свою очередь предложен ряд вариаций, позволяющих повысить производительность и скорость анализа и обеспечить количественное определение искомой ДНК-мишени [101, 102].

Однонуклеотидные полиморфизмы применяются в качестве генетических маркеров в различных отраслях науки, медицины и производства. Подобные методы особенно актуальны при исследовании на отдельные конкретные локусы, они отличаются быстротой, точностью и невысокой себестоимостью. Метод заключается в реакции ПЦР в реальном времени с использованием пары праймеров (прямого и обратного, между которыми расположен интересующий нас полиморфный локус) и двух олигонуклеотидных зондов, комплементарных последовательности вблизи данного локуса таким образом, что один зонд комплементарен аллелю дикого типа, а другой – мутантному аллелю. На 5′-конце каждый зонд имеет свой флуоресцентный краситель, на 3′-конце – гаситель флуоресценции и фосфатную группу. Фосфатная группа не позволяет зондам служить праймерами в реакции ПЦР. У интактного зонда из-за близости гасителя и красителя сигнала нет, так как происходит перенос энергии и тушение флуоресценции. На стадии элонгации Taq ДНК-полимераза, дошедшая до полностью комплементарного спаренного с матрицей зонда, за счет 5′–3′-экзонуклеазной активности гидролизует его, разобщая гаситель и краситель, флуоресценцию детектирует прибор.

Гибридизация зонда с матрицей более эффективна при полной комплементарности, к тому же в случае неспаренного основания, когда с матрицей, содержащей один аллель, связывается зонд, соответствующий другому аллелю, полимераза преимущественно вытесняет его полностью, не разобщая хромофоры. Поэтому накопление сигнала будет гораздо эффективнее происходить в случае полной комплементарности зонда и матрицы. Таким образом, соотношение уровня флуоресценции разных красителей зависит от соотношения в исходной матрице аллелей, соответствующих зондам, меченным этими красителями. Образцы с одинаковым генотипом формируют облако точек, удаленных от других кластеров. Уровень флуоресценции каждого красителя равен нулю для гомозигот, не имеющих аллеля, меченного данным красителем, и практически вдвое выше для гомозигот по этому аллелю по сравнению с гетерозиготами [103].

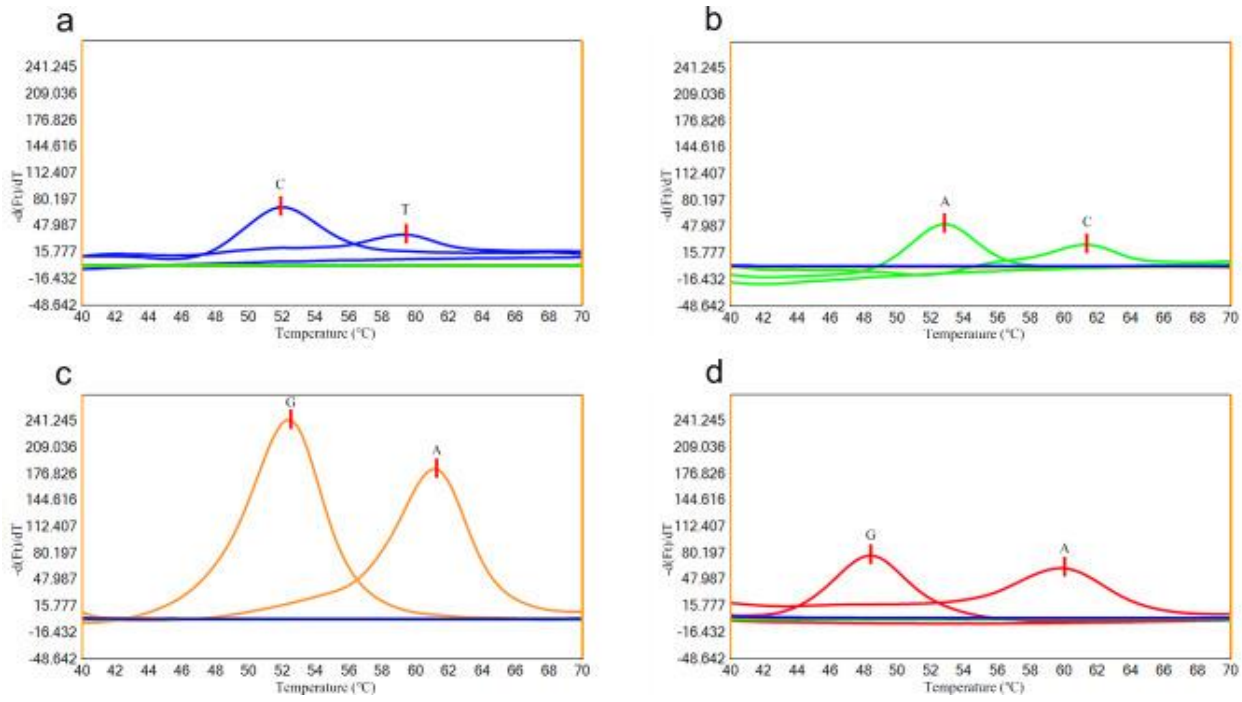


*Рисунок 5. Варианты плазмидной ДНК для построения стандартных кривых плавления полиморфных участков в четырех генах. (a–d) График кривых плавления полиморфных участков CYP2C9*2 (rs1799853), CYP2C9*3 (rs1057910), VKORC1 (rs9923231) и CYP4F2*3 (rs2108622) соответственно [104]*

Для успешного проведения ПЦР реакционная смесь должна содержать следующие ключевые компоненты

1. *Праймеры.* Это синтезированные олигонуклеотиды (обычно длиной 15–30 оснований), комплементарные граничным участкам противоположных цепей целевой ДНК. Они инициируют синтез новой цепи ДНК-полимеразой, определяя специфичность накопления ампликонов. В целях получения точных и достоверных результатов к праймерам предъявляются строгие требования. К первому требованию относится специфичность. Особое значение имеет комплементарность их 3'-концов, с которых полимераза начинает элонгацию. Неспецифичные праймеры приводят к накоплению побочных продуктов, что может вызвать ложноположительные результаты и снизить чувствительность теста. Обязательно должны отсутствовать вторичные структуры. Они не должны образовывать петли или димеры (связываться друг с другом). Участок связывания должен быть консервативен. Место посадки праймера должно находиться вне зон генетической вариабельности (мутаций, делеций и т.д.), иначе отжиг не произойдет, что приведет к ложноотрицательному результату.

2. *Taq-полимераза*. Термостабильный фермент, катализирующий сборку новой цепи ДНК путем присоединения нуклеотидов к 3'-концу праймера.

3. *Смесь дезоксинуклеотидтрифосфатов (дНТФ).* Набор «строительных блоков» (дАТФ, дГТФ, дЦТФ, дТТФ), необходимых ферменту для синтеза дочерней цепи.

4. *Буферный раствор*. Среда с оптимальной концентрацией ионов и стабильным pH, обеспечивающая максимальную активность фермента.

5. Анализируемый образец. Биологический материал, подготовленный для внесения в реакцию. Если в нем присутствует искомая ДНК-мишень, она будет многократно скопирована; в противном случае накопления специфического продукта не происходит [105].

NGS секвенирование. NGS секвенирование представляет собой новый комплексный высокопроизводительный молекулярно-генетический метод диагностики, применяемый в различных отраслях медицины, в частности для поиска различных уже известных мутаций в генах, так и для обнаружения новых генетических маркеров, ассоциированных с различными заболеваниями. Высокая производительность методов NGS (секвенирования нового поколения) обусловила их активное внедрение в практическую медицину. В клиническую практику уже входят специализированные мультигенные панели, предназначенные как для выявления наследственных мутаций, связанных с высоким онкологическим риском, так и для детекции соматических изменений, определяющих чувствительность опухоли к таргетной терапии. Таким образом, наблюдается активная интеграция широкого спектра одобренных диагностических подходов, основанных на технологиях высокопроизводительного секвенирования.

Известно, что метод Сэнгера, основанный на электрофорезе и разработанный более 30 лет назад (Sanger et al., 1977), долгое время оставался основным инструментом секвенирования. Однако его ключевыми ограничениями были низкая производительность и высокая стоимость анализа. Технологии секвенирования нового поколения (NGS) преодолели эти барьеры: они позволяют обрабатывать одновременно тысячи молекул ДНК, что кратно увеличивает скорость исследований и объем получаемых данных при одновременном снижении себестоимости. Принцип работы NGS основан на методе массового параллельного секвенирования подготовленных одноцепочечных библиотек, созданных из фрагментированной ДНК образца.

На сегодняшний день рынок высокопроизводительного секвенирования представлен несколькими базовыми коммерческими системами, включая HiSeq, MiSeq и NextSeq 500 (Illumina), Roche 454 GS, Ion Torrent (Thermo Fisher Scientific), а также SOLiD (Applied Biosystems) [106].

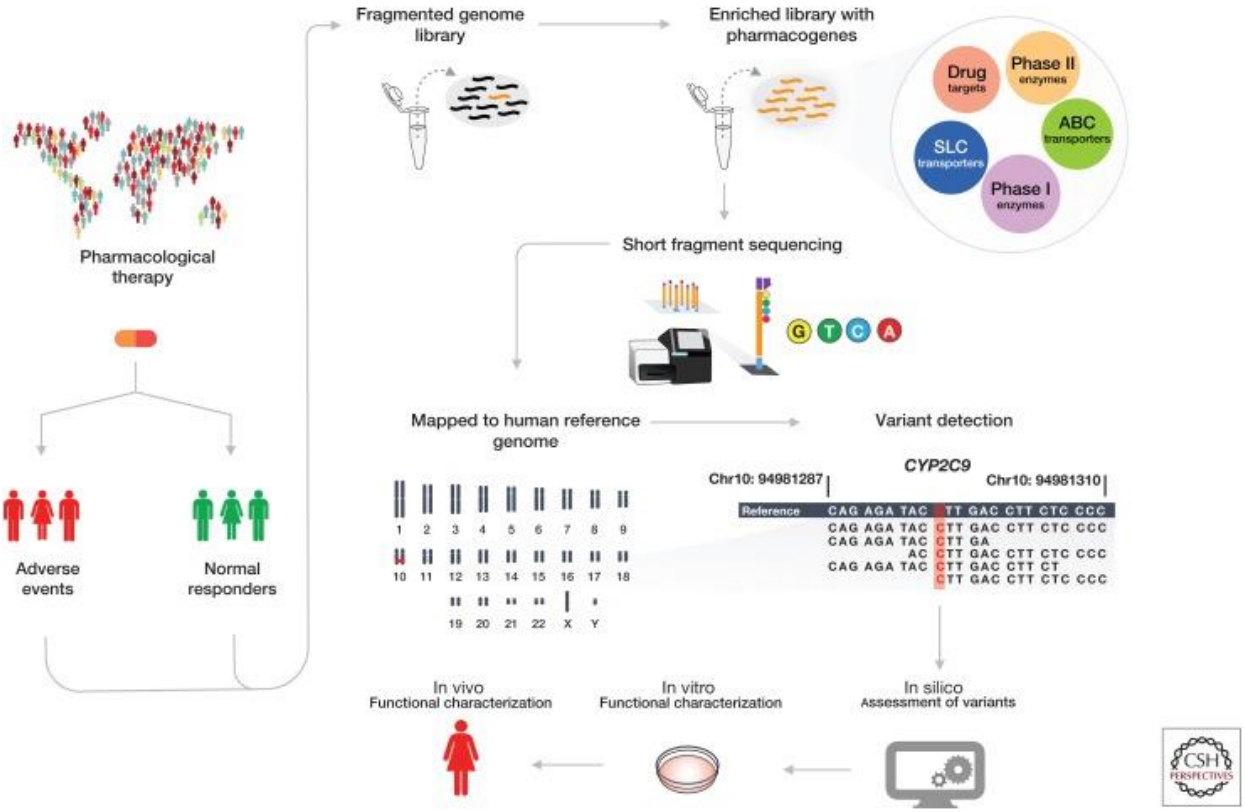


Рисунок 6. Схема, демонстрирующая итеративный процесс выявления и подтверждения фармакогенетических вариантов. SLC — переносчик растворенных веществ; ABC - АТФ-связывающая кассета [107]

Внедрение высокопроизводительных методов NGS, включая панели с несколькими генами для клинического молекулярно-генетического тестирования, позволяет сканировать большее количество генов и геномных областей на наличие вариантов последовательностей одновременно. Хотя широкие подходы к секвенированию по-прежнему позволяют сообщать только об известных вариантах фармакогенов, но существует большой потенциал обнаружения новых вариантов в известных фармакогенах или новых генов, ассоциированных с фармакологическим ответом на лекарственные средства. Еще одним потенциальным преимуществом является экономия средств за счет сокращения времени тестирования при анализе нескольких фармакогенов. Известно, что технологии NGS с короткими чтениями имеют ряд недостатков при анализе некоторых особенно важных фармакогенов, таких как ген цитохрома P450 2D6 или CYP2D6 и локусы человеческого лейкоцитарного антигена (HLA). При разработке анализов для других фармакогенов, которые можно секвенировать с помощью платформ на основе NGS, необходимо учитывать дополнительные факторы. К ним относятся дизайн и частота выявления вариантов в панелях фармакогенов на основе NGS, выбор и определение аллелей, настройка фильтров для вариантов, интерпретация редких вариантов в

фармакогенах, выявление вариантов числа копий в фармакогенах, а также дополнительные аспекты при использовании полногеномного секвенирования для профилирования фармакогенов.

Выбор содержимого для клинического фармакогенетичсекого теста осуществляется в зависимости от потребности заказчика. Разработаны мультигенные панели фармакогенов, которые фокусируются на генах, метаболизирующих лекарственные ферменты, или на лекарственной мишени в известных лекарственных путях с доказательствами самого высокого уровня и клинически обоснованными рекомендациями. Однако, существует возможность включения дополнительных генов, описанных в общедоступных ресурсах, таких как PharmGKB и CPIC, с различной степенью доказательности клинической ассоциации. Платформы, предлагаемые коммерческими или исследовательскими организациями, существенно различаются как по составу генов, так и по количеству аллелей/вариантов. Эффективность выявления вариантов можно повысить, если обнаруживать редкие нефункциональные варианты с помощью глубокого секвенирования фармакогенов методом NGS. Этот показатель также может быть занижен, если сложные геномные участки, критически важные для вариантов фармакогенов, таких как CYP2D6, локусов HLA и регуляторных участков, не были секвенированы должным образом. Из-за отсутствия рандомизированных, контролируемых, проспективных клинических исследований с четко определенными результатами по полиморфизму генов, скорость выявления вариантов с помощью мультигенных панелей NGS для полиморфизма генов не может быть сопоставима в разных клинических лабораториях. Из-за различий в структуре тестов и выборе генов/аллелей у медицинских работников возникают сложности с выбором между различными панелями генетических тестов, предлагаемыми клиническими лабораториями. Принцип «чем больше, тем лучше» и «удобство для пользователя» часто влияют на выбор теста в ущерб другим факторам, таким как клиническая достоверность или частота выявления вариантов в генетическом тесте, которые зачастую не указываются [108, 109].

