

Поліморфізм генів, що впливає на дію протимікробних та протипухлинних препаратів

Поліморфізм генів другої фази біотрансформації – кон'югації, наприклад **N-ацетилтрансферази** визначає активність відповідних реакцій в печінці. Ариламін-N-ацетилтрансферази (NATs) є унікальною групою ферментів, що відіграють важливу роль у детоксикації лікарських засобів (ізоніазид, сульфаніламід, тощо) і активації канцерогенів. У людини присутні два ізоферменти (NAT1 і NAT2), що кодуються поліморфними генами. Значні варіації щодо ацетилювання ліків пов'язані з поліморфізмом гена *NAT2*. Фермент NAT2 синтезується, головним чином, в печінці, але визначається в незначних кількостях в інших тканинах: в шкірі, легенях, нирках. Поліморфізм гена *NAT2* визначає швидкий, помірний і повільний типи ацетилювання. З одного боку, генотип повільного *NAT2* ацетилятора може бути важливою детермінантою розвитку та клінічного перебігу низки захворювань (цукрового діабету, раку сечового міхура тощо). З іншого боку, поліморфізм *NAT2* має значення для швидкості інактивації і відповідно концентрації різних лікарських препаратів, включаючи ізоніазид, ко-тримоксазол, новокаїнамід тощо.

Ще наприкінці 1960-х років було встановлено, що концентрація ізоніазиду в крові після введення однакової дози у великій мірі залежить від швидкості його ацетилювання в печінці, в залежності від якої хворих розділяли на «швидких», «помірних» і «повільних ацетиляторів». Для визначення фенотипу хворому вводили стандартну дозу сульфаніламідного препарату і визначали кількість ацетилюваного похідного сульфаніламід у сечі через певний проміжок часу. На сьогодні довідник лікарських засобів України «Компендіум» інформує, що пацієнтів поділяють на «повільних» і «швидких» інактиваторів (ацетиляторів) за кількістю виділеного із сечею активного ізоніазиду відносно прийнятої дози. До першої категорії відносять пацієнтів, у яких із сечею виділяється до 10% ізоніазиду на добу, до другої — понад 10% на добу. При цьому, при цьому період напіввиведення ізоніазиду в плазмі крові при швидкому ацетилюванні складає 0,5–1,6 год., при повільному - 2–4 год (<https://compendium.com.ua/dec/268200/76958/>).

На початку 2000-х років добова доза ізоніазиду становила 5-15 мг/кг ваги на добу (600-900 мг в середньому), що дозволяло ігнорувати генотип ацетилювання, оскільки така доза забезпечувала досягнення терапевтичної концентрації ізоніазиду незалежно від генотипу *NAT2*. Але після запровадження в 2006 р. DOTS-стратегії лікування дозу ізоніазиду скоротили до 4-6 мг/кг на добу (300-400 мг в середньому). Динаміка концентрації ізоніазиду протягом доби свідчить про істотні відмінності у досягненні терапевтичної концентрації ізоніазиду згідно генотипу *NAT2*, що свідчить про важливість поліморфізму

NAT2 для збереження терапевтичної концентрації ізоніазиду в крові під час лікування ТБ. Наприклад, у «швидких ацетиляторів» концентрація ізоніазиду зберігається вище рекомендованої мінімальної терапевтичної концентрації до 13 год після введення препарату, у «повільних ацетиляторів» – до 18 год після введення стандартної дози. Дослідження, проведені в Одеській області в 2014 році показали, що «швидкі ацетилятори» згідно генотипу *NAT-2*5, *6* становлять 46% населення, серед хворих на туберкульоз – 38%.

