С.Д.АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ

КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д. АСФЕНДИЯРОВА

КАФЕДРА: КЛИНИКАЛЫҚ ФАРМАКОЛОГИЯ

Тақырыбы: Фармакогенетика.Фармакогенетикадағы дәрілік заттың генетикалық факторға қатысы.

Дайындаған:Смадияр А.М.
Нахаева Ұ.П.
6 курс
Интерн акушерство және гинекология
Тексерген:.

Алматы 2018 ж.

Жоспары:

I.Кіріспе

II.Негізгі бөлім:

- Фармакогенетика түсінігі. Фармакогенетика нені зерттейді.

Дәрі – дәрмектердің адам ағзасына әсері.

- Дәрі- дәрмекті бір тазартып алыңыз.

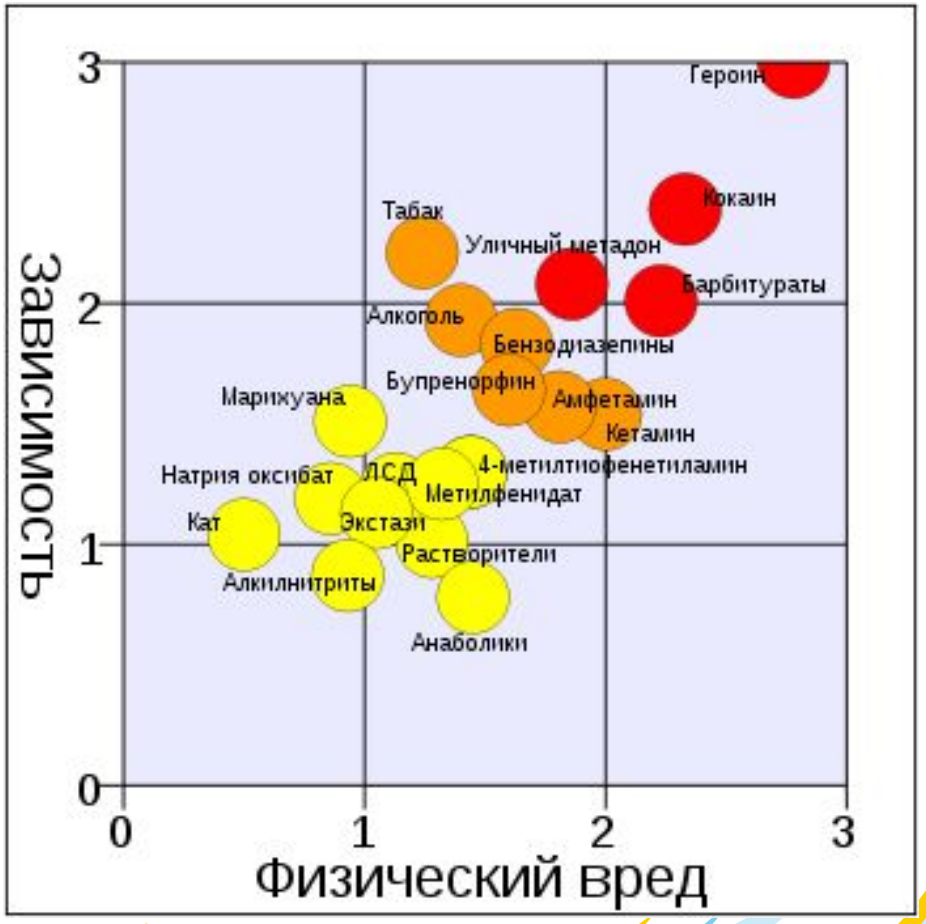
III. Қорытынды

IV. Қолданылған әдебиеттер.

Фармагогенетика

Фармакогенетика- адам ағзасының дәрі-дәрмектерге фармакологиялық реакция түрінде
жауап қайтаруындағы генетикалық факторлардың рөлін зерттейтін ғылым саласы «Фармакогенетика» терминін алғаш рет ғылымға 1959 ж. Фогель енгізген. Дәлірек айтқанда фармакогенетика жеке адамдардың немесе популяциядағы адамдардың жеке топтарының арасындағы дәрі – дәрмектерге түрліше фармокологиялық жауап қайтарудың тұқым қуалайтын айырмашылықтарын зерттейді. Клиникалық медицинаның негізі болатын принциптердің бірі - әр ауру адамның жеке өзіне дәрілердің түрін нақты мөлшерде белгілеу болғандықтан, ол дәрілердің ағзадағы әрекеті мен оған қайтарылатын жауап та түрліше сипатта көрінеді. Осы себепті фармакогенетика ғылымының қалыптасуы мен дамуы заңды құбылыс болып табылады.