Фармакогенетические рекомендации в клинических руководствах

Внедрение фармакогенетики в клиническую практику происходит через ее интеграцию в клинические рекомендации (КР). Это основной путь, который дает врачу официальное основание для назначения генетического теста и изменения терапии на его основе. Анализ КР показывает, насколько быстро доказательные данные трансформируются в рутинные клинические алгоритмы.

Зарубежные клинические рекомендации

Международные руководства, особенно американские и европейские, активно интегрируют фармакогенетическое тестирование (ФГТ) для ряда ключевых препаратов.

1). Клопидогрел и острый коронарный синдром (ОКС)/чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC): Рекомендация (2022): является "золотым стандартом" фармакогенетических рекомендаций. Суть: для пациентов с фенотипом «медленный метаболизатор» (PM) или «промежуточный метаболизатор» (IM) по CYP2C19 рекомендовано рассмотреть альтернативную антиагрегантную терапию (тикагрелор, прасугрел) при ОКС и после ЧКВ. Уровень доказательности: Высокий. Рекомендация основана на многочисленных мета-анализах, показывающих значимое увеличение риска повторных сердечно-сосудистых событий у носителей аллелей потери функции (*2, *3) по CYP2C19. Подход: CPIC дает рекомендации "что делать с результатом теста", а не "кого тестировать" [110].

Консорциум по клинической фармакогенетике Нидерландов (DPWG): аналогично CPIC, рекомендует для пациентов IM и PM с ОКС/ЧКВ использовать тикагрелор или прасугрел, так как стандартная доза клопидогреля у них неэффективна [111].

Американская коллегия кардиологов (ACC) / Американская ассоциация сердца (AHA): В руководствах по ведению пациентов с ОКС (2023) Рекомендация (Класс IIb, Уровень доказательности B-R): «Фармакогенетическое тестирование может быть рассмотрено у пациентов, перенесших ЧКВ, особенно при высоком риске тромбоза стента, для выбора терапии P2Y12-ингибитором». Подход: более осторожный, чем у CPIC, но официально признает целесообразность тестирования в определенных клинических сценариях [112].

2). Антикоагулянтная терапия (Варфарин).

CPIC и FDA. Рекомендация: рекомендуется использование фармакогенетических алгоритмов (учитывающих полиморфизмы генов CYP2C9 и VKORC1) для расчета стартовой дозы варфарина. Цель: более быстрое достижение и поддержание терапевтического диапазона МНО, снижение риска кровотечений на этапе подбора дозы. Примечание: несмотря на убедительные данные, рутинное тестирование перед началом терапии варфарином все еще не стало повсеместной практикой, но закреплено в рекомендациях как опция, улучшающая безопасность [113].

3). Психиатрия. Канадская сеть по вопросам настроения и тревожности (CANMAT): в рекомендациях по лечению депрессии упоминается тестирование гена CYP2D6 и CYP2C19 как инструмент, который может быть полезен для выбора дозы и избежания нежелательных реакций, особенно у пациентов, резистентных к терапии [114].

Российские клинические рекомендации. В российских клинических рекомендациях интеграция фармакогенетики происходит медленнее, но прогресс очевиден.

1). Клопидогрел и ОКС.

Национальные рекомендации ВНОК/АССХ 2020 г. по диагностике и лечению ОКС.

Положение: "*У пациентов с ОКС, которым планируется длительная двойная антиагрегантная терапия (ДАТТ) с включением клопидогрела, целесообразно проведение фармакогенетического тестирования полиморфизма гена CYP2C19 для коррекции антиагрегантной терапии*". Рекомендация для носителей аллелей 2, 3: "Назначение альтернативных P2Y12-ингибиторов (тикагрелор, прасугрел)".

Сравнение с зарубежными. Российские рекомендации формально более прямые и решительные, чем текущие рекомендации ACC/AHA, так как прямо говорят о "целесообразности" тестирования, а не о "возможности рассмотреть". По сути, они очень схожи с рекомендацией CPIC [115].

2). Онкология

Российские клинические рекомендации по лечению различных видов рака.

Пример: Лечение колоректального рака. В рекомендациях прописана необходимость тестирования статуса генов RAS и BRAF перед назначением терапии анти-EGFR моноклональными антителами (цетуксимаб, панитумумаб). Это классический пример фармакогенетики соматических мутаций, которая прочно вошла в рутинную практику и в России, и во всем мире [116].

Пример: при лечении острого лимфобластного лейкоза у детей обязательным является определение активности тиопуринметилтрансферазы (ТПМТ) или генотипирование гена TPMT для коррекции дозы 6-меркаптопурина с целью предотвращения тяжелой миелотоксичности [117].

3). Прочие области

Упоминания о фармакогенетике начинают появляться в российских рекомендациях по лечению туберкулеза (предупреждение токсичности изониазида), в психиатрии и неврологии, но носят пока менее обязательный, часто ознакомительный характер [118].

Заключение. И в российских, и в зарубежных рекомендациях фармакогенетика перестала быть экспериментальной областью и стала инструментом персонализированной медицины. Наиболее яркий пример конвергенции - клопидогрел, где российские КР даже опережают по категоричности некоторые международные. Однако, если за рубежом существует развитая экосистема (CPIC, DPWG), генерирующая детальные, постоянно обновляемые руководства по десяткам препаратов, то в России этот процесс только набирает обороты. Ключевая задача на будущее — не только включать фармакогенетические положения в КР, но и создавать инфраструктуру для их широкого практического применения, а также расширять перечень препаратов, для которых такое тестирование является стандартом оказания помощи.

Контроль полипрагмазии и депрескрайбинг

Контроль полипрагмазии и депрескрайбинг – это научно обоснованный, поэтапный процесс оптимизации лекарственной терапии, направленный на снижение межлекарственных взаимодействий и НЛР; его эффективность подтверждена крупными систематическими обзорами и закреплена в международных клинических инструментах [1-3, 9, 119].

Полипрагмазия как клинико-фармакологический феномен

Полипрагмазия в современной клинической фармакологии определяется не только количественно (одновременный приём ≥5 лекарственных средств), но и качественно – с точки зрения обоснованности, доказательной эффективности и совокупного риска для пациента [1]. Систематические обзоры показывают, что именно проблемная полипрагмазия, а не коморбидность как таковая, является независимым предиктором нежелательных лекарственных реакций и клинически значимых лекарственных взаимодействий [2].

Риск межлекарственных взаимодействий возрастает экспоненциально по мере увеличения числа одновременно применяемых препаратов: при приёме двух ЛС он оценивается примерно в 5%, при пяти - достигает 50%, а при десяти и более – приближается к 100% [3]. Это обусловлено как ростом числа потенциальных фармакокинетических пар взаимодействия, так и кумуляцией фармакодинамических эффектов на уровне органов-мишеней.

Особенно уязвимыми являются пациенты пожилого возраста, у которых возрастное снижение клиренса, изменения объёма распределения и фармакогенетическая вариабельность усиливают клиническую значимость даже умеренных взаимодействий [9].

Виды полипрагмазии и их клиническое значение

Различают рациональную и нерациональную (проблемную) полипрагмазию [1, 119].

Рациональная полипрагмазия характеризуется наличием чётких показаний для каждого препарата и доказанным положительным влиянием на прогноз заболевания (например, стандартная терапия сердечно-сосудистых заболеваний). В таких случаях риск взаимодействий контролируем и клинически оправдан.

Нерациональная полипрагмазия включает:

- назначение препаратов без актуальных показаний;
- дублирование фармакологических механизмов;
- пролонгированное применение средств «по инерции»;
- формирование «каскада назначений», при котором НЛР ошибочно интерпретируются как новое заболевание [120].

Именно этот вариант полипрагмазии ассоциирован с ростом смертности, частоты падений, когнитивных нарушений и госпитализаций [2,120].

Ключевые риски нерациональной полипрагмазии:

- экспоненциальный рост риска лекарственных взаимодействий (как фармакокинетических, так и фармакодинамических);
- повышение частоты и тяжести НЛР;
- снижение приверженности лечению из-за сложного режима приема множества таблеток;
- ухудшение качества жизни (астения, когнитивные нарушения, падения у пожилых);
- значительное увеличение финансовой нагрузки на пациента и систему здравоохранения.

Депрескрайбинг: определение и научные основы

Депрескрайбинг определяется как структурированный клинический процесс отмены или коррекции лекарственных средств, потенциальный вред которых превышает ожидаемую пользу, с учётом возраста, прогноза, сопутствующих заболеваний и целей лечения пациента [120].

Научной основой депрескрайбинга являются: данные о возраст-зависочных изменениях фармакокинетики и фармакодинамики [9]; доказательства высокой частоты НЛР, связанных с потенциально нежелательными препаратами (ПНЛП) [119], результаты рандомизированных и

обсервационных исследований, показывающих снижение частоты НЛР и улучшение функционального статуса после оптимизации терапии [120, 121].

Важно подчеркнуть, что депрескрайбинг не является отказом от лечения, а представляет собой активное вмешательство в рамках рациональной фармакотерапии.

Ключевые принципы депрескрайбинга привидены ниже.

- "Начни с низкой дозы, повышай медленно" (Start low, go slow).
- "Один врач - один полный список лекарств". Ведущий врач должен иметь полный и актуальный список всех ЛС, которые принимает пациент (включая БАДы, безрецептурные средства и фитопрепараты).
- Рассматривай каждое лекарство как "подозреваемого" в случае появления новых симптомов у пациента.
- При отмене одного препарата используй возможность оценить необходимость других.
- Практические инструменты и критерии для проведения депрескрайбинга:

Инструменты контроля полипрагмазии

Наиболее валидированными инструментами является следующееэ

Критерии Beers (American Geriatrics Society) - перечень ПНЛП, применение которых у пожилых пациентов связано с повышенным риском делирия, падений и лекарственно-индуцированной смертности [119]. Эти критерии особенно значимы при анализе фармакодинамических взаимодействий, связанных с седативной и антихолинергической нагрузкой. Пример - назначение диазепама пожилому пациенту с высоким риском падений — прямое нарушение критериев Бирса.

Лекарственные средства, использование которых нежелательно у пациентов пожилого возраста: критерии Бирса в пересмотре Американского гериатрического общества в 2015 г.[1,2]

Группы препаратов, МНН	Обоснование	Рекомендации
Антихолинергические препараты		
Антигистаминные препараты первой генерации	Высокий антихолинергический потенциал; с возрастом клиренс уменьшается, развивается толерантность, если используются в качестве снотворного средства; риск спутанности сознания, сухости во рту, запора и других антихолинергических эффектов или токсичности. Целесообразно использование димедрола в ситуациях лечения острой тяжелой аллергической реакции	Избегать применения
Антитромботические препараты		
Дипиридамол, для перорального применения короткого действия (не относится к комбинации с аспирином замедленного высвобождения)	Может привести к ортостатической гипотензии; доступно большое количество эффективных альтернативных препаратов. Внутривенные формы могут быть использованы при проведении кардиологических стресс-тестов	Избегать применения
Противомикробные препараты		
Нитрофурантоин	Потенциальная пульмо- и гепатотоксичность, периферическая нейропатия, особенно при длительном приеме; доступны более безопасные альтернативные препараты	Избегать применения
Неселективные НПВС для перорального приема		
Аспирин >325 мг/сутки	Увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений или образования пептической язвы в группах высокого риска, включая тех, кто старше 75 лет или принимает кортикостероиды (пероральные или парентеральные) и антикоагулянты; использование ингибиторов протонной помпы снижает, но не устраняет риск. Язвы верхних отделов ЖКТ или перфорация, вызванные НПВС, наблюдаются примерно у 1% пациентов, получавших лечение в течение 3—6 месяцев и у 2—4%, получавших лечение в течение 1 года; эти тенденции прослеживаются с увеличением длительности использования	Избегать длительного использования, за исключением случаев, когда другой альтернативы нет, и пациент может принимать, например, ингибитор протонной помпы
Диклофенак		
Ибупрофен		
Кетопрофен		
Мелоксикам		
Напроксен		
Пироксикам		
Индометацин	Более вероятно, чем другие НПВС, индометацин оказывает неблагоприятное воздействие на ЦНС. Из всех НПВС индометацин имеет самые неблагоприятные последствия	Избегать применения
Кеторолак, включая парентеральные формы	Повышенный риск развития желудочно-кишечного кровотечения, язвенной болезни и острого повреждения почек у пожилых людей	Избегать применения

Таблица 1

Лекарственные средства, использование которых нежелательно у пациентов пожилого возраста при определенных заболеваниях и состояниях: критерии Бирса в пересмотре Американского гериатрического общества в 2015 г.[1,2]

Заболевание или синдром	Препараты	Обоснование	Рекомендации
Язвы желудка и 12-перстной кишки в анамнезе	Аспирин >325 мг/сутки; неселективные НПВС	Могут ухудшить течение и быть причиной образования новых язв	Избегать применения, за исключением случаев, когда другие альтернативные средства неэффективны и пациент может принимать, например, ингибитор протонной помпы
Хронические заболевания почек, 4 стадия (клиренс креатинина <30мл/мин)	НПВС (селективные и неселективные, пероральные и парентеральные)	Может увеличиться риск острого поражения почек и дальнейшего снижения почечной функции	Избегать применения
Симптомы со стороны нижних мочевых путей, доброкачественная гиперплазия предстательной железы	Антихолинергические средства, за исключением антимускариновых для лечения недержания мочи	Могут ухудшить мочеиспускание и быть причиной задержки мочи	Избегать применения у мужчин

Таблица 2

Лекарственные средства, использования которых следует избегать или снижать дозу при изменении функции почек у пожилых пациентов: критерии Бирса в пересмотре Американского гериатрического общества в 2015 г.[1,2]

Группы препаратов, МНН	Уровень креатинина, мл/мин, который требует изменения дозы	Обоснование	Рекомендации
Сердечно-сосудистые препараты			
Спиронолактон	<30	Увеличение уровня калия	Избегать применения
Желудочно-кишечные препараты			
Циметидин	<50	Изменение психического состояния	Снижение дозы
Фамотидин	<50	Изменение психического состояния	Снижение дозы
Ранитидин	<50	Изменение психического состояния	Снижение дозы

Таблица 3

Рисунок 7. Критерии Beers [122]

STOPP/START-критерии позволяют выявлять как неоправданные назначения (STOPP), так и клинически значимые пропуски в терапии (START), снижая риск как гипер-, так и гипотерапии [123].

Правило "Одной таблетки" - рассмотреть возможность замены нескольких препаратов на один комбинированный (например, фиксированная комбинация при артериальной гипертензии: "периндоприл + амлодипин" вместо двух отдельных таблеток). Это повышает приверженность.

Принцип "Вредит - Отменяй" - немедленно отменять препараты, вызвавшие серьезные НЛР или несовместимые с новыми диагнозами.