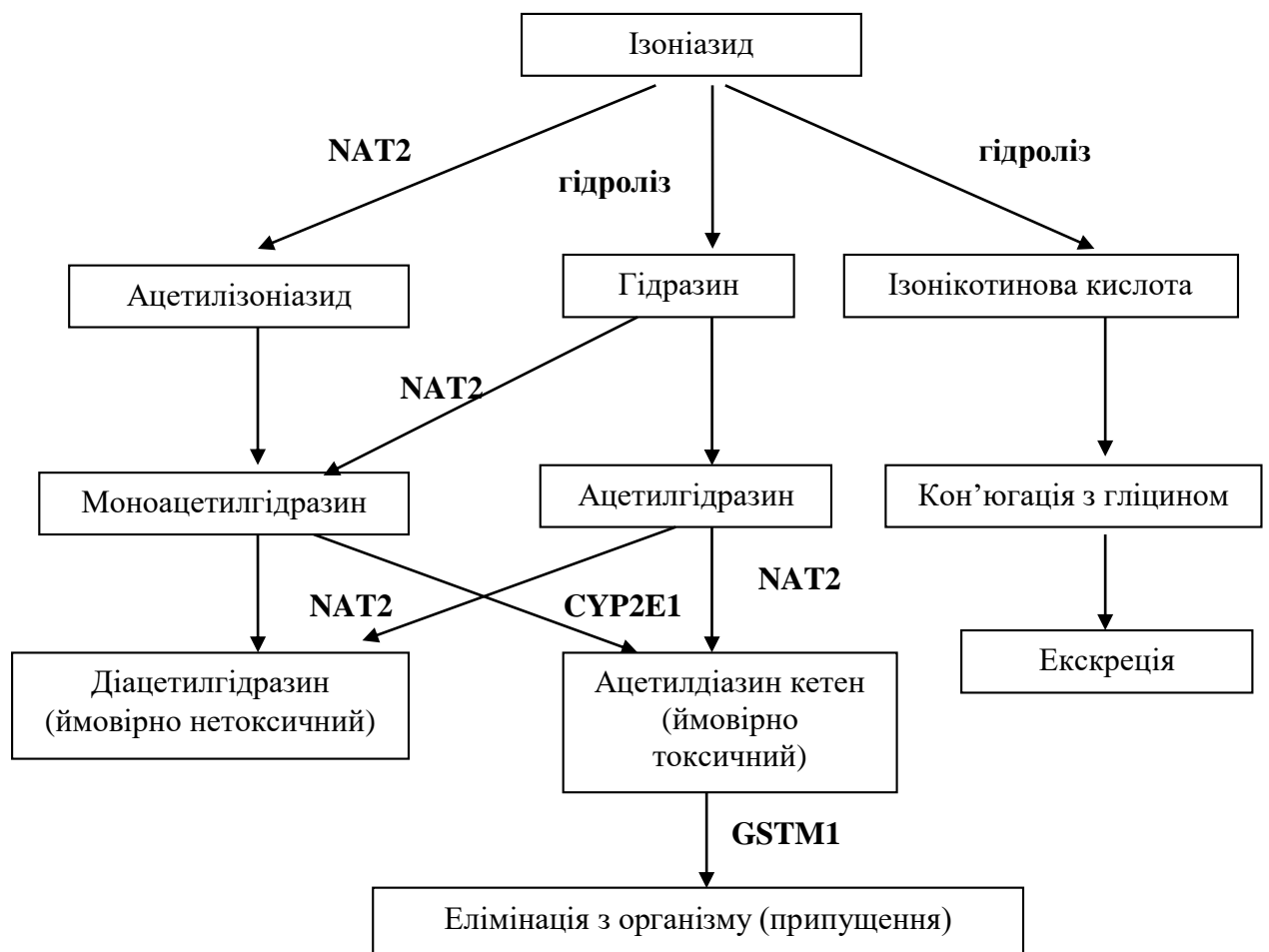


Рис. 1. Гіпотетичний метаболічний цикл ізоніазиду (згідно Geetha Ramachandran, Soumya Swaminathan, 2012).