Ауру адмдардың қабылдаған дәрілері жағымды әсер етуге дейін ағзада күрделі алмасу процестеріне ұшырайды. Бұл процестер фармакодинамика немесе дәрілердің фармакокинетикасы деп аталып дәрілердің биотрансформациясымен сипатталады. Дәрілер қанға сіңіріліп бүкіл денеге таралады (мүше, жасуша, органелдерге дейін), күрделі метаболизмдік әрекеттерден соң түзілген ыдырау өнімдері сыртқа шығарылады. Осы процестердің әр кезеңі қатаң генетикалық бақылауда болады. Сондықтан теория жағынан алып қарағанда, жоғарыда аталған гендердің кез- келгенінің полиморфизмі дәрілердің фармакогенетикасына түрліше әсер етуі мүмкін. Сонымен қатар дәрілік препараттардың фармакогенетикасына генетикалық емес факторлар да әсер етеді



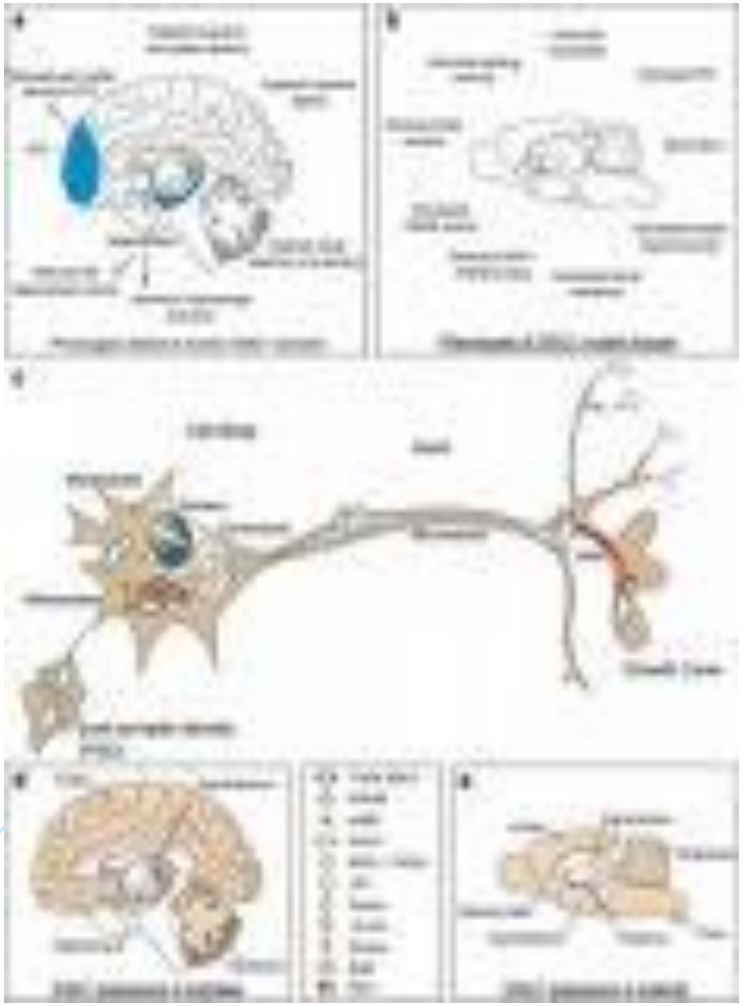
Адам ағзасының дәрілерге жағымсыз реакциялармен жауап қайтаруының 20- 95%- ның себебі генетикалық факторлар екені толық дәлелденді. Сондай- ақ популяциядағы адамдардың дәрі – дәрмектерге түрліше реакция түрінде жауап қайтаруының бірден- бір себебі генетикалық полиморфизм деп тұжырымдалды. Жеке адамдардың немесе шағын адамдар тобының дәрі – дәрмектерге сезімталдығы түрліше болуына байланысты популяцияларды кіші-гірім субпопуляцияларға бөліп қарауға болады: дәрілік препа-раттардың емдік әсері нәтижелі, жағымды көрінген, орташа және әлсіз ғана әсері байқалған субпопуляциялар.