Таблица 7. STOPP критерии версия 3 (потенциально не рекомендованные ЛС для использования у пациентов в возрасте 65 лет и старше) [124]

№	Название ЛС / группы ЛС	Клиническая ситуация
Раздел А: Показания к применению ЛС		
1		ЛС, назначенное без клинических показаний.
2		любые ЛС при применении свыше рекомендованной длительности (в тех случаях, когда есть четкие рекомендации по длительности терапии).
3		любые 2 препарата из одного класса при регулярном ежедневном применении (включая прием «по потребности»), например два препарата из группы НПВС, ингибиторов обратного захвата серотонина, петлевых диуретиков, иАПФ, антикоагулянтов, нейролептиков, опиоидных анальгетиков (до добавления нового препарата необходимо рассмотреть оптимизацию монотерапии внутри одной группы ЛС).
Раздел В: Сердечно-сосудистая система		
1.	Дигоксин	для лечения СН с нормальной систолической функцией (нет четких доказательств пользы).
2.	Верапамил или дилтиазем	при СН III или IV класса по NYHA (может усугубить СНнФВ ЛЖ).
3.	БАБ	в сочетании с верапамилом или дилтиаземом (риск атриовентрикулярной блокады).
4.	ЛС, ограничивающие ЧСС, например БАБ, верапамил, дилтиазем, дигоксин	при брадикардии (ЧСС < 50/мин), АВ-блокаде II типа или полной АВ-блокаде (риск полной АВ-блокады, асистолии).
5.	БАБ	в качестве монотерапии при неосложненной АГ, т.е. не сопровождающейся стенокардией, аневризмой аорты или другим состоянием, при котором показано применение БАБ (нет убедительных доказательств эффективности).
6.	Амиодарон	в качестве антиаритмической терапии первой линии при суправентрикулярных тахиаритмиях (более высокий риск

		серьезных НЛР, чем у БАБ, дигоксина, верапамила или дилтиазема).
7.	Петлевые диуретики	при АГ в качестве терапии первой линии, за исключением случаев сопутству- ющей СН, требующей терапии диуретиками (доступны более безопасные и эффективные альтернативы).
8.	Петлевые диуретики	при отеке голеностопного сустава без клинических, биохимических или ра- диологических признаков СН, печеночной недостаточности, нефротического синдрома или почечной недостаточности (ношение компрессионного трикотажа, возвышенное положение нижних конечностей более эффективно).
9.	Тиазидные диуретики	при клинически значимой гипокалиемии (уровень K+ в крови < 3,0 мкмоль/л), гипонатриемии (уровень Na+ в крови < 130 ммоль/л), гиперкальциемии (корректированный по альбумину уровень кальция в крови > 2,65 ммоль/л) или при наличии подагры в анамнезе (гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия и приступ подагры могут быть спровоцированы тиазидными диуретиками).
10.	Петлевые диуретики	для лечения АГ при наличии сопутствующего недержания мочи (может усугубить недержание мочи).
11.	Антигипертензивные средства центрального действия, например метилдопа, клонидин, моксонидин, рилменидин, гуанфацин	антигипертензивные средства центрального действия, как правило, хуже переносятся пожилыми людьми, по сравнению с молодыми.
12.	иАПФ или БРА	у пациентов с гиперкалиемией, т.е. с содержанием калия в сыворотке крови > 5,5 ммоль/л.
13.	Антагонисты альдостерона, например спиронолактон, эплеренон	при одновременном приеме калийсберегающих ЛС (например, иАПФ, БРА, амилорид*, триамтерен) без контроля уровня калия в сыворотке крови (риск опасной гиперкалиемии, т.е. > 6,0 ммоль/л. Уровень калия в сыворотке крови следует контролировать регулярно, т.е., по крайней мере, каждые 6 месяцев).

14.	Ингибиторы 5-фосфодиэстеразы 5-го типа, например силденафил, тадалафил, варденафил	при тяжелой СН, характеризующейся гипотонией (САД < 90 мм рт. ст.), или при одновременной терапии нитратами при стенокардии (риск сердечно-сосудистого коллапса).
15.	ЛС, которые удлиняют интервал QTc (QTc = QT/RR), включая хинолоны, макролиды, ондансетрон, циталопрам (дозы > 20 мг/сут), эсциталопрам (дозы > 10 мг/сут), трициклические антидепрессанты, соли лития, галоперидол, дигоксин, антиаритмические средства класса 1А и III, тизанидин, фенотиазины, астемизол, мирабегрон	у пациентов с удлинением QTc в анамнезе (> 450 мс у мужчин и > 470 мс у женщин) (риск возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий).
16.	Статины	для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов в возрасте ≥ 85 лет с диагностированным синдромом старческой астении и ожидаемой продолжительностью жизни менее 3 лет (отсутствие доказательств эффективности).
17.	Системные НПВП	длительное применение при наличии в анамнезе заболеваний коронарных, церебральных или периферических сосудов (повышение риска тромбоза).
18.	Нейролептики длительного действия	при наличии в анамнезе заболеваний коронарных, церебральных или периферических сосудов (повышение риска тромбоза).
19.	НПВП или сГКС	при СН, требующей терапии петлевыми диуретиками (риск обострения СН).
20.	Антигипертензивные ЛС	при тяжелом клинически выраженном (симптоматическом) аортальном стенозе (риск развития тяжелой гипотонии, обморока).

21.	Дигоксин	в качестве препарата первой линии для длительного (> 3 месяцев) контроля ЧСС при ФП (повышение смертности при длительном применении дигоксина; кардиоселективные БАБ, как правило, предпочтительнее).
Раздел С: Свёртывающая система		
1.	АСК	длительный прием в дозах, превышающих 100 мг в день (повышение риска кровотечения, нет доказательств повышения эффективности).
2.	Антитромбоцитарные ЛС, антагонисты витамина К, прямые ингибиторы тромбина или ингибиторы фактора Ха	при значительном риске «большого» кровотечения, т.е. неконтролируемой тяжелой АГ, геморрагическом диатезе, недавнем нетипичном спонтанном кровотечении (высокий риск кровотечения).
3.	АСК	в комбинации с клопидогрелом в качестве долгосрочной вторичной профилактики инсульта, т.е. > 4 недель, за исключением случаев, когда пациенту в предыдущие 12 месяцев был установлен коронарный стент (стенты); или при наличии острого коронарного синдрома (ОКС); или при наличии тяжелого стеноза сонной артерии с клиническими проявлениями (нет доказательств дополнительной долгосрочной пользы по сравнению с монотерапией клопидогрелом).
4.	Антитромбоцитарные ЛС	в комбинации с АВК, прямым ингибитором тромбина или ингибиторами фактора Ха у пациентов с ФП, за исключением случаев одновременного установки стента(-ов) коронарной артерии или ангиографически подтвержденного стеноза коронарной артерии высокой степени (> 50%) (дополнительная польза от антитромбоцитарных ЛС отсутствует).
5.	Антитромбоцитарные ЛС	в комбинации с АВК, прямыми ингибиторами тромбина или ингибиторами фактора Ха у пациентов со стабильными заболеваниями коронарных, цереброваскулярных или периферических артерий (нет доказательств дополнительной пользы от двойной терапии).
6.	Тиклопидин	по любым показаниям (клопидогрел и прасугрел обладают

		сходной эффективностью, большей доказательной базой и меньшим количеством НЛР).
7.	Антитромбоцитарные ЛС	в качестве альтернативы АВК, прямым ингибиторам тромбина или ингибиторам фактора Ха для профилактики инсульта у пациентов с ФП (доказательств эффективности нет).
8.	АВК, прямой ингибитор тромбина или ингибиторы фактора Ха	при впервые выявленном тромбозе глубоких вен при отсутствии сохраняющихся провоцирующих факторов риска (например, тромбофилии) в течение более 6 месяцев (нет доказательств дополнительной пользы).
9.	АВК, прямой ингибитор тромбина или ингибиторы фактора Ха	при впервые выявленной тромбоэмболии легочной артерии при отсутствии сохраняющихся провоцирующих факторов риска (например, тромбофилии) в течение более 12 месяцев (нет доказательств дополнительной пользы).
10.	НПВП	в комбинации с АВК, прямым ингибитором тромбина или ингибитором фактора Ха (риск «большого» ЖКК).
11.	АВК	в качестве антикоагулянта первой линии при ФП, за исключением: установленного механического клапана in situ, митрального стеноза средней или тяжелой степени, или рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м^2 (прямые ингибиторы тромбина и ингибиторы фактора Ха не менее эффективны и более безопасны, чем АВК).
12.	СИОЗС	в комбинации с АВК, прямым ингибитором тромбина или ингибитором фактора Ха при наличии в анамнезе «большого» кровотечения (повышение риска кровотечений из-за антитромбоцитарного действия СИОЗС).
13.	Прямой ингибитор тромбина, например дабигатрана этексилат	в комбинации с дилтиаземом или верапамилом (повышение риска кровоте- чения).
14.	Апиксабан, дабигатрана этексилат, эдоксабан, ривароксабан	в комбинации с ингибиторами Р-гликопротеина (например, амиодарон, ази- тромицин, карведилол, циклоспорин, дронедарон, итраконазол, кетоконазол, макролиды, хинин,

		ранолазин, тамоксифен, тикагрелор, верапамил) (повышение риска кровотечения).
15.	Системные эстрогены или андрогены	при венозных тромбоэмболических осложнениях в анамнезе (повышение риска рецидива).
16.	АСК	для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (нет доказательств пользы).
Раздел D: Центральная нервная система		
1.	ТЦА	у пациентов с деменцией, закрытоугольной глаукомой, нарушениями внутрисердечной проводимости, простатитом, хроническим запором, недавними падениями, задержкой мочи или ОГ в анамнезе (риск ухудшения этих состояний).
2.	ТЦА	в качестве препаратов первой линии лечения тяжелой депрессии (более высокий риск НЛР при применении ТЦА, чем при применении СИОЗС или ИОЗСН).
3.	ИОЗСН, например венлафаксин, дулоксетин	при тяжелой АГ, т.е. САД > 180 мм рт. ст. +/- ДАД > 105 мм рт. ст. (может усугубить АГ).
4.	Нейролептики с умеренно выраженным антимускариновым / антихолинергическим действием (например, ацепромазин*, хлорпромазин, клозапин, флупентиксол, флуфеназин, левомепромазин, оланзапин, пипотиазин*, промазин, тиоридазин)	при наличии в анамнезе задержки мочи или СНМП, ассоциированных с ДГПЖ (высокий риск задержки мочи).
5.	Нейролептики	при поведенческих и психологических симптомах деменции (ППСД) в неизмененной дозе более 3 месяцев без пересмотра перечня принимаемых ЛС (повышение риска экстрапирамидных побочных эффектов и хронического ухудшения когнитивных функций, повышение риска серьезных сердечно-сосудистых событий и смертности).
6.	СИОЗС	при значительной гипонатриемии в настоящее время или в

		недавнем прошлом (Na^+ в крови < 130 ммоль/л) (риск усугубления гипонатриемии).
7.	СИОЗС	при текущем или недавнем клинически значимом кровотечении (риск обострения или рецидива кровотечения из-за антитромбоцитарных эффектов СИОЗС).
8.	Бензодиазепины	при постоянном приеме в течение 4 недель и более (нет показаний к более длительному лечению; риск длительного седативного эффекта, спутанности сознания, нарушения равновесия, падений, дорожно-транспортных происшествий. При приеме более 4 недель все бензодиазепины следует отменять постепенно, поскольку существует риск возникновения синдрома отмены бензодиазепинов при резком прекращении приема).
9.	Бензодиазепины	при ажитации или психотических проявлениях деменции (доказательств эффективности нет).
10.	Бензодиазепины	при бессоннице в течение ≥ 2 недель (высокий риск развития зависимости, повышение риска падений, переломов и дорожно-транспортных происшествий).
11.	\-препараты, например золпидем, зопиклон, залеплон	при бессоннице в течение ≥ 2 недель (повышение риска падений, переломов).
12.	Нейролептики (за исключением клозапина и кветиапина)	у пациентов с паркинсонизмом или деменцией с тельцами Леви (риск развития тяжелых экстрапирамидных симптомов).
13.	Антихолинергические / антимускари- новые ЛС (бипериден, орфенадрин, про-циклидин*, тригексифенидил)	для лечения экстрапирамидных побочных эффектов нейролептиков (риск антихолинергической токсичности).
14.	ЛС с сильным антихолинергическим / антимускариновым действием	у пациентов с делирием или деменцией (риск обострения когнитивных нарушений). Наиболее распространенные ЛС с сильным антихолинергическим / антимускариновым действием: ТЦА (амитриптилин, доксепин*, импрамин*, нортриптилин*), нейролептики (хлорпромазин, клозапин,

		тиоридазин), антигистаминные ЛС первого поколения (дифенгидрамин, хлорфенирамин), спазмолитики мочевого пузыря (толтеродин, оксибутинин), гиосцин, проциклидин*, бензатропин*, тизанидин.
15.	Нейролептики	у пациентов с ППСД при длительности применения более 12 недель, за исключением случаев тяжёлых проявлений ППСД, когда другие нефармакологические методы лечения неэффективны (повышение риска инсульта, инфаркта миокарда).
16.	Нейролептики	в качестве снотворных средств, за исключением случаев, когда нарушение сна связано с психозом или ППСД (не рекомендуется согласно инструкции к применению; повышение риска развития спутанности сознания, гипотензии, экстрапирамидных побочных эффектов, падений).
17.	иАХЭ	при наличии в анамнезе стойкой брадикардии (ЧСС < 60 ударов в минуту), АВ-блокады или повторяющихся необъяснимых обмороков (риск нарушения внутрисердечной проводимости, синкоп и травм).
18.	иАХЭ	при одновременном лечении ЛС, вызывающими стойкую брадикардию (ЧСС < 60 ударов в минуту), такими как БАБ, дигоксин, дилтиазем, верапамил (риск нарушения внутрисердечной проводимости, синкоп и травм).
19.	Мемантин	при судорожном расстройстве в анамнезе (повышение риска развития судорог).
20.	Ноотропы	при деменции (доказательств эффективности нет). Примеры ноотропных ЛС: гинкго билоба, пирацетам, прамирацетам*, фенилпирацетам*, анирацетам*, фосфатидилсерин*, модафинил*, L-теанин, Омега-3 кислот этиловые эфиры 90, женьшень обыкновенный, родиолы розовой корневища, креатин моногидрат.

21.	Фенотиазины	в качестве первой линии лечения психозов или некогнитивных симптомов деменции, так как существуют более безопасные и эффективные ЛП (феноти- азины являются седативными средствами, обладают значительной антимускариновой токсичностью у пожилых людей, за исключением прохлорперазина* при тошноте / рвоте / головокружении; хлорпромазина для облегчения постоянной икоты; и левомепромазина в качестве противорвотного средства в паллиативной помощи).
22.	Леводопа или агонисты дофамина	при доброкачественном эссенциальном треморе (нет доказательств эффективности).
23.	Леводопа или агонисты дофамина	для лечения экстрапирамидных побочных эффектов нейролептиков или других форм медикаментозного паркинсонизма (следует избегать каскада нерациональных назначений).
24.	Антигистаминные ЛС первого поколения	в качестве первой линии лечения аллергии или зуда (в настоящее время широко доступны более безопасные антигистаминные ЛС с меньшим количеством НЛР).
25.	Антигистаминные ЛС первого поколения	при лечении бессонницы (высокий риск НЛР, \-препараты более безопасны и больше подходят для кратковременного применения).
Раздел Е: Мочевыделительная система **ЛС потенциально не рекомендованы пожилым людям с острым или хроническим заболеванием почек, сопрово- ждающимся нарушением функции почек со значением рСКФ ниже определенного уровня.**		
1.	Дигоксин в длительной (т.е. более 90 дней) поддерживающей дозе ≥ 125 мкг/ сут	если рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2 (риск токсичности дигоксина, при отсутствии контроля концентрации дигоксина в плазме).
2.	Прямые ингибиторы тромбина, например дабигатрана этексилат	если рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2 (риск кровотечения).