Водночас у «повільних» ацетиляторів спостерігається збільшення ризику розвитку гепатотоксичності (зростання вмісту білірубину, активності маркерів цитоліз – аланінамінотрансферази і аспартатамінотрансферази, тощо). Для розуміння залежності токсичності ізоніазиду в залежності від генотипу/фенотипу ацетилювання необхідно звернутись до схема біотрансформації ізоніазиду (рис. 1).

Цитохром P-450E1 (ген *CYP2E1*) приймає участь в ушкодженні клітин шляхом утворення реактивних продуктів окиснення і бере участь у метаболізмі ацетону, бензолу,

бензопірену, тетрахлористого вуглецю та інших сполук. В результаті утворюються перекис водню і вільнорадикальні пероксид і гідроксил, що викликає пошкодження органів і, перш за все, печінки. Зміна кількості або активності ферменту призводить до зміни ризику пошкодження організму. Фермент бере участь також у виведенні з організму N-нітрозамінів тютюнового диму – канцерогенів, які також викликають рак грудей.

Ізоніазид і його метаболіти можуть збільшувати активність CYP2E1 у «швидких метаболізаторів». З іншого боку, у хворих з генотипом «помірних» і «повільних» метаболізаторів ізоніазид може пригнічувати активність CYP2E1. Згідно рис. 1 CYP2E1 приймає участь в утворенні токсичного метаболіту ізоніазиду, а також ймовірно інших гепатотоксинів. Тому наявність генотипу *CYP2E1*DD* («швидкі метаболізатори») асоціюється у хворих на туберкульоз з більш високим ризиком розвитком гепатотоксичності, ніж при наявності варіантних генотипів - **CD* («помірних метаболізаторів»), **CC* («повільних метаболізаторів»). Дослідження, проведені в Одеській області в 2014 році показали, що «швидкі метаболізатори» згідно генотипу *CYP2E1* становлять 82% населення, серед хворих на туберкульоз – 89%.

Глутатіон-S-трансферази (GST) є групою ферментів, що приймають участь в детоксикації канцерогенів, токсичних речовин та лікарських засобів. Глутатіон-S-трансферази забезпечує кон'югацію глутатіону з субстратом. Це сприяє виведенню ксенобіотику з організму. Загалом ферменти GST кодуються щонайменше п'ятьма різними ділянками ДНК, з числа яких *GSTM1* і *GSTT1* по'язані з гепатотоксичністю. Дослідження, проведені в Одеській області в 2014 році показали, що «швидкі метаболізатори» згідно генотипу *GSTM1* і *GSTT1* становлять 50% і 81% населення відповідно (Остапчук К.В. та ін., 2015). Ферменти GST відіграють важливу роль у метаболізмі ізоніазиду. Глутатіон зв'язує вільні радикали внутрішньоклітинно шляхом кон'югації з токсичними метаболітами ізоніазиду. Зниження активності GST за умов генотипу *del GSTM1*, *del GSTT1* («повільні метаболізатори») може збільшувати ризик ураження печінки, в тому числі розвитку хронічного гепатиту С. Встановлено негативний вплив генотипу *del GSTM1*, *del GSTT1* («повільні метаболізатори») у хворих на туберкульоз на процеси детоксикації і накопичення метаболітів в організмі, що спричиняє розвиток токсичних і алергічних реакцій. У хворих на легеневий туберкульоз генотипи *del GSTM1*, *del GSTT1* («повільні метаболізатори») асоціюються з розладами екскреторної функції нирок під впливом протитуберкульозних препаратів. У 100% хворих з делецією гена *GSTT1* порушення екскреторної функції нирок фіксується на догоспітальному етапі лікування (Бажора Ю.І. та ін., 2011).

Магнію супероксид дисмутаза. Відомо, що продукти перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) мають гепатотоксичну дію. Фермент магнію супероксид дисмутаза знижує в мітохондріях рівень продуктів ПОЛ. Поява мутаної алелі С гена магнію супероксид дисмутаза (*SOD*) відрізняються вищим ризиком гепатотоксичності застосування протитуберкульозних засобів. Ймовірно це пов'язано з появою амінокислоти валіну, який збільшує утворення токсичного перекисного водню, що в свою чергу призводить до гепатотоксичності.

