

Побічні реакції, що залежать від генетичного поліморфізму

На сьогодні вдалося описати низку спадкових дефектів метаболізму, які ведуть до медикаментозних ідіосинкразій (аномальний реакцій на препарат, що є генетично обумовленими). Мова йде про вроджену недостатність певних ферментів: глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, бутирилхолінестерази, каталази тощо.

Генетичний поліморфізм глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФД). Причиною змін фармакодинаміки лікарських засобів можуть бути мутації генів ферментів, що відповідають за захист від окислення сульфгідрильних груп білків клітинних мембран під дією деяких лікарських засобів, зокрема глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФД). При цьому у носіїв подібних мутацій у зв'язку з дефіцитом Г-6-ФД виникає гемоліз еритроцитів при застосуванні низки лікарських засобів, зокрема похідні сульфаніламідів, нітрофуранів. За певних умов гемоліз еритроцитів може виникати і при призначенні аспірину, хлорохіну, унітіолу тощо. Г-6-ФД приймає у перетворенні окисленого глутатіону у відновлену форму. Відновлений глутатіон є активний антиоксидантом, який захищає білки клітинних мембран від окислення. Поширеність недостатності Г-6-ФД становить 1-15%; серед мешканців Європи зустрічається вкрай рідко.

Бутирилхолінестераза. Фізіологічна функція бутирилхолінестерази – гідроліз ацетилхоліну. Крім того, бутирилхолінестераза каталізує реакцію гідролізу деполаризуючого міорелаксанту сукцинілхоліну (дитилін, суксаметоній). Сукцинілхолін широко застосовуються в анестезіології. З початку 50-х років з'явилися повідомлення про підвищену чутливість до сукцинілхоліну, яка обумовлена зниженою активністю бутирилхолінестерази і супроводжувалась тривалою зупинкою дихання (апноє) – дві і більше години замість 5 хв. Генетичні дослідження виявили низку мутацій гену бутирилхолінестерази (*BCHE*). Підвищена чутливість до сукцинілхоліну спостерігається тільки у гомозигот («повільних метаболізаторів»). Поширеність гомозигот серед європейських країн становить 1:3000; частота гетерозигот и гомозигот разом - 1:2500.

Фенотипування бутирилхолінестерази для визначення її зниженої активності реалізується за допомогою, так званого дибукаїнового тесту, що засновано на пригніченні активності бутирилхолінестерази дибукаїном в стандартних умовах. Результат тесту представляється у вигляді «дibuкаїнового числа», яке є ступенем пригнічення ферменту, виражене у відсотках: у гомозигот з нормальною активністю бутирилхолінестерази дибукаїнове число дорівнює 80%; у «помірних метаболізаторів» – 60%, у «повільних метаболізаторів» - 20%. Впровадження генотипування бутирилхолінестерази в клінічну практику дозволить більш точно виявляти осіб з підвищеною чутливістю і забезпечить

високу безпеку застосування сукцинілхоліну. FDA рекомендує уникати використання сукцинілхоліну у «повільних метаболізаторів» або ввести спочатку тестову дозу для оцінки чутливості до сукцинілхоліну.

Аналогічна закономірність показана для іншого міорелаксанта **мівакуріума**. У «помірних» і «повільних метаболізаторів» (*BCHE*) спостерігається вища концентрація мівакуріума і вищий ризик побічних ефектів (тривала нейромязова блокада), тому мівакуріум не слід використовувати у «повільних метаболізаторів».

Антагоніти мівакуріума – антихолінестеразні засоби такі, як галантамін і донепезил – метаболізуються в печінці ферментом *CYP2D6*. Наявність генотипу «повільних метаболізаторів» і «надшвидких метаболізаторів» (*CYP2D6*) може супроводжуватись зміною концентрації препарату в крові і потребувати індивідуального підбору дози.

Порфірія – порушення, що пов'язане з порушенням синтезу порфірину, який є складовою частиною гему гемоглобіну. Це порушення пов'язане з надлишковим вмістом у клітинах печінки такого ферменту, як синтетаза амінолевуленової кислоти. Захворювання проявляється приступами кишкової коліки, поліневритами, паралічами м'язів, психічними розладами, епілептичними нападами та ін. Загострення захворювання провокується *барбітуратами*, а також *сульфаніламідними препаратами*, *естрогенами* (у тому числі тими, які містяться у протизаплідних засобах), *блокаторами кальцієвих каналів*, *диклофенаком*, *АПФ інгібіторами*, *трициклічними антидепресантами* та деякими *транквілізаторами*. Ці препарати підсилюють утворення α -амінолевуленової кислоти. Імовірність застосування барбітуратів та транквілізаторів у випадку хворих порфіріями досить висока, тому що у цих людей досить часто спостерігаються психічні розлади та епілептичні напади.