3.	Ингибиторы фактора Ха, например ривароксабан, апиксабан, эдоксабан	если рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м^2 (риск кровотечения).
4.	НПВП	если рСКФ < 50 мл/мин/1,73 м^2 (риск ухудшения функции почек).
5.	Колхицин	если рСКФ < 10 мл/мин/1,73 м^2 (риск токсичности колхицина).
6.	Метформин	если рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2 (риск развития лактоацидоза).
7.	АМР, например спиронолактон, эплеренон	если рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2 (риск развития опасной гиперкалиемии).
8.	Нитрофурантоин	если СКФ < 45 мл/мин/1,73 м^2 (повышение риска токсичности нитрофурантоина).
9.	Бисфосфонаты	если рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2 (повышение риска развития острой почечной недостаточности).
10.	Метотрексат	если рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2 (повышение риска токсичности метотрексата).
Раздел F: Пищеварительная система		
1.	Прохлорперазин* или метоклопрамид	при паркинсонизме (риск обострения симптомов паркинсонизма).
2.	ИПП	при неосложненной ЯБЖ и / или ДПК в полной терапевтической дозе при длительности применения более 8 недель (обычно показано снижение дозы или более раннее прекращение приема, или поддерживающая терапия антагонистами Н2-гистаминовых рецепторов).
3.	Прием препаратов, провоцирующих запор, например системные антимускариновые ЛС (м-ХБ), пероральные препараты железа, опиоиды, верапамил, алюминий- содержащие	у пациентов с хроническим запором в случае возможности замены другими препаратами, не провоцирующими запор.

	антациды	
4.	Пероральные препараты, содержащие элементарное железо	в дозах, превышающих 200 мг в день (например, фумарат железа > 600 мг/ сут, сульфат железа > 600 мг/сут, глюконат железа > 1800 мг/сут), т.к. нет данных о более высокой абсорбции железа при использовании в более высоких дозах.
5.	ГКС	при наличии в анамнезе ЯБЖ или эрозивного эзофагита (риск рецидива, если одновременно не применяют ИПП).
6.	Антитромбоцитарные или антикоагулянтные ЛС	при наличии в анамнезе эктазии вен антрального отдела желудка (GAVE- синдром) (от латинского «Gastric antral vascular ectasia») (риск «большого» ЖКК).
7.	Нейролептики	при дисфагии (повышение риска аспирационной пневмонии).
8.	Мегестрол	для повышения аппетита (повышение риска тромбоза и смерти при недоказанной эффективности).
Раздел G: Дыхательная система		
1.	Теофиллин	в качестве монотерапии ХОБЛ (риск развития побочных эффектов, связанных с узким терапевтическим индексом; есть более эффективные и безопасные препараты).
2.	Системные ГКС вместо ингаляционных	для поддерживающей терапии ХОБЛ средней и тяжелой степени (нет необходимости подвергать пациента риску развития побочных эффектов системных ГКС, характерных для длительного применения; доступны эффективные ингаляционные ГКС).
3.	М-холиноблокаторы длительного действия (например, тиотропия бромид, аклидиния бромид, умеклидиния бромид, гликопиррония бромид)	при закрытоугольной глаукоме в анамнезе (возможно обострение глаукомы) или при обструкции мочевого пузыря (может привести к задержке мочи).
4.	Бензодиазепины	при острой или хронической дыхательной недостаточности ($pO_2 < 8,0$ кПа ± $pCO_2 > 6,5$ кПа) (риск обострения дыхательной недостаточности).

Раздел H: Костно-мышечная система		
1.	Нестероидные противовоспалительные средства (НПВП), кроме селективных ЦОГ-2	при наличии язвенной болезни или желудочно-кишечного кровотечения в анамнезе, за исключением случаев одновременного применения ИПП или антагонистов Н2-гистаминовых рецепторов (риск рецидива язвенной болезни).
2.	НПВП	при тяжелой АГ, т.е. при САД стабильно > 170 мм рт. ст. и / или ДАД стабиль- но > 100 мм рт. ст. (риск обострения АГ).
3.	НПВП	длительное использование (> 3 мес) для облегчения симптомов остеоартрита в случае, когда парацетамол ранее не использовали (простые анальгетики предпочтительнее и, как правило, столь же эффективны и более безопасны для облегчения боли).
4.	ГКС	длительное (> 3 месяцев) применение в качестве монотерапии ревматоидного артрита (риск развития системных НЛР ГКС).
5.	ГКС	при лечении остеоартрита, за исключением периодических внутрисуставных инъекций при моносуставной боли (риск системных НЛР кортикостероидов).
6.	НПВП или колхицин	длительное (> 3 месяцев) применение для лечения подагры при отсутствии противопоказаний к применению ингибиторов ксантиноксидазы (например, аллопуринол, фебуксостат) (ингибиторы ксантиноксидазы являются препаратами первого выбора для профилактики приступов подагры).
7.	НПВП	в комбинации с ГКС для лечения артрита или ревматизма (повышение риска развития ЯБЖ).
8.	Пероральный прием бисфосфонатов	у пациентов с недавно перенесенными и текущими заболеваниями верхнего отдела ЖКТ (дисфагия, эзофагит, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь, кровотечения из верхнего отдела ЖКТ) (риск рецидива / обострения эзофагита, язвы или стриктуры пищевода).
9.	Опиоиды	длительное применение при остеоартрите (отсутствие

		доказательств эффективности, повышение риска развития серьезных НЛР).
Раздел I: Мочеполовая система		
1.	Системные антимускариновые ЛС (например, оксибутинин, толтеродин, троспия хлорид)	при деменции или других хронических когнитивных нарушениях (риск усиления спутанности сознания, возбуждения).
2.	Системные антимускариновые ЛС (например, оксибутинин, толтеродин, троспия хлорид)	при закрытоугольной глаукоме (риск обострения глаукомы).
3.	Системные антимускариновые ЛС (например, оксибутинин, толтеродин, троспия хлорид)	при симптомах нижних мочевыводящих путей при ДГПЖ и большом остаточном объеме мочи после опорожнения (> 200 мл) (неопределенная эффективность и повышение риска задержки мочи у пожилых мужчин).
4.	Системные антимускариновые ЛС (например, оксибутинин, толтеродин, троспия хлорид)	при запорах (риск обострения запора).
5.	Антагонисты альфа-1 рецепторов, за ис- ключением силодозина (например, алфу-зозин, доксазозин, индорамин*, тамсулозин, теразозин)	у пациентов с симптомной ортостатической гипотонией или обмороками в анамнезе (риск развития повторного обморока).
6.	Мирабегрон	при лабильной или тяжелой АГ (риск обострения АГ).
7.	Дулоксетин	при императивных позывах к мочеиспусканию или ургентном недержании мочи (дулоксетин показан при стрессовом недержании мочи, но не показан при императивных позывах к мочеиспусканию или ургентном недержании мочи).
8.	Антибиотики	при бессимптомной бактериурии (нет показаний к лечению).
Раздел J: Эндокринная система		

1.	Препараты сульфонилмочевины с длительным периодом полувыведения (например, глибенкламид, хлорпропамид*, глимепирид)	при СД 2 типа (риск длительной гипогликемии).
2.	Тиазолидиндионы, например росиглита- зон, пиоглитазон	при СН (риск обострения СН).
3.	Неселективные БАБ	у пациентов с СД с частыми эпизодами гипогликемии (риск маскировки симптомов гипогликемии).
4.	иНГЛТ-2 (например, канаглифлозин, дапаглифло- зин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин*)	при симптомной артериальной гипотензии (риск обострения артериальной гипотензии).
5.	Системные эстрогены	при раке молочной железы в анамнезе (повышение риска рецидива).
6.	Системные эстрогены	при наличии венозных тромбоэмболических осложнений в анамнезе (повышение риска рецидива).
7.	Менопаузальная гормональная терапия (эстрадиол + прогестерон)	при наличии в анамнезе стенозирующих заболеваний коронарных, церебральных или периферических артерий (повышение риска острого артериального тромбоза).
8.	Системные эстрогены без прогестагенов	у пациенток с интактной маткой (риск развития рака эндометрия).
9.	Левотироксин	при субклиническом гипотиреозе, т.е. при нормальной концентрации в плазме свободного Т4 и повышении ТТГ, но не более 10 мкмоль/л (нет доказательств пользы, риск ятрогенного тиреотоксикоза).
10.	Аналоги вазопрессина (например, десмопрессин, вазопрессин)	при недержании мочи или частом мочеиспускании (риск развития симптоматической гипонатриемии).
Раздел К: Категории ЛС, которые предсказуемо увеличивают риск падений у		

	пожилых людей	
1.	Бензодиазепины	у пациентов с повторяющимися падениями (могут вызывать снижение чув- ствительности и нарушения равновесия).
2.	Нейролептики	у пациентов с повторяющимися падениями (могут вызывать паркинсонизм).
3.	Вазодилатирующие ЛС	у пациентов с повторяющимися падениями при наличии персистирующей постуральной гипотензии (снижении САД ≥ 20 мм рт. ст. и / или ДАД ≥ 10 мм рт. ст. от исходного (риск обморока, падений).
4.	Снотворные \-препараты (например, зопиклон, золпидем, залеплон)	у пациентов с повторяющимися падениями (могут вызывать длительный седативный эффект в дневное время, атаксию).
5.	Противоэпилептические ЛС	у пациентов с повторяющимися падениями (могут нарушать сенсорные функции, отрицательно влиять на функцию мозжечка).
6.	Антигистаминные ЛС первого поколения	у пациентов с повторяющимися падениями (могут нарушать сенсорные функции).
7.	Опиоиды	у пациентов с повторяющимися падениями (могут нарушать сенсорные функции).
8.	Антидепрессанты	у пациентов с повторяющимися падениями (могут нарушать сенсорные функции).
9.	Альфа-адреноблокаторы	в качестве гипотензивных средств у пациентов с повторяющимися падениями (могут вызывать ОГ).
10.	Альфа-адреноблокаторы, за исключением силодозина	для лечения симптомов нарушения мочеиспускания при ДГПЖ у пациентов с повторными падениями (могут вызывать ортостатическую гипотонию).
11.	Антигипертензивные средства центрального действия	могут нарушать сенсорные функции и вызывать ортостатическую гипотонию.
12.	Антимускариновые ЛС	для лечения гиперактивного мочевого пузыря или недержания мочи (могут нарушать сенсорные функции).
Раздел L: Обезболивающие ЛС		

1.	Пероральные или трансдермальные сильнодействующие опиоиды (например, морфин, оксикодон, фентанил, бупренорфин, диаморфин*, метадон*, трамадол, петидин*, пентазоцин*)	применение в качестве терапии первой линии при легкой боли (нарушение схемы обезболивания, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ); парацетамол или НПВП не назначали в качестве терапии первой линии).
2.	Опиоиды	ежедневное регулярное употребление (в отличие от использования «по мере необходимости») без одновременного использования слабительных ЛС (риск развития тяжелого запора).
3.	Опиоиды длительного действия	применение опиоидов длительного действия без назначения опиоидов короткого действия для купирования приступов при умеренной или сильной «прорывной» боли (риск сохранения сильной боли).
4.	Местное применение лидокаина в виде пластыря (лигнокаин*)	для лечения хронической боли при остеоартрите (отсутствие доказательств эффективности).
5.	Габапентиноиды (например, габапентин, прегабалин)	для лечения ненейропатической боли (отсутствие доказательств эффективности).
6.	Парацетамол	в дозах ≥ 3 г/сут у пациентов с пониженным питанием (ИМТ < 18 кг/м^2) или хроническими заболеваниями печени (риск гепатотоксичности).
	Раздел М: Нагрузка антимускариновыми / антихолинергическими ЛС	
1.	ЛС с антимускариновыми / антихолинергическими действием	Одновременное применение двух или более ЛС с антимускариновым / антихолинергическим действием (например, спазмолитиков, трициклических антидепрессантов, антигистаминных ЛС первого поколения, нейролептиков): повышение риска антимускариновой / антихолинергической токсичности.

Medication Appropriateness Index (MAI) представляет собой универсальный инструмент клинической фармакологии, позволяющий оценить каждое лекарство по показаниям, дозировке, длительности применения, взаимодействиям и экономической целесообразности [125].

Система вопросов для каждого препарата [125]:

1. Есть ли четкое показание для этого лекарства?
2. Эффективно ли оно для данного состояния?
3. Корректна ли дозировка?
4. Нет ли дублирования с другими препаратами?
5. Нет ли клинически значимых взаимодействий?
6. Не слишком ли длителен курс лечения?
7. Доступен ли препарат по стоимости для пациента?

Пошаговый алгоритм депрескрайбинга

Процесс депрескрайбинга включает несколько последовательных этапов [120,121]:

2. Составление полного списка лекарств
3. Запросить список у пациента, родственников, аптеки
4. Включить все: рецептурные, безрецептурные, БАДы, витамины, "травки"
5. Оценка каждого препарата по критериям MAI и выявление "кандидатов на отмену":
   - Препараты без текущего показания (назначенные "на всякий случай" или для отмененного диагноза).
   - Дублирующие препараты (например, два НПВС, два антиагреганта без комбинированных показаний).
   - Препараты, вызывающие взаимодействия, которые перевешивают их пользу.
   - Препараты из списка ПНЛП (критерии Бира).
6. Приоритизация кандидатов на отмену: в первую очередь отменять препараты с наибольшим риском и наименьшей пользой.
7. Планирование и обсуждение отмены с пациентом:
   - Разработать план постепенного снижения дозы ("tapering") для препаратов с синдромом отмены (бета-блокаторы, кортикостероиды, бензодиазепины).
   - Объяснить пациенту цель отмены и возможные временные симптомы ("рикошетные" явления).
8. Мониторинг после отмены:
   - Назначить контрольный визит для оценки состояния пациента.

- Фиксировать положительные изменения (исчезновение симптомов, улучшение лабораторных показателей) и возможные негативные последствия (возврат симптомов основного заболевания).

9. Формирование полного списка всех лекарственных средств, включая безрецептурные препараты и БАДы - частый источник скрытых лекарственных взаимодействий.
10. Выявление препаратов-кандидатов на отмену с использованием критериев Beers, STOPP/START и MAI.
11. Оценка риска синдрома отмены для препаратов, влияющих на ЦНС, сердечно-сосудистую и эндокринную системы.
12. Обсуждение плана отмены с пациентом, что доказанно повышает приверженность и безопасность терапии [121].
13. Клинический мониторинг после отмены с оценкой как положительных, так и потенциально негативных эффектов.

Значение депрескрайбинга для профилактики межлекарственных взаимодействий

С точки зрения клинической фармакологии депрескрайбинг является **одним из наиболее** эффективных немедикаментозных способов профилактики лекарственных взаимодействий, поскольку уменьшает количество потенциальных пар взаимодействующих препаратов и снижает нагрузку на системы метаболизма и транспорта лекарств [3, 120].