Дәрілерлді қабылдауға ағза реакциясының генетикалық бақылануы:

1) біржұп гендер арқылы (моногендік) бақылануы мүмкін;

2) көптеген гендер арқылы (мультифакторлық) бақылануы мүмкін.

Қазіргі уқытта дәрілік 5 препараттың метаболизмінің моногендік бақылануы зерттеліп толық анықталды. Олардың алғашқысы ретінде туберкулез ауруына қарсы қолданылатын изониазидтің метаболизмі болды. Зерттеу нәтижесі дені сау және ауру адамдардың ағзасында изониазидтің метаболизмдік ерекшелігіне сай жылдам және баяу активсіздену жүретін адамдар немесе жылдам және баяу инактиваторлар деп екі топты бөліп көрсетті. Изониазидтің активсізденуі жылдам жүретін адамдарда бұл препаратты қабылдаудан кейін оның қандағы концентрациясы тез жоғарылап, тез арада қайтадан азаяды; ал активсіздену баяу жүретіндерде препараттың мөлшері қанда едәуір ұзақ уақыт жоғары деңгейде сақталады.



Дәрілік препараттар метаболизмінің кинетикасын (ағзада қозғалып, таралуын) былай көрсетуге болады:

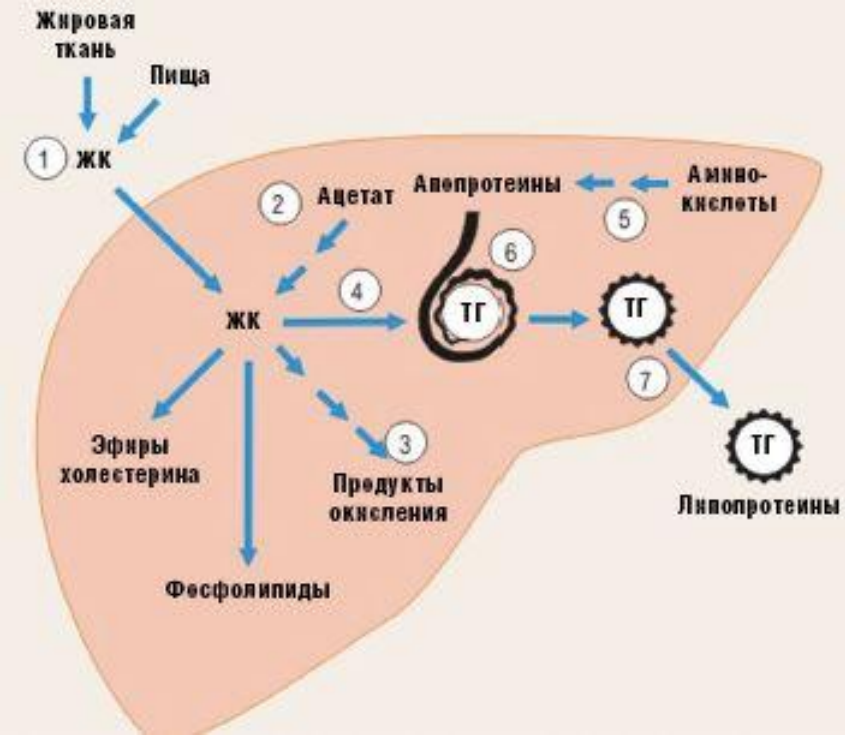
1) қалыпты таралудың қисық сызығы арқылы;

2) бірін- бірі қайта жаппайтын немесе шамалы қайта жабылатын жекеленген қисық сызықтар арқылы.

Мұндағы 1- жолы зерттелетін дәрілік препарат метаболизмінің моногендік бақылануы көрсетілсе, 2- жолы – полигендік бақылану көрсетіледі. Шын мәнісінде, көпшілік дәрілік препараттардың метаболизмі бір емес, көптеген гендермен бақыланады. Дәрілердің ағзадағы метаболизмі екі кезеңде жүреді:

1) цитохром Р- 450 – тәуелді монооксигеназалардың көмегімен дәрілердің тот ығуы;

2) көптеген ферменттердің, санның ішінде глутатион – S – трансферазаның N- ацетилтрансферазаның, УДФ – глюкуронизилтрансферазаның т.б. көмегімен бірінші кезеінің соңында түзілген өнімдердің сульфатилденуі, ацетилденуі немесе глюкоронилденуі.