Рифампіцин, який є важливим протитуберкульозним препаратом першого ряду, є субстратом **пептидів, що транспортують органічний аніон** (organic anion transporter peptides, OATP) та Р-глікопротеїну. Транспортні пептиди органічного аніону відіграють важливу роль у транспорті та розміщенні лікарських речовин в організмі людини. Відомо, що генотип пептидів, що транспортують органічний аніон, *SLCO1B1 463CA* характеризується нижчим вмістом рифампіцину в крові, ніж при генотипі *SLCO1B1 463CC*. Пацієнти з генотипом помірної і повільної активності *SLCO1B1 rs4149032* відрізняються зниженою біодоступністю рифампіцину на 20% і 28% відносно індивідів з генотипом високої активності. Тому за наявності генотипу помірної і повільної активності *SLCO1B1* необхідно збільшити дозу рифампіцину.

Сульфаніламідні препарати (**ко-тримоксазол, сульфасалазин**) метаболізуються в печінці за участю ферменту (*NAT2*). У носіїв генотипу «повільних метаболізаторів» ймовірно зростання концентрації препаратів і відповідно збільшення їх токсичності.

Антиретровірусний препарат – **абакавір** – при наявності алелю *HLA-B*57:01* збільшується ризик виникнення алергічних реакцій, тому в такому випадку абакавір не слід використовувати. Введення іншого антиретровірусного препарату – ефавірензу у «повільних метаболізаторів» супроводжується підвищенням концентрації в крові і зростанням ризику побічних ефектів (подовження QT інтервалу).

Фермент **тіопурин S-метилтрансфераза (ТРМТ)** каталізує реакцію S-метилування. Це основний шлях метаболізму ефективність цитостатиків (меркаптопурину, азатіопурину і тіогуаніну). Хоча низька ефективність ТРМТ успадковується по аутосомно-рецесивному типу, підвищена чутливість до тіопуринам відзначається не тільки у гомозигот («повільні метаболізатори»), але і у гетерозигот («помірні метаболізатори»). Відомо 8 різних алелів, що кодують фермент з низькою активністю, що призводить до порушення метаболізму протипухлинних засобів. За наявності таких алелів необхідно знизити стандартну дозу цитостатика в 2-4 рази, оскільки

значно зростає токсичність (імуносупресія). Поширеність гомозигот за всіма алельними варіантами гену *TPMT* серед мешканців Європи і Африки складає 4-5%. Безпечні дози меркаптопурину для пацієнтів гомозигот за мутантним алелем в 10-15 раз нижче середньотерапевтичних доз, серед гетерозигот – в 2-4 рази. Для забезпечення безпеки хіміотерапії меркаптопурином (гострий лімфобластний лейкоз, лімфоми) необхідно проводити фенотипування (активність *TPMT* в еритроцитах) або генотипування щодо мутантних варіантів гену *TPMT*. В клініках Європи і США одна з цих процедур типування є обов'язковим перед початком лікування. Згідно рекомендацій FDA при наявності генотипу «повільних метаболізаторів» (*TPMT* і/або *NUDT15* ген) необхідно замінити азатіоприн іншим препаратом; при наявності «помірних метаболізаторів» необхідно знизити дозу препарату. При використанні **меркаптопурину** або **тіогуаніну** і наявності генотипу «повільних метаболізаторів» (*TPMT* і/або *NUDT15* ген) необхідно знизити дозу препарату, оскільки хворі можуть перенести лише 10% від звичайної дози або менше; у «помірних метаболізаторів» - необхідно значно знизити дозу відповідно до переносимості.