По данным мета-анализов, структурированный депрескрайбинг позволяет снизить частоту НЛР на 20-40% без ухудшения контроля основного заболевания и показателей выживаемости [2, 120].

Заключение. Контроль полипрагмазии и депрескрайбинг являются неотъемлемыми компонентами современной доказательной фармакотерапии. В контексте межлекарственных взаимодействий депрескрайбинг следует рассматривать как базовый инструмент профилактики ятрогенных осложнений, сопоставимый по значимости с корректировкой доз и использованием фармакогенетических данных [9, 120].

Клинический пример. Пациент 78 лет, принимает: лизиноприл, амлодипин, аторвастатин, клопидогрел, омепразол (назначен "для гастропротекции" много лет назад), дигоксин, диазепам на ночь (по поводу бессонницы). Жалуется на головокружение и мышечную слабость. Депрескрайбинг - Омепразол не имеет текущих показаний (кандидат на отмену). Диазепам - ПНЛП по критериям Бира (кандидат на постепенную отмену и замену на нефармакологические

методы коррекции сна). Дигоксин - проверить уровень в крови и необходимость приема. Отмена омепразола и диазепама может привести к исчезновению головокружения и слабости

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение фармакогенетических механизмов взаимодействия лекарственных средств позволяет по-новому взглянуть на проблему безопасности и эффективности современной фармакотерапии. Материалы, представленные в данном учебном пособии, наглядно демонстрируют, что успешное лечение коморбидных пациентов в условиях неизбежной полипрагмазии невозможно без учета индивидуальных генетических особенностей метаболизма и транспорта ксенобиотиков.

Генетический полиморфизм ферментов биотрансформации и белков-переносчиков является тем скрытым фактором, который зачастую определяет непредсказуемые и тяжелые межлекарственные взаимодействия.

Подводя итоги, необходимо выделить несколько фундаментальных выводов:

Интегральный подход. Оценка межлекарственных взаимодействий должна сместиться от стандартных схем «субстрат-ингибитор-индуктор» к анализу конкретного генотипа пациента. Только такой подход позволяет прогнозировать реальную концентрацию активных веществ в плазме крови.

Персонализация как стандарт. Фармакогенетическое тестирование и знание молекулярных механизмов взаимодействия препаратов постепенно переходят из области высокой науки в повседневную клиническую практику, становясь важнейшим инструментом персонализированной медицины.

Профессиональная ответственность. Клиническая оценка рисков, связанных с генетически детерминированными взаимодействиями, требует от современного врача и провизора высокого уровня междисциплинарных знаний на стыке генетики, молекулярной биологии и клинической фармакологии.

Внедрение полученных знаний в практику позволит существенно снизить частоту нежелательных побочных реакций, предотвратить случаи терапевтической резистентности и повысить качество жизни пациентов. Авторы надеются, что данное пособие послужит надежным фундаментом для формирования профессиональных компетенций, необходимых для проведения безопасной, обоснованной и эффективной лекарственной терапии.

Кейс 1. Психотропные препараты

Пациентка 72 лет получает СИОЗС и бензодиазепин для коррекции тревоги и бессонницы. Отмечает дневную сонливость, эпизоды спутанности и падения. Бензодиазепины относятся к потенциально неуместным у пожилых из-за риска падений, делирия и когнитивного ухудшения [119].

Тактика: идентифицировать психотропный «вклад» в симптоматику и постепенно снизить дозу бензодиазепина, при необходимости — замена на более безопасные подходы (немедикаментозная коррекция сна, мелатонин), параллельно — оценка целесообразности СИОЗС и мониторинг синдрома отмены [120].

Кейс 2. Антикоагулянты

Пациент 80 лет с фибрилляцией предсердий одновременно принимает варфарин и прямой оральный антикоагулянт (ПОАК) вследствие ошибки при переходе между уровнями помощи. Возникает кровотечение. Дублирование антикоагулянтов приводит к фармакодинамическому потенцированию антикоагуляции и существенно повышает риск кровотечений.

Тактика: немедленно устранить дублирование — отменить один антикоагулянт, скорректировать дозу оставшегося с учётом возраста/почечной функции и обеспечить мониторинг осложнений [120].

Кейс 3. Клопидогрел + Ингибиторы протонной помпы

Пациент после ЧКВ получает клопидогрел и одновременно омепразол. Клопидогрел - пролекарство, требующее активации CYP2C19; омепразол ингибирует CYP2C19 и снижает образование активного метаболита, что может уменьшать антиагрегантный эффект. FDA в 2009 г. рекомендовало избегать сочетания клопидогрела с сильными ингибиторами CYP2C19, включая омепразол и эзомепразол [15].

Тактика депрескрайбинга: отменить/заменить омепразол на вариант с меньшим влиянием на CYP2C19 при наличии строгих показаний к гастропротекции, а у пациентов с loss-of-function

аллелями CYP2C19 - рассмотреть альтернативный P2Y12-ингибитор (тикагрелор/прасугрел) [15,110].

Кейс 4. Кардиоонкология

Пациент с фибрилляцией предсердий на варфарине начинает терапию капецитабином по поводу колоректального рака; развивается значительное повышение МНО и кровоточивость. Капецитабин ассоциирован с усилением эффекта варфарина и риском кровотечений; в инструкциях присутствуют предупреждения о необходимости тщательного контроля МНО при сочетании [10].

Тактика: депрескрайбинг варфарина на период химиотерапии с переводом на антикоагулянтную альтернативу, не зависящую от CYP2C9 (например, НМГ или ПОАК с учётом взаимодействий и клинической ситуации), и усиленный мониторинг гемостаза [10,120].

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Что такое лекарственное взаимодействие?

A. Одновременный прием пяти и более препаратов.

B. Изменение фармакологического ответа при совместном применении двух и более ЛС по сравнению с их раздельным приемом.

C. Процесс выведения лекарств из организма.

D. Невозможность смешивания препаратов в одном шприце.

2. Как называется явление, когда конечный лечебный эффект двух препаратов равен простой арифметической сумме их эффектов?

A. Потенцирование

B. Антагонизм

C. Суммация

D. Синергизм

3. Какой вид несовместимости возникает при смешивании бензилпенициллина и гентамицина в одном шприце?

A. Фармакодинамическая несовместимость

B. Фармацевтическая несовместимость

C. Метаболическая несовместимость

D. Транспортная несовместимость

4. Какое определение наиболее точно соответствует термину «Нежелательная лекарственная реакция» по версии ВОЗ?

A. Отравление лекарственным средством при передозировке.

B. Преднамеренное использование препарата не по назначению.

C. Вредная и непреднамеренная реакция, возникающая при использовании ЛС в обычных дозах.

D. Отсутствие терапевтического эффекта от назначенного препарата.

5. Как изменяется риск лекарственного взаимодействия при увеличении количества принимаемых препаратов с 2 до 5?

A. Остается неизменным (5%)

B. Снижается с 50% до 5%

C. Возрастает экспоненциально (примерно с 5% до 50%)

D. Увеличивается линейно (с 10% до 25%)

6. Псевдорефрактерность к терапии — это состояние, при котором:

A. У пациента развилась истинная нечувствительность к препарату.

B. Препарат не работает из-за его недостаточной концентрации, вызванной взаимодействием с другим ЛС.

C. Препарат обладает слишком высокой токсичностью.

D. Наблюдается синдром отмены после прекращения терапии.

7. Как называются препараты, которые изменяют фармакокинетику или фармакодинамику других средств?

A. Объектные препараты

B. Препараты-интерференты

C. Препараты выбора

D. Плацебо

8. Что из перечисленного относится к факторам риска развития НЛР?

A. Молодой возраст пациента

B. Монотерапия

C. Полипрагмазия

D. Отсутствие вредных привычек

9. Какая комбинация препаратов несовместима в одном инфузионном растворе из-за инактивации одного из них?

A. Гепарин и гидрокортизон

B. Коргликон и фуросемид

C. Пенициллины и аминогликозиды

D. Тиамина бромид и фуросемид

10. Смешивание коргликона и фуросемида в одном шприце приводит к:

A. Усилению кардиотонического эффекта

B. Образованию белого кристаллического осадка из-за изменения pH

C. Потенцированию диуретического эффекта

D. Полной безопасности смеси

11. Всасывание каких препаратов нарушается (снижается) при повышении pH желудочного сока под действием ингибиторов протонной помпы (омепразол)?

A. Парацетамол и ибупрофен

B. Кетоконазол и соли железа

C. Амоксициллин и клавулановая кислота

D. Гепарин и варфарин

12. Почему антациды, содержащие соли алюминия и магния, снижают эффект антибиотиков тетрациклинового ряда?

A. Изменяют моторику ЖКТ

B. Ускоряют выведение антибиотиков почками

C. Образуют с ними нерастворимые хелатные комплексы

D. Ингибируют их всасывание в толстом кишечнике

13. Какое влияние оказывает метоклопрамид на всасывание парацетамола?

A. Замедляет и уменьшает всасывание

B. Не оказывает никакого влияния

C. Ускоряет наступление эффекта за счет ускорения моторики ЖКТ

D. Полностью блокирует абсорбцию

14. Взаимодействие на каком уровне является наиболее частой и клинически значимой причиной изменения концентрации ЛС?

A. Всасывание

B. Распределение

C. Метаболизм

D. Выведение

15. Какой механизм лежит в основе повышения риска кровотечения при одновременном приеме варфарина и фенилбутазона?

A. Ингибирование ферментов печени

B. Вытеснение варфарина из связи с альбумином

C. Ускорение почечной экскреции варфарина

D. Индукция ферментов печени

16. Что произойдет с концентрацией симвастатина при одновременном приеме с мощным ингибитором CYP3A4 кларитромицином?

A. Концентрация снизится, эффект уменьшится

B. Концентрация повысится, риск токсичности возрастет

C. Концентрация не изменится

D. Концентрация симвастатина сначала повысится, а потом резко упадет

17. К каким последствиям приводит индукция ферментов печени рифампицином у пациентов, принимающих пероральные контрацептивы?

A. Усилению контрацептивного эффекта

B. Повышению риска тромбозов

C. Ослаблению контрацептивного эффекта

D. Развитию артериальной гипертензии

18. Как пробенецид влияет на выведение пенициллинов?

A. Ускоряет выведение, конкурируя за канальцевую секрецию

B. Не влияет на выведение

C. Замедляет выведение, блокируя канальцевую секрецию

D. Усиливает клубочковую фильтрацию пенициллинов

19. Почему верапамил повышает концентрацию дигоксина в плазме?

A. Верапамил ингибирует CYP3A4, метаболизирующий дигоксин

B. Верапамил ингибирует Р-гликопротеин, выводящий дигоксин в кишечник и почки

C. Верапамил усиливает всасывание дигоксина в желудке

D. Верапамил замедляет моторику ЖКТ, увеличивая время контакта дигоксина со слизистой

20. Изменение pH мочи в щелочную сторону (под действием бикарбонатов) приводит к:

A. Замедлению выведения слабых кислот (фенобарбитал)

B. Усилению выведения слабых кислот (фенобарбитал)

C. Усилению выведения слабых оснований (амфетамины)

D. Не влияет на выведение препаратов

21. Как называются взаимодействия, при которых два препарата действуют на одни и те же рецепторы или физиологические системы, изменяя ответ без изменения концентрации?

A. Фармацевтические

B. Фармакокинетические

C. Фармакодинамические

D. Физико-химические

22. Комбинация амоксициллина и клавулановой кислоты является примером:

A. Опасного антагонизма

B. Желательного синергизма

C. Фармацевтической несовместимости

D. Антагонизма на уровне рецепторов

23. Какое жизнеугрожающее состояние может развиться при сочетанном приеме антидепрессантов СИОЗС и трамадола?

A. Серотониновый синдром

B. Злокачественная гипертермия

C. Гиперкалиемия

D. Удлинение интервала QT

24. Комбинация ингибиторов АПФ и калийсберегающих диуретиков может привести к:

A. Гипокалиемии

B. Гипернатриемии

C. Гиперкалиемии

D. Гипогликемии

25. β-адреноблокаторы и β2-адреномиметики являются:

A. Синергистами

B. Физиологическими антагонистами

C. Химическими антагонистами

D. Аналогами

26. Что означает аббревиатура CYP3A4?

A. Семейство 3, подсемейство А, ген 4

B. Подсемейство 3, семейство А, ген 4

C. Семейство А, подсемейство 3, ген 4

D. Ген 3, семейство А, подсемейство 4

27. Какая изоформа CYP450 является наиболее значимой и отвечает за метаболизм наибольшего количества лекарств (около 30-50%)?

A. CYP2D6

B. CYP2C9

C. CYP3A4

D. CYP1A2

28. Какова примерная доля CYP3A4 в общем пуле цитохромов печени человека?

A. 4%

B. 12%

C. 20-30%

D. До 30-60%

29. Для каких субстратов характерна высокая специфичность CYP2D6?

A. Липофильных и крупных молекул

B. Кислых соединений (варфарин)

C. Основных соединений (бета-блокаторы, антидепрессанты)

D. Водорастворимых витаминов

30. Какой изофермент играет ключевую роль в метаболизме S-варфарина?

A. CYP3A4

B. CYP2C19

C. CYP2C9

D. CYP1A2

31. Метаболизм клопидогрела (пролекарства) до активного метаболита зависит преимущественно от активности:

A. CYP2D6

B. CYP2C19

C. CYP2C9

D. CYP3A4

32. Какая изоформа CYP450 метаболизирует теофиллин и клозапин и индуцируется курением?

A. CYP2E1

B. CYP1A2

C. CYP2C19

D. CYP3A4

33. Какая изоформа участвует в метаболизме этанола и парацетамола, особенно при хроническом алкоголизме?

A. CYP1A2

B. CYP2C9

C. CYP2E1

D. CYP2D6

34. Что такое индукция ферментов CYP450?

A. Необратимое подавление активности фермента

B. Увеличение синтеза фермента, приводящее к ускорению метаболизма субстратов

C. Конкурентное связывание с активным центром фермента

D. Разрушение молекулы фермента

35. Какой известный пищевой продукт является мощным ингибитором CYP3A4 в кишечнике?

A. Клюквенный морс

B. Молоко

C. Грейпфрутовый сок

D. Черный кофе

36. Что изучает фармакогенетика?

A. Влияние возраста на метаболизм лекарств

B. Влияние генетических особенностей индивида на ответ к лекарственной терапии

C. Процесс создания новых лекарственных средств

D. Взаимодействие лекарств с пищей

37. У какого из перечисленных CYP наиболее выражен генетический полиморфизм, приводящий к значительным различиям в фенотипе (от медленных до сверхбыстрых метаболизаторов)?

A. CYP3A4

B. CYP2C9

C. CYP2C19

D. CYP2D6

38. Какая аминокислотная замена характерна для аллельного варианта CYP2C9*2?

A. Ile359Leu

B. Arg144Cys

C. Arg144Leu

D. Ser486Thr

39. Какой аллель CYP2C19 (rs4244285) является наиболее распространенной причиной потери функции фермента у европеоидов?