Фармакогенетиканың бұдан арғы дамуы дәрілік препараттардың метаболизмдік кезеңдерін толық бақылайтын барлық гендердің полиморфизмін зерттеумен байланысты. Дәрілік заттардың метаболизмін бақылайтын көптеген гендердің ішінде жеке популяцияішілік фармакологиялық айырмашылықтардың қалыптасуына себеп болатын гендердің негізгілері мыналар:

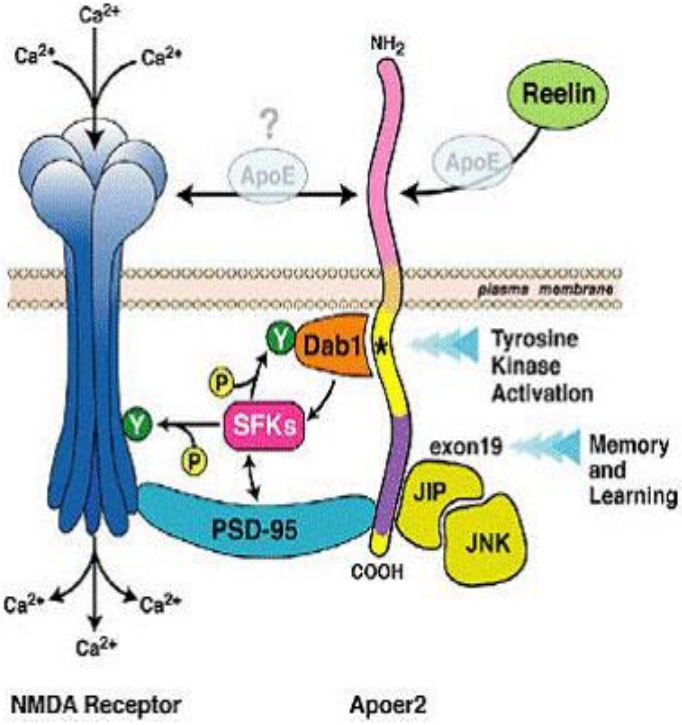
1. Цитохром Р-450 (3А4, 2Д6, 2Е1, 1А2, 2СД) – дің изоферменттерінің гендері. Олар дәрілердің биотранс-фармациясының бірінші кезеңіне қатынасады.

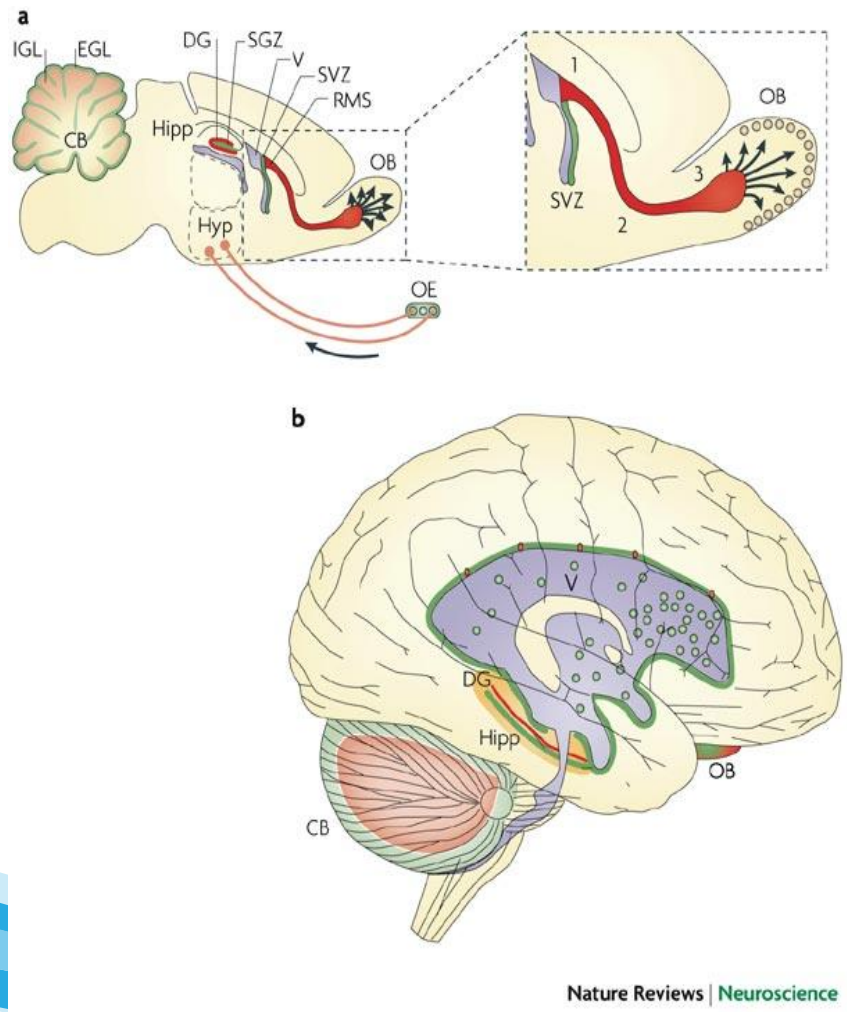
2. Бауырдың микросомалдық және микросомалдық емес ферменттерінің (циклооксигеназалар, Г- 6- ФДГ т.б.) гендері.