Дигідропіримідин дегідрогеназа (ДПДГ, DPYD). Фізіологічна функція ферменту ДПДГ – відновлення урацилу і тимідину. Крім того, ДПДГ є основним ферментом, який метаболізує фторурацил. Фторурацил широко застосовується у складі комбінованої хіміотерапії раку молочної залози, яєчників, стравохода, шлунка, толстої і прямої кишки, печінки, шийки матки, сечового міхура, передміхурової залози, пухлин голови, шії, слинних залоз, наднирників, підшлункової залози. З середини 80-х років з'явилися повідомлення про важкі ускладнення, які виникають при застосуванні фторурацилу при низькій активності ДПДГ. Низька активність ДПДГ успадковується за аутосомно-рецесивному типу (тобто, і у «повільних», і у «помірних метаболізаторів»). У пацієнтів з низькою активністю ДПДГ відзначається довший період напіввиведення фторурацила - до 160 хв, при нормі - 8-22 хв. Існує чітка закономірність: чим нижча активність ДПДГ, тим важчі побічні ефекти (нейротоксичність, кардіотоксичність) фторурацилу і навіть фатальні наслідки. Генетичні дослідження дозволили виявити низку мутацій гену *DPYD*, який кодує даний білок, що відповідають за знижену активність цього ферменту і за підвищену чутливість до фторурацилу. Тому на сьогодні рекомендується впровадити генотипування *DPYD* в генетичну практику і при виявленні генотипу «помірних/повільних метаболізаторів» ймовірно краще замінити препарат на інший.

УДФ-глюкуронілтрансфераза (UGT). Глюкуронірування є найбільш важливою реакцією II фази метаболізму ліків. До лікарських засобів приєднується УДФ за рахунок каталізу до допомогою ферментів УДФ-глюкуронілтрансфераз, що включають дві родини і понад 20 ізоферментів. Вони каталізують велику кількість ліків (морфін, хлорамфенікол,

парацетамол тощо), їх метаболітів, гормонів, канцерогенів. Фізіологічною функцією UGT є глюкуронірування ендогенних сполук (наприклад, білірубину). Глюкуронірування зазнають лікарські засоби з наступних груп: феноли (пропофол, парацетамол); алкоголі (хлорамфенікол, кодеїн, оксазепам); аліфатичні аміни (ламотриджин, амітриптилін); карбонові кислоти (фенілбутазон тощо); карбоксильні кислоти (напроксен, кетопрофен). Спадкове порушення глюкуронірування білірубину спостерігається при синдромі Жильбера. Мутації в гені *UGT1* призводять до синтезу UGT з активністю на 25-30% меншій порівняно з нормою, тому у хворих з синдромом Жильбера спостерігається зниження кліренсу толбутаміду, парацетамолу, рифампіцину. Інші генетичні поліморфізми генів, що кодують різні ізоформи UGT, впливають на фармакокінетику і фармакодинаміку лоразепаму, морфіну, карведилолу та інших засобів. Дослідження поліморфізму гену *UGT1A1* дозволено в США для корекції терапії іринотеканом.

При введенні протипухлинного препарату **іринотекана** у хворих з генотипом *UGT1A1*28/*28* («повільні метаболізатори») спостерігається збільшення концентрації активних метаболітів в крові і зростання ризику побічних ефектів в наслідок глибокої нейтропенії. В такому випадку розглядається питання про зменшення початкової дози з наступним поступовим збільшенням згідно індивідуальної переносимості.

Введення імуносупресанту такролімусу у «помірних» і «швидких метаболізаторів» згідно генотипу *CYP3A5* призводить до зниження концентрації препарату в крові та зниження ефективності препарату. Тому рекомендується вимірювання концентрації в крові і відповідна корекція дози препарату.

Протипухлинний і антиестрогенний препарат тамоксифен метаболізується за участю ферменту *CYP2D6*. При наявності генотипу «помірних» або «повільних метаболізаторів» спостерігається зниження коцентрації активного метаболіту в крові, однак клінічне значення цього явища залишається незрозумілим.