A. CYP2C19*17

B. CYP2C19*2

C. CYP2C19*3

D. CYP2C19*1

40. Для какой этнической группы характерна наибольшая частота медленных метаболизаторов (PM) по CYP2C19?

A. Европеоиды

B. Африканцы

C. Азиаты (до 20%)

D. Латиноамериканцы

41. Пациент с генотипом CYP2D6, несущим два нефункциональных аллеля (*4/*4), является:

A. Экстенсивным метаболизатором (EM)

B. Сверхбыстрым метаболизатором (UM)

C. Промежуточным метаболизатором (IM)

D. Медленным метаболизатором (PM)

42. Какой аллель CYP2C19 связан с повышенной (сверхбыстрой) активностью фермента?

A. CYP2C19*2

B. CYP2C19*3

C. CYP2C19*17

D. CYP2C19*9

43. Какая оценка активности присваивается нефункциональным аллелям CYP2D6 (например, *3, *4)?

A. 1

B. 0.5

C. 0.25

D. 0

44. Аллель CYP2C9*3 (Ile359Leu) приводит к:

A. Увеличению скорости метаболизма варфарина

B. Снижению скорости гидроксилирования толбутамида и S-варфарина

C. Повышению риска тромбозов

D. Ускоренной инактивации НПВС

45. Что такое феноконверсия?

A. Генетическая мутация, приводящая к потере функции фермента

B. Изменение фенотипа метаболизатора под влиянием сопутствующих лекарств (ингибиторов/индукторов)

C. Процесс дупликации гена

D. Стандартная дозировка препарата

46. Согласно рекомендациям CPIC, какова тактика ведения пациента с ОКС и фенотипом медленного метаболизатора по CYP2C19, которому показана двойная антиагрегантная терапия?

A. Назначить стандартную дозу клопидогреля

B. Увеличить дозу клопидогреля в 2 раза

C. Рассмотреть назначение альтернативных ингибиторов P2Y12

D. Назначить монотерапию аспирином

47. Для чего используется определение генотипов CYP2C9 и VKORC1 перед началом терапии варфарином?

A. Для выбора препарата (варфарин или ПОАК)

B. Для расчета стартовой дозы варфарина и снижения риска кровотечений

C. Для определения кратности приема

D. Для прогнозирования эффективности, но не безопасности

48. Пациенту с болевым синдромом и генотипом CYP2D6 UM (сверхбыстрый метаболизатор) назначен кодеин. Каков прогноз?

A. Анальгезия будет недостаточной

B. Риск токсичности повышен из-за быстрой конверсии кодеина в морфин

C. Метаболизм кодеина не изменится

D. Кодеин будет полностью выведен почками в неизмененном виде

49. У носителей аллелей CYP2C9*2 и *3, принимающих НПВС, повышен риск развития:

A. Артериальной гипертензии

B. Гастропатий и кровотечений

C. Гепатотоксичности

D. Нефрита

50. Почему омепразол не рекомендуется сочетать с клопидогрелем?

A. Омепразол является индуктором CYP2C19

B. Омепразол ингибирует CYP2C19, снижая активацию клопидогреля

C. Омепразол усиливает антиагрегантный эффект клопидогреля

D. Омепразол конкурирует с клопидогрелем за всасывание в кишечнике

51. Какой метод лежит в основе большинства современных тестов для выявления однонуклеотидных полиморфизмов (SNP)?

A. Общий анализ крови

B. Биохимический анализ крови

C. Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

D. Микроскопия

52. Что такое аллель-специфическая ПЦР?

A. Метод для определения концентрации белка в крови

B. Метод для выявления конкретных точечных мутаций (SNP) в генах

C. Метод подсчета количества тромбоцитов

D. Метод для определения чувствительности бактерий к антибиотикам

53. Какие компоненты необходимы для проведения ПЦР?

A. Эритроциты, лейкоциты, плазма

B. Праймеры, Taq-полимераза, дНТФ, буфер, ДНК-матрица

C. Инсулин, глюкоза, альбумин

D. Вода, спирт, эфир

54. Что позволяет делать NGS по сравнению с классической ПЦР?

A. Одновременно анализировать множество генов и выявлять новые мутации

B. Определять только один конкретный полиморфизм

C. Это более дешевый, но менее точный метод

D. Определять концентрацию лекарства в крови

55. Почему ген CYP2D6 представляет сложность для анализа методом NGS с короткими чтениями?

A. Из-за его малого размера

B. Из-за наличия высокогомологичных псевдогенов и сложных структурных вариантов (дупликации, делеции)

C. Из-за отсутствия клинического значения

D. Из-за его локализации в митохондриальной ДНК

56. Что такое полипрагмазия?

A. Одновременный прием 2 и более препаратов

B. Одновременный прием 5 и более препаратов (часто нерациональный)

C. Назначение одного препарата

D. Лекарственная устойчивость

57. Что такое депрескрайбинг?

A. Назначение нового препарата для коррекции побочного эффекта

B. Процесс отмены или снижения дозы препаратов, польза от которых превышает вред

C. Увеличение дозы неэффективного препарата

D. Процесс регистрации новых лекарств

58. Какие критерии используются для выявления потенциально нежелательных лекарственных препаратов у пожилых?

A. Критерии Beers

B. Шкала Апгар

C. Индекс массы тела (ИМТ)

D. Шкала Глазго

59. Что позволяют выявить STOPP/START-критерии?

A. Только неоправданные назначения

B. Только пропуски в терапии

C. Как неоправданные назначения, так и клинически значимые пропуски препаратов

D. Качество жизни пациента

60. Согласно правилу «Вредит — Отменяй», что следует сделать при развитии серьезной НЛР на препарат?

A. Добавить еще один препарат для коррекции НЛР

B. Немедленно отменить подозреваемый препарат

C. Уменьшить дозу в 2 раза и наблюдать

D. Проигнорировать симптомы

61. У пожилой пациентки, принимающей диазепам, появились дневная сонливость и падения. Какая тактика предпочтительна?

A. Добавить кофеин для бодрости

B. Увеличить дозу диазепама для лучшего контроля сна

C. Рассмотреть постепенную отмену диазепама согласно критериям Beers

D. Заменить диазепам на фенобарбитал

62. Пациенту после ЧКВ назначен клопидогрел. Какой ингибитор протонной помпы с наименьшей вероятностью снизит его эффективность?

A. Омепразол

B. Эзомепразол

C. Пантопразол

D. Лансопразол

63. Какое осложнение наиболее вероятно при сочетании амиодарона и макролидного антибиотика?

A. Брадикардия

B. Удлинение интервала QT и риск аритмии типа «пируэт»

C. Артериальная гипертензия

D. Бронхоспазм

64. Пациент ошибочно принимает варфарин и ривароксабан одновременно. Каков главный риск?

A. Тромбоз

B. Кровотечение

C. Гиперкалиемия

D. Гепатит

65. У пациента на терапии варфарином начато лечение рифампицином. Что произойдет с МНО?

A. МНО повысится

B. МНО снизится

C. МНО не изменится

D. Сначала повысится, потом снизится

66. Какая комбинация препаратов повышает риск нефротоксичности?

A. Пенициллин + макролид

B. Цефалоспорин + аминогликозид

C. Парацетамол + ибупрофен

D. Дигоксин + верапамил

67. Сочетание ингибиторов АПФ и калийсберегающих диуретиков требует мониторинга:

A. Натрия

B. Калия

C. Глюкозы

D. Креатинина

68. Какое взаимодействие лежит в основе серотонинового синдрома при приеме СИОЗС и ингибиторов МАО?

A. Антагонизм на серотониновых рецепторах

B. Избыточное накопление серотонина в синаптической щели

C. Ускорение выведения серотонина

D. Блокада дофаминовых рецепторов

69. Почему эуфиллин может вызывать судороги при совместном приеме с эритромицином?

A. Эритромицин индуцирует CYP450, ускоряя метаболизм эуфиллина

B. Эритромицин ингибирует CYP450, замедляя выведение эуфиллина и повышая его концентрацию

C. Происходит химическое взаимодействие в желудке

D. Эритромицин блокирует действие эуфиллина на рецепторы

70. К чему может привести сочетание НПВС и непрямых антикоагулянтов?

A. Снижению риска тромбозов

B. Повышению риска геморрагических осложнений

C. Усилению противовоспалительного эффекта

D. Снижению риска язвообразования

71. Почему ферменты CYP450 получили такое название?

A. Они имеют красный цвет

B. Комплекс фермента с CO имеет максимум поглощения света при 450 нм

C. Они были 450-ми по счету открытыми ферментами

D. Они содержат 450 аминокислот

72. Где преимущественно локализованы ферменты CYP450?

A. В митохондриях и гладком ЭПР клеток печени и кишечника

B. В цитоплазме эритроцитов

C. На клеточной мембране нейронов

D. В ядре клетки

73. Какие структурные особенности характерны для большинства ингибиторов CYP3A4?

A. Низкая молекулярная масса и гидрофильность

B. Высокая молекулярная масса, липофильность и наличие ароматических колец

C. Отсутствие акцепторов водородных связей

D. Высокая полярность и малый размер

74. Какая аминокислота в активном центре CYP2D6 критически важна для связывания с основными субстратами?

A. Остатки карбоновой кислоты (аспартат/глутамат)

B. Остатки лизина

C. Остатки цистеина

D. Остатки триптофана

75. Активный центр CYP3A4 отличается:

A. Очень маленьким и жестким размером

B. Большим размером и гибкостью, позволяющей связывать разные субстраты

C. Специфичностью только к стероидам

D. Полным отсутствием липофильности

76. Какую роль играют акцепторы водородных связей в ингибиторах CYP2C9?

A. Увеличивают растворимость в воде

B. Взаимодействуют с аминокислотами активного центра (R97, R108 и др.)

C. Снижают липофильность молекулы

D. Способствуют выведению ингибитора почками

77. Каково биологическое значение CYP3A помимо метаболизма лекарств?

A. Участие в синтезе гемоглобина

B. Участие в синтезе и метаболизме стероидных гормонов и холестерина

C. Транспорт кислорода

D. Свертывание крови

78. Какие препараты относятся к группе с узким терапевтическим диапазоном?

A. Пенициллины

B. Витамины группы B

C. Варфарин, дигоксин, цитостатики

D. Антациды

79. Что такое антагонизм в фармакологии?

A. Усиление эффекта одного ЛС другим

B. Ослабление эффекта одного ЛС другим

C. Отсутствие взаимодействия

D. Образование осадка в шприце

80. Какой фактор НЕ относится к риску развития НЛР?

A. Пожилой возраст

B. Полипрагмазия

C. Прием 1 таблетки в день

D. Нарушение функции печени

81. Ингибиторы протеаз ВИЧ (ритонавир) являются мощными:

A. Индукторами CYP3A4

B. Ингибиторами CYP3A4

C. Индукторами CYP2D6

D. Блокаторами канальцевой секреции

82. Зверобой продырявленный является известным:

A. Ингибитором CYP3A4

B. Индуктором CYP3A4 и CYP2C19

C. Ингибитором P-гликопротеина

D. Гепатопротектором

83. Для чего используется Medication Appropriateness Index (MAI)?

A. Для подсчета лейкоцитарной формулы

B. Для оценки обоснованности назначения каждого препарата пациенту

C. Для измерения артериального давления

D. Для расчета скорости клубочковой фильтрации

84. Пациент 80 лет принимает амитриптилин. С учетом его возраста и холиноблокирующих эффектов, препарат:

A. Является безопасным и предпочтительным

B. Относится к потенциально нежелательным (критерии Beers) из-за риска падений и делирия

C. Не взаимодействует с другими лекарствами

D. Следует назначать в максимальных дозах

85. Почему у курильщиков может потребоваться более высокая доза теофиллина?

A. Никотин ингибирует CYP1A2

B. Смолы сигаретного дыма индуцируют CYP1A2, ускоряя метаболизм теофиллина

C. Курение замедляет всасывание теофиллина

D. Курение усиливает выведение теофиллина с мочой

86. Какая изоформа CYP450 метаболизирует такролимус и циклоспорин?

A. CYP2D6

B. CYP2C19

C. CYP3A4

D. CYP1A2

87. Что такое «каскад назначений» при полипрагмазии?

A. Назначение всех препаратов по очереди

B. Ситуация, когда НЛР ошибочно интерпретируется как новое заболевание, и на нее назначают новый препарат

C. Отмена всех препаратов сразу

D. Лечение по международным протоколам

88. Какой аллель CYP2D6 чаще всего встречается у азиатов и связан со сниженной функцией?

A. CYP2D6*4

B. CYP2D6*17

C. CYP2D6*10

D. CYP2D6*3

89. К чему приводит необратимое ингибирование CYP3A4 в кишечнике грейпфрутовым соком?

A. К снижению концентрации препарата в плазме

B. К повышению системного воздействия препарата

C. К ускорению выведения препарата

D. К снижению всасывания препарата

90. У пациента с генотипом CYP2C19 IM (промежуточный метаболизатор), перенесшего ЧКВ, какой препарат из группы P2Y12 ингибиторов будет наименее эффективен?

A. Тикагрелор

B. Прасугрел

C. Клопидогрел

D. Кангрелор

91. Роль фармакогенетики в онкологии наиболее ярко проявляется при:

A. Лечении головной боли

B. Определении мутаций в опухоли (RAS, BRAF) для назначения таргетной терапии

C. Лечении ОРВИ

D. Подборе доз витаминов

92. Какой из этапов депрескрайбинга является первым?

A. Мониторинг после отмены

B. Составление полного списка всех принимаемых ЛС и БАДов

C. Планирование отмены с пациентом

D. Приоритизация кандидатов на отмену

93. Для пациентов, принимающих варфарин, наличие аллеля CYP2C9*3 потребует:

A. Увеличения стартовой дозы варфарина

B. Снижения стартовой дозы варфарина

C. Отказа от контроля МНО

D. Перевода на клопидогрел

94. Какая из комбинаций представляет собой опасный фармакодинамический синергизм?

A. Амоксициллин + клавулановая кислота

B. Варфарин + аспирин

C. Парацетамол + кофеин

D. Лизиноприл + гидрохлоротиазид

95. Как сок грейпфрута влияет на активность Р-гликопротеина?

A. Индуцирует его активность

B. Ингибирует его активность

C. Не влияет

D. Разрушает молекулу транспортера

96. Каковы последствия приема пероральных контрацептивов на фоне терапии рифампицином?

A. Эффективность контрацепции повышается

B. Риск тромбозов снижается

C. Высокий риск незапланированной беременности

D. Менструальный цикл нормализуется

97. В каком отделе ЖКТ происходит метаболизм ксенобиотиков под действием CYP3A4, приводящий к эффекту «первого прохождения»?

A. В желудке

B. В тонком кишечнике

C. В толстом кишечнике

D. В прямой кишке

98. Какой препарат можно использовать для оценки активности CYP3A4 (маркерный субстрат)?

A. Кофеин

B. Декстрометорфан

C. Мидазолам

D. Омепразол

99. У пожилых пациентов старше 65 лет назначение любых бензодиазепинов рекомендуется:

A. В качестве препаратов первого выбора

B. Избегать или использовать с extreme осторожностью из-за риска когнитивных нарушений и падений

C. Назначать в высоких дозах для лучшего эффекта

D. Комбинировать с опиоидами для усиления седации

100. Каково процентное содержание CYP2D6 в печени человека по сравнению с другими изоформами?