3. Дәрілік препараттардың рецепторлары және басқа рецеп-торлардың гендері.

Медициналық әдебиеттерде дәрілік препараттарды қабылдау кезінде түрлі патологиялық реакциялар көрінетін бірқатар тұқым қуалайтын ауруларына сипаттама берілген. Солардың бірі- порфирия, гемоглобиннің ыдырау өнімдерінің (порфириндердің) алмасуы бұзылған аутосомалық – доминантты тип бойынша тұқым қуалайтын ауру. Порфирия – синтетаза аминолевулендік қышқылдың (АЛҚ) активтілігінің жоғарылауына байланысты АЛҚ өнімдерінің және парфобилиногеннің бауырда немесе сүйек майында мол жинақталуымен ерекшеленеді. Бұл аурудың ең жиі кездесетін түрі терінің кеш байқалатын порфириясы, ол эпидермоидты- буллездік патологиямен сипатталады. Порфириямен науқас адам АЛҚ синтетазаның активтілігін жоғарылататын дәрілік препараттарды: барбитураттарды, сульфаниламиттерді, эстрагендерді, гризеафульвинді, кейбір анксиолитиктерді, сіңір тартылуға немесе тырысуға қарсы дәрілерді қабылдаса, аурудың белгісі.

Тұқым қуалайтын метгемоглобилинимия ауруы гомозиготалы адамдарда метгемоглобилинредуктазаның активтілігінің төмендеуіне байланысты қалыптасады. Мұның нәтижесінде метгемоглобиннің бастапқы қалпына келу процесі бұзылып, оның қандағы мөлшері 30-40% дейін жоғарылайды. Кейбір дәрілерді қабылдау метгемоглабиннің одан әрі жоғарылатып, ағзаға токсикалық әсер ететіндей жағдайға келтіреді. Тұқым қуалайтын сары аурудың түрлері (созылмалы жанұялық сары ауру, туа біткен гемолитикалық сары ауру, жанұялық сфероцитоз, сфероцитарлық анемия) туа біткен мембранапатиялардың есебінен қалыптасып, аутосомалық доминантты белгі ретінде тұқым қуалайды. Сары аурудың тұқым қуалайтын формалары кезінде картизон, хлормецитин сияқты дәрілік препараттар биотрансфармацияның бұзылуына байланысты глюкурониттерге айналамай ағзада жинақталады.





Қазіргі кезде фармакогенетика өзінің дамуының бастапқы кезеіңінде тұр деуге болады. «Адам геномы» жобасын жүзеге асыру барысында алынған мәліметтерге қарағанда, тіпті бергі 10 жылдықтарда дәрі дәрмектерді белгілеу ауру адамның геномдық талдау нәтижесіне сәйкес жүргізілмек. Анығырақ айтқанда, дәрілік препараттардың әсер ететін нысаналары жеке мүшелер, мүшелер жүйесі немесе жасушалар емес, сол патологияның қалыптасып дамуына жауапты нақты ген болуы тиіс деген ой туындайды.

Фармакологиялық жауапқа әсер ететін науқастың генетикалық ерекшеліктері.

- Сіңірілуі
- Таралуы
- Биотрансформациясы
- Шығарылуы

- ДЗ "нысанасы"
- Аурулардың патогенді жолдары