A. Наибольшее (до 50%)

B. Около 30%

C. Около 4%

D. Около 12%

Ответы к тестам

№	Ответ	№	Ответ	№	Ответ	№	Ответ
1	**B**	26	**A**	51	**C**	76	**B**
2	**C**	27	**C**	52	**B**	77	**B**
3	**B**	28	**D**	53	**B**	78	**C**
4	**C**	29	**C**	54	**A**	79	**B**
5	**C**	30	**C**	55	**B**	80	**C**
6	**B**	31	**B**	56	**B**	81	**B**
7	**B**	32	**B**	57	**B**	82	**B**
8	**C**	33	**C**	58	**A**	83	**B**
9	**C**	34	**B**	59	**C**	84	**B**
10	**B**	35	**C**	60	**B**	85	**B**
11	**B**	36	**B**	61	**C**	86	**C**
12	**C**	37	**D**	62	**C**	87	**B**
13	**C**	38	**B**	63	**B**	88	**C**
14	**C**	39	**B**	64	**B**	89	**B**
15	**B**	40	**C**	65	**B**	90	**C**
16	**B**	41	**D**	66	**B**	91	**B**
17	**C**	42	**C**	67	**B**	92	**B**
18	**C**	43	**D**	68	**B**	93	**B**
19	**B**	44	**B**	69	**B**	94	**B**
20	**B**	45	**B**	70	**B**	95	**B**
21	**C**	46	**C**	71	**B**	96	**C**
22	**B**	47	**B**	72	**A**	97	**B**
23	**A**	48	**B**	73	**B**	98	**C**
24	**C**	49	**B**	74	**A**	99	**B**
25	**B**	50	**B**	75	**B**	100	**C**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Masnoon N., Shakib S., Kalisch-Ellett L., Caughey G.E. What is polypharmacy? A systematic review of definitions // BMC Geriatrics. 2017. Vol. 17, № 1. Article 230.
2. Moura C.S., Prado N.M.B.L., Belo N.O. et al. Adverse drug reactions and drug-drug interactions as causes of hospital admission: an overview of systematic reviews // European Journal of Clinical Pharmacology. 2021. Vol. 77, № 5. P. 657–667.
3. Magro L., Moretti U., Leone R. Identifying and characterizing serious drug-drug interactions through data mining of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) // Journal of Clinical Pharmacology. 2012. Vol. 52, № 5. P. 725–736.
4. World Health Organization. Medication Safety in Polypharmacy. Technical Report. Geneva: World Health Organization, 2019. 48 p.
5. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману : в 4 т. / под ред. Л. С. Гудмана, М. Я. Хеффрона ; пер. с англ. М. : Издательство Панфилова, 2022.
6. Стратегия и тактика рационального применения лекарственных средств в многопрофильном стационаре / под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычёва. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2021. 336 с.
7. Trissel L.A. Handbook on Injectable Drugs. 18th ed. Bethesda : American Society of Health-System Pharmacists, 2013. 1336 p.
8. Edwards I.R., Aronson J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management // The Lancet. 2000. Vol. 356, № 9237. P. 1255–1259.
9. Mangoni A.A., Jackson S.H.D. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications // British Journal of Clinical Pharmacology. 2004. Vol. 57, № 1. P. 6–14.
10. Stockley's Drug Interactions / ed. by K. Baxter. 11th ed. London : Pharmaceutical Press, 2021.
11. American Geriatrics Society 2023 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults // Journal of the American Geriatrics Society. 2023.
12. Hylek E.M., Heiman H., Skates S.J. et al. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation // JAMA. 1998. Vol. 279, № 9. P. 657–662.
13. Blix H.S., Viktil K.K., Moger T.A. et al. Drugs with narrow therapeutic index as indicators in the risk for hospitalization // Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2010. Vol. 19, № 3. P. 281–288.
14. Niemi M., Backman J.T., Fromm M.F. et al. Rifampin markedly decreases the plasma concentrations of the CYP3A4 substrate buspirone // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2003. Vol. 73, № 2. P. 169–175.
15. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Reduced effectiveness of clopidogrel in patients who are poor metabolizers of the drug. Silver Spring : FDA, 2009.
16. Boyer E.W., Shannon M. The serotonin syndrome // New England Journal of Medicine. 2005. Vol. 352, № 11. P. 1112–1120.
17. Drew B.J., Ackerman M.J., Funk M. et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association // Circulation. 2010. Vol. 121, № 8. P. 1047–1060.
18. Сычёв Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика : учебное пособие / под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. 248 с.

19. Сычёв Д.А., Шуев Г.Н., Торбенков Е.С., Адриянова М.А. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога // Consilium Medicum. 2017. Т. 19, № 1. С. 61–68.
20. Сычёв Д.А., Миронова Н.А. Фармакогенетическое тестирование по CYP2D6 и CYP2C19: значение для персонализации применения лекарственных средств в клинической практике // Лаборатория. 2012. № 4. С. 11–13.
21. Сычёв Д.А. Фармакогенетика как технология персонализированной медицины: что нужно сделать для внедрения в клиническую практику? // Фармакогенетика и фармакогеномика. 2017. № 1. С. 4–9.
22. Шуев Г.Н., Сычёв Д.А., Сулейманов С.Ш., Рыжикова К.А., Мирзаев К.Б., Грабуздов А.М., Мацнева И.А. Сравнение частоты полиморфизмов генов CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, SLCO1B1 в этнических группах нанайцев и русских // Фармакогенетика и фармакогеномика. 2016. № 2. С. 12–18.
23. FDA Guidance for Industry. Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling. Silver Spring : U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 2020.
24. Chin T.W., Loeb M., Fong I.W. Effects of omeprazole on the bioavailability of ketoconazole // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1995. Vol. 57, № 2. P. 182–189.
25. Lomaestro B.M., Bailie G.R. Absorption interactions with fluoroquinolones: 1995 update // Drug Safety. 1995. Vol. 12, № 5. P. 314–333.
26. Nimmo W.S. Drugs, diseases and altered gastric emptying // Clinical Pharmacokinetics. 1976. Vol. 1, № 3. P. 189–203.
27. Lindenbaum J., Rund D.G., Butler V.P. et al. Inactivation of digoxin by the gut flora: reversal by antibiotic therapy // New England Journal of Medicine. 1981. Vol. 305, № 14. P. 789–794.
28. Rolan P.E. Plasma protein binding displacement interactions — why are they still regarded as clinically important? // British Journal of Clinical Pharmacology. 1994. Vol. 37, № 2. P. 125–128.
29. König J., Müller F., Fromm M.F. Transporters and drug-drug interactions: important determinants of drug disposition and effects // Pharmacological Reviews. 2013. Vol. 65, № 3. P. 944–966.
30. Delaney J.A.C., Opatrny L., Brophy J.M., Suissa S. Drug-drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding // Canadian Medical Association Journal. 2007. Vol. 177, № 4. P. 347–351.
31. Palmer B.F. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system // New England Journal of Medicine. 2004. Vol. 351, № 6. P. 585–592.
32. Падалко В.И., Севастьянова Т.В. Клинические аспекты функционирования системы цитохрома Р-450 микросом печени // Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия «Медицина». 2005. № 705. Вып. 11. С. 88–94. (эту ссылку желательно проверить по оригиналу, выходные данные выглядят неполными).
33. Николова О.М., Яковлева О.А. Разнонаправленные векторные пути метаболизма витамина D как модификаторы его взаимодействия с лекарственными средствами // Биомедицинская химия. 2018. Т. 64. № 1. С. 44–50.
34. Кукес В.Г., Сычёв Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В. Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике // Биомедицина. 2007. № 1. С. 29–47.
35. Guengerich F.P. Human cytochrome P450 enzymes // Life Sciences. 1992. Vol. 50. № 20. P. 1471–1478. DOI: 10.1016/0024-3205(92)90136-D.
36. Liu C., Chen J., Liu B., Yuan S., Shou D., Wen L., Wu X., Gong W. Role of IL-18 in transplant biology // European Cytokine Network. 2018. Vol. 29. P. 48–51.

37. Zhu J.K., Wang J. Cytochrome P450 3A gene family in gastric cancer: unveiling diagnostic biomarkers and therapeutic targets for personalized treatment // World Journal of Clinical Oncology. 2025. Vol. 16, № 4. Article 101548. DOI: 10.5306/wjco.v16.i4.101548.
38. Абдуллаев Ш.П., Шатохин М.Н., Сигайло О.Л., Абдуллаев Ш.П., Бочков П.О., Тучкова С.Н., Теодорович О.В., Лоран О.Б., Сычёв Д.А. Ассоциация носительства полиморфизмов CYP3A4*1B, CYP3A4*22* и CYP3A5*3 с эффективностью и безопасностью тамсулозина у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Фармация и фармакология. 2024. Т. 12. № 1. С. 32–48.
39. Shu N., Hu M., Ling Z., Liu P., Wang F., Xu P., Zhong Z., Sun B., Zhang M., Li F., Xie Q., Liu X., Liu L. The enhanced atorvastatin hepatotoxicity in diabetic rats was partly attributed to the upregulated hepatic CYP3A and SLCO1B1 // Scientific Reports. 2016. Vol. 6. Article 33072.
40. Yamashita F., Sasa Y., Yoshida S., Hisaka A., Asai Y., Kitano H., Hashida M., Suzuki H. Modeling of rifampicin-induced CYP3A4 activation dynamics for the prediction of clinical drug-drug interactions from in vitro data // PLoS ONE. 2013. Vol. 8. № 8. Article e70330.
41. Толкачев Б.Е., Магницкая О.В. Использование ивабрадина в качестве маркёрного субстрата системы биотрансформации CYP3A // Фармакогенетика и фармакогеномика. 2017. № 2. С. 26–30.
42. McKinnon R.A., Burgess W.M., Hall P.M., Roberts-Thomson S.J., Gonzalez F.J., McManus M.E. Characterisation of CYP3A gene subfamily expression in human gastrointestinal tissues // Gut. 1995. Vol. 36. P. 259–267.
43. Klyushova L.S., Perepechaeva M.L., Grishanova A.Y. The Role of CYP3A in Health and Disease // Biomedicines. 2022. Vol. 10, No. 11. Article 2686. DOI: 10.3390/biomedicines10112686
44. Omura T., Sato R. The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. I. Evidence for its hemoprotein nature // Journal of Biological Chemistry. 1964. Vol. 239. P. 2370–2378.

44. Gonzalez F.J., Nebert D.W. Evolution of the P450 gene superfamily: animal-plant warfare, molecular drive and human genetic differences in drug oxidation // Trends in Genetics. 1990. Vol. 6. P. 182–186.
45. Conney A.H. Pharmacological implications of microsomal enzyme induction // Pharmacological Reviews. 1967. Vol. 19. P. 317–366.
46. Liu H., Yu Y., Guo N., Wang X., Han B., Xiang X. Application of physiologically based pharmacokinetic modeling to evaluate the drug-drug and drug-disease interactions of apatinib // Frontiers in Pharmacology. 2021. Vol. 12. Article 780937.
47. Kang S., Park M., Cho J.Y., Ahn S.J., Yoon C., Kim S.G., Cho S.J. Tumorigenic mechanisms of estrogen and Helicobacter pylori cytotoxin-associated gene A in estrogen receptor α-positive diffuse-type gastric adenocarcinoma // Gastric Cancer. 2022. Vol. 25. P. 678–696.
48. Rebelo A., Kleeff J., Sunami Y. Cholesterol metabolism in pancreatic cancer // Cancers. 2023. Vol. 15. Article 5177.
49. Chen W.C., Boursi B., Mamtani R., Yang Y.X. Total serum cholesterol and pancreatic cancer: a nested case-control study // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2019. Vol. 28. P. 363–369.
50. Valencia-Cervantes J., Huerta-Yepez S., Aquino-Jarquín G. et al. Hypoxia increases chemoresistance in human medulloblastoma DAOY cells via hypoxia-inducible factor 1α-mediated downregulation of the CYP2B6, CYP3A4 and CYP3A5 enzymes and inhibition of cell proliferation // Oncology Reports. 2019. Vol. 41. P. 178–190.
51. Hu B., Zhang X., Zhu S., Wang C., Deng Z., Wang T., Wu Y. Identification and validation of an individualized metabolic prognostic signature for predicting the biochemical recurrence of prostate cancer based on the immune microenvironment // European Journal of Medical Research. 2024. Vol. 29. Article 92.

52. Sugiyama M., Fujita K., Murayama N., Akiyama Y., Yamazaki H., Sasaki Y. Sorafenib and sunitinib inhibit CYP3A4-mediated and activate CYP3A5-mediated midazolam 1′-hydroxylation // Drug Metabolism and Disposition. 2011. Vol. 39. P. 757–762.
53. Šeleláková M., Maliničová L., Macejová M., Pristaš P. CYP3A gene variability and cancer cells response to treatment // General Physiology and Biophysics. 2021. Vol. 40. P. 49–59.
54. Zhang F., Wang F., Chen C., Wang T., Hu J., Su R., Li X., Gu B., Tang S., Chen H., Li Y. Prediction of progression of chronic atrophic gastritis with Helicobacter pylori and poor prognosis of gastric cancer by CYP3A4 // Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2020. Vol. 35. P. 425–432.
55. Zhou S.F. Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4 // Current Drug Metabolism. 2008. Vol. 9. P. 310–322.
56. Fanni D., Ambu R., Gerosa C., Nemolato S., Castagnola M., Van Eyken P., Faa G., Fanos V. Cytochrome P450 genetic polymorphism in neonatal drug metabolism: role and practical consequences towards a new drug culture in neonatology // International Journal of Immunopathology and Pharmacology. 2014. Vol. 27. P. 5–13.
57. Phillips A., Hood S.R., Gibson G.G., Plant N.J. Impact of transcription factor profile and chromatin conformation on human hepatocyte CYP3A gene expression // Drug Metabolism and Disposition. 2005. Vol. 33. P. 233–242.
58. Spruiell K., Jones D.Z., Cullen J.M., Awumey E.M., Gonzalez F.J., Gyamfi M.A. Role of human pregnane X receptor in high-fat diet-induced obesity in pre-menopausal female mice // Biochemical Pharmacology. 2014. Vol. 89. P. 399–412.
59. Booth Depaz I.M., Toselli F., Wilce P.A., Gillam E.M. Differential expression of human cytochrome P450 enzymes from the CYP3A subfamily in the brains of alcoholic subjects and drug-free controls // Drug Metabolism and Disposition. 2013. Vol. 41. P. 1187–1194.
60. Anderson G.D., Chan L.N. Pharmacokinetic drug interactions with tobacco, cannabinoids and smoking cessation products // Clinical Pharmacokinetics. 2016. Vol. 55. P. 1353–1368.
61. Батурин В.А., Царукян А.А. Генетический полиморфизм изофермента цитохрома Р-450 CYP2D6 у жителей Ставропольского края // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2013. № 1. С. 86–87.
62. Beck T.C., Beck K.R., Morningstar J., Benjamin M.M., Norris R.A. Descriptors of cytochrome inhibitors and useful machine learning based methods for the design of safer drugs // Pharmaceuticals. 2021. Vol. 14. № 5. Article 472. DOI: 10.3390/ph14050472.
63. Raunio H., Kuusisto M., Juvonen R.O., Pentikäinen O.T. Modeling of interactions between xenobiotics and cytochrome P450 enzymes // Frontiers in Pharmacology. 2015. Vol. 6. Article 123.
64. VandenBrink B.M., Foti R.S., Rock D.A., Wienkers L.C., Wahlstrom J.L. Prediction of CYP2D6 drug interactions from in vitro data: evidence for substrate-dependent inhibition // Drug Metabolism and Disposition. 2011. Vol. 40. P. 47–53.
65. Rendic S.P. Metabolism and interactions of ivermectin with human cytochrome P450 enzymes and drug transporters, possible adverse and toxic effects // Archives of Toxicology. 2021. Vol. 95. № 5. P. 1535–1546. DOI: 10.1007/s00204-021-03025-z.
66. Zwisler S.T., Enggaard T.P., Noehr-Jensen L., Pedersen R.S. et al. The hypoalgesic effect of oxycodone in human experimental pain models in relation to the CYP2D6 oxidation polymorphism // Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2009. Vol. 104. № 4. P. 335–344.
67. Застрожин М.С., Рыжикова К.А., Авдеева О.С., Созаева Ж.А., Гришина Е.А., Сычёв Д.А., Брюн Е.А., Савченко Л.М., Санникова Н.В. Ассоциация полиморфизма гена CYP2D6 с профилем эффективности и безопасности галоперидола при алкогольной зависимости // Врач. 2016. № 3. С. 58–62.
68. Reizine N., Danahey K., Schierer E., Liu P. et al. Impact of CYP2D6 pharmacogenomic status on pain control among opioid-treated oncology patients // The Oncologist. 2021. Vol. 26. № 11. P. e2042–e2052.

69. Gaedigk A., Ingelman-Sundberg M., Miller N.A., Leeder J.S. et al. The Pharmacogene Variation (PharmVar) Consortium: incorporation of the human cytochrome P450 allele nomenclature database // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2018. Vol. 103. № 3. P. 399–401.
70. Yokota H., Tamura S., Furuya H., Kimura S., Watanabe M., Kanazawa I., Kondo I. Evidence for a new variant CYP2D6 allele CYP2D6J in a Japanese population associated with lower in vivo rates of sparteine metabolism // Pharmacogenetics. 1993. Vol. 3. № 5. P. 256–263.
71. PharmGKB. Codeine Pathway, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Palo Alto (CA): Stanford University. URL: https://www.pharmgkb.org (дата обращения: указывается при оформлении списка).
72. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity // The Pharmacogenomics Journal. 2005. Vol. 5. № 1. P. 6–13.
73. Bradford L.D. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants // Pharmacogenomics. 2002. Vol. 3. № 2. P. 229–243.
74. Кукес В.Г., Иванец Н.Н., Сычёв Д.А., Псарева Н.А. Фармакогенетика системы цитохрома Р-450 и безопасность терапии антидепрессантами // Биомедицина. 2014. № 1. С. 67–80.
75. Kane M. Oxycodone Therapy and CYP2D6 Genotype // Medical Genetics Summaries / ed. by V.M. Pratt et al. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2022–2025. PMID: 36198024.
76. Samer C.F., Daali Y., Wagner M., Hopfgartner G., Eap C.B., Rebsamen M.C., Rossier M.F., Hochstrasser D., Dayer P., Desmeules J.A. Genetic polymorphisms and drug interactions modulating CYP2D6 and CYP3A activities have a major effect on oxycodone analgesic efficacy and safety // British Journal of Pharmacology. 2010. Vol. 160. № 4. P. 919–930.
77. Rebsamen M.C., Desmeules J., Daali Y., Chiappe A., Diemand A., Rey C., Chabert J., Dayer P. The AmpliChip CYP450 test: cytochrome P450 2D6 genotype assessment and phenotype prediction // The Pharmacogenomics Journal. 2009. Vol. 9. № 1. P. 34–41.
78. Stamer U.M., Zhang L., Book M., Lehmann L.E., Stüber F., Musshoff F. CYP2D6 genotype dependent oxycodone metabolism in postoperative patients // PLoS ONE. 2013. Vol. 8. № 3. Article e60239.
79. Zwisler S.T., Enggaard T.P., Mikkelsen S., Brosen K., Sindrup S.H. Impact of the CYP2D6 genotype on postoperative intravenous oxycodone analgesia // Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2010. Vol. 54. № 2. P. 232–240.
80. Andreassen T.N., Eftedal I., Klepstad P., Davies A., Bjordal K., Kaasa S., Dale O. Do CYP2D6 genotypes reflect oxycodone requirements for cancer patients treated for cancer pain? A cross-sectional multicentre study // European Journal of Clinical Pharmacology. 2012. Vol. 68. № 1. P. 55–64.
81. Абдашимов З.Б. Встречаемость аллелей и генотипов по аллельным вариантам CYP2C92 и CYP2C93 среди больных с болевым синдромом, принимавших нестероидные противовоспалительные средства // Вестник современной клинической медицины. 2023. Т. 16. Прил. 2. С. 7–12. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(Suppl.2).7-12.
82. Egnell A.C., Eriksson C., Albertson N., Houston B., Boyer S. Generation and evaluation of a CYP2C9 heteroactivation pharmacophore // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2003. Vol. 307. № 3. P. 878–887.
83. Ekins S., Bravi G., Binkley S., Gillespie J.S., Ring B.J., Wikel J.H., Wrighton S.A. Three- and four-dimensional quantitative structure-activity relationship analyses of CYP2C9 inhibitors // Drug Metabolism and Disposition. 2000. Vol. 28. № 8. P. 994–1002.
84. Pratt V.M., Cavallari L.H., Del Tredici A.L., Hachad H., Ji Y., Moyer A.M., Scott S.A., Whirl-Carrillo M., Weck K.E. Recommendations for clinical CYP2C9 genotyping allele selection: a joint recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists // Journal of Molecular Diagnostics. 2019. Vol. 21. № 5. P. 746–755.

85. Изможерова Н.В., Шамбатов М.А., Попов А.А., Жук Д.Е., Солодченко В.А. Фармакогенетика варфарина: обзор литературы // CardioСоматика. 2024. Т. 15. № 3. С. 211–220. DOI: 10.17816/CS631885.
86. Vrbanac J., Slauter R. ADME in Drug Discovery // A Comprehensive Guide to Toxicology in Preclinical Drug Development / ed. by A.S. Faqi. Cambridge (MA): Academic Press, 2013. P. 323–356.
87. Ibeanu G.C., Goldstein J.A., Meyer U.A., Benhamou S., Bouchardy C., Dayer P., Ghanayem B.I., Blaisdell J. Identification of new human CYP2C19 alleles (CYP2C196 and CYP2C192B) in a Caucasian poor metabolizer of mephenytoin // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1998. Vol. 286. № 3. P. 1490–1495.
88. Sim S.C., Risinger C., Dahl M.L., Aklillu E., Christensen M., Bertilsson L., Ingelman-Sundberg M. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2006. Vol. 79. № 1. P. 103–113.
89. Thomas C.D., Williams A.K., Lee C.R., Cavallari L.H. Pharmacogenetics of P2Y12 receptor inhibitors // Pharmacotherapy. 2023. Vol. 43. № 2. P. 158–175. DOI: 10.1002/phar.2758.
90. Mega J.L., Simon T., Collet J.P., Anderson J.L., Antman E.M., Bliden K., Cannon C.P., Danchin N., Giusti B., Gurbel P.A. et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis // JAMA. 2010. Vol. 304. № 16. P. 1821–1830.
91. Empey P.E., Stevenson J.M., Tuteja S., et al. Multisite investigation of strategies for the implementation of CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2018. Vol. 104. № 4. P. 664–674.
92. Lee C.R., Luzum J.A., Sangkuhl K., Gammal R.S., Sabatine M.S., Stein C.M., Kisor D.F., Limdi N.A., Brown T.M., Johnson J.A. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2022. Vol. 112. № 5. P. 959–967.
93. Голухова Е.З., Григорян М.В., Рябинина М.Н., Булаева Н.И. Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятных кардиальных событий у больных ишемической болезнью сердца после планового чрескожного коронарного вмешательства // Российский кардиологический журнал. 2016. № 5. С. 52–59.
94. Wang Y., Pan Y., Zhao X., Li H., Wang D., Johnston S.C., Liu L., Meng X., Wang A., Wang C. et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack (CHANCE): one-year outcomes // Circulation. 2015. Vol. 132. № 1. P. 40–46.
95. McDonough C.W., McClure L.A., Mitchell B.D., et al. CYP2C19 metabolizer status and clopidogrel efficacy in the secondary prevention of small subcortical strokes (SPS3) study // Journal of the American Heart Association. 2015. Vol. 4. № 6. Article e001652.
96. Pan Y., Chen W., Xu Y., Yi X., Han Y., Yang Q., Johnston S.C., Wang Y. Genetic polymorphisms and clopidogrel efficacy for acute ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis // Circulation. 2017. Vol. 135. № 1. P. 21–33.
97. Biswas M., Hossain M.S., Ahmed Rupok T., Hossain M.S., Sukasem C. The association of CYP2C19 loss-of-function alleles with adverse clinical outcomes in stroke patients taking clopidogrel: an updated meta-analysis // Clinical and Translational Science. 2024. Vol. 17. № 4. Article e13792.
98. Логинова И.Ю., Кургузов А.В., Исаев А.С., Каменская О.В., Доронин Д.В., Клинкова А.С., Чернявский А.М. Влияние полиморфизма генов GUCY1A3 (rs7692387), CYP2C192 (rs4244285), CYP2C193 (rs4986893) на метаболизм антитромбоцитарных препаратов и прогноз сердечно-сосудистых осложнений: систематический обзор // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2024. Т. 28. № 4. С. 7–16.
99. Wu D.Y., Ugozzoli L., Pal B.K., Wallace R.B. Allele-specific enzymatic amplification of β-globin genomic DNA for diagnosis of sickle cell anemia // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1989. Vol. 86. № 8. P. 2757–2760.

100. Галимова А.А., Гарафутдинов Р.Р., Сахабутдинова А.Р., Чемерис А.В. Аллель-специфическая полимеразная цепная реакция с использованием системы сближенных праймеров // Вестник Башкирского университета. 2014. Т. 19. № 4. С. 1196–1199..
101. Зорина В.В. Основы полимеразной цепной реакции (ПЦР): методическое пособие. М.: ДНК-Технология, 2009. 223 с.
102. Szankasi P., Reading N.S., Vaughn C.P., Prchal J.T., Bahler D.W., Kelley T.W. A quantitative allele-specific PCR test for the BRAF V600E mutation using a single heterozygous control plasmid for quantitation: a model for qPCR testing without standard curves // Journal of Molecular Diagnostics. 2013. Vol. 15. № 2. P. 248–254.
103. Девяткин В.А., Шкляр А.А., Фурсова А.З., Румянцева Ю.В., Кожевникова О.С. Аллель-специфическая ПЦР с флуоресцентно мечеными зондами: критерии выбора праймеров для генотипирования // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2024. Т. 28. № 3. С. 351–359. DOI: 10.18699/VJGB-24-40.
104. Huang D., Xie F., Xiao S., Cai M., Hu D., Ling B., Wang F., Lin X., Song F., Wang Q., Zhong T. Application of rapid genotyping of warfarin individualized pharmacogenetic variants in warfarin therapy // Scientific Reports. 2024. Vol. 14. Article 31639.
105. Новикова Е.И., Снигирева Г.П. Секвенирование нового поколения (NGS): применение для молекулярно-генетических исследований в онкологии // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2016. № 1. С. 1–16.

106. Schwarz U.I., Gulilat M., Kim R.B. The role of next-generation sequencing in pharmacogenetics and pharmacogenomics // Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2019. Vol. 9. № 2. Article a033027. DOI: 10.1101/cshperspect.a033027.
107. Ji Y., Shaaban S. Interrogating pharmacogenetics using next-generation sequencing // Journal of Applied Laboratory Medicine. 2024. Vol. 9. № 1. P. 50–60. DOI: 10.1093/jalm/jfad097.
108. Morganti S., Tarantino P., Ferraro E., D'Amico P., Duso B.A., Curigliano G. Next generation sequencing (NGS): a revolutionary technology in pharmacogenomics and personalized medicine in cancer // Advances in Experimental Medicine and Biology. 2019. Vol. 1168. P. 9–30.
109. Lee C.R., Luzum J.A., Sangkuhl K. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2022. Vol. 112. № 5. P. 959–967.
110. Swen J.J., Nijenhuis M., de Boer A. et al. Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2011. Vol. 89. № 5. P. 662–673.
111. Writing Committee Members. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease // Journal of the American College of Cardiology. 2023. Vol. 82. № 9. P. 833–955.
112. Johnson J.A., Caudle K.E., Gong L. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2017. Vol. 102. № 3. P. 397–404.
113. Lam R.W., Kennedy S.H., McIntyre R.S. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Clinical Guidelines for the Management of Major Depressive Disorder in Adults // Canadian Journal of Psychiatry. 2023.
114. Российское кардиологическое общество. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST. Клинические рекомендации. М., 2022.
115. Ассоциация онкологов России (RUSSCO). Колоректальный рак. Клинические рекомендации. М., 2023.
116. Relling M.V., Schwab M., Whirl-Carrillo M. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for thiopurine dosing based on TPMT and NUDT15 genotypes: 2018 update // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2019. Vol. 105. № 5. P. 1095–1105.

117. Российское общество фтизиатров. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. М., 2020.
118. American Geriatrics Society. Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. New York, 2023.
119. Scott I.A., Hilmer S.N., Reeve E. et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing // JAMA Internal Medicine. 2015. Vol. 175. № 5. P. 827–834.
120. Кукес В.Г., Сычёв Д.А. Рациональная фармакотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
121. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults // Journal of the American Geriatrics Society. 2015. Vol. 63. № 11. P. 2227–2246. DOI: 10.1111/jgs.13702.
122. O'Mahony D., O'Sullivan D., Byrne S., O'Connor M.N., Ryan C., Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2 // Age and Ageing. 2015. Vol. 44. № 2. P. 213–218.
123. Рунихина Н.К., Черняева М.С., Малая И.П., Масленникова О.М., Егорова Л.А., Доценко А.А., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. STOPP/START критерии версия 3. Обновленный инструмент для борьбы с полипрагмазией у гериатрических пациентов // Российский журнал гериатрической медицины. 2023. № 4(16). С. 273–288. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2023-273-288.
124. Hanlon J.T., Schmader K.E., Samsa G.P. et al. A method for assessing drug therapy appropriateness // Journal of Clinical Epidemiology. 1992. Vol. 45. № 10. P. 1045–1051.
125. Hanlon J.T., Schmader K.E. The Medication Appropriateness Index at 20: Where It Started, Where It Has Been, and Where It May Be Going // Drugs & Aging. 2013. Vol. 30. No. 11. P. 893–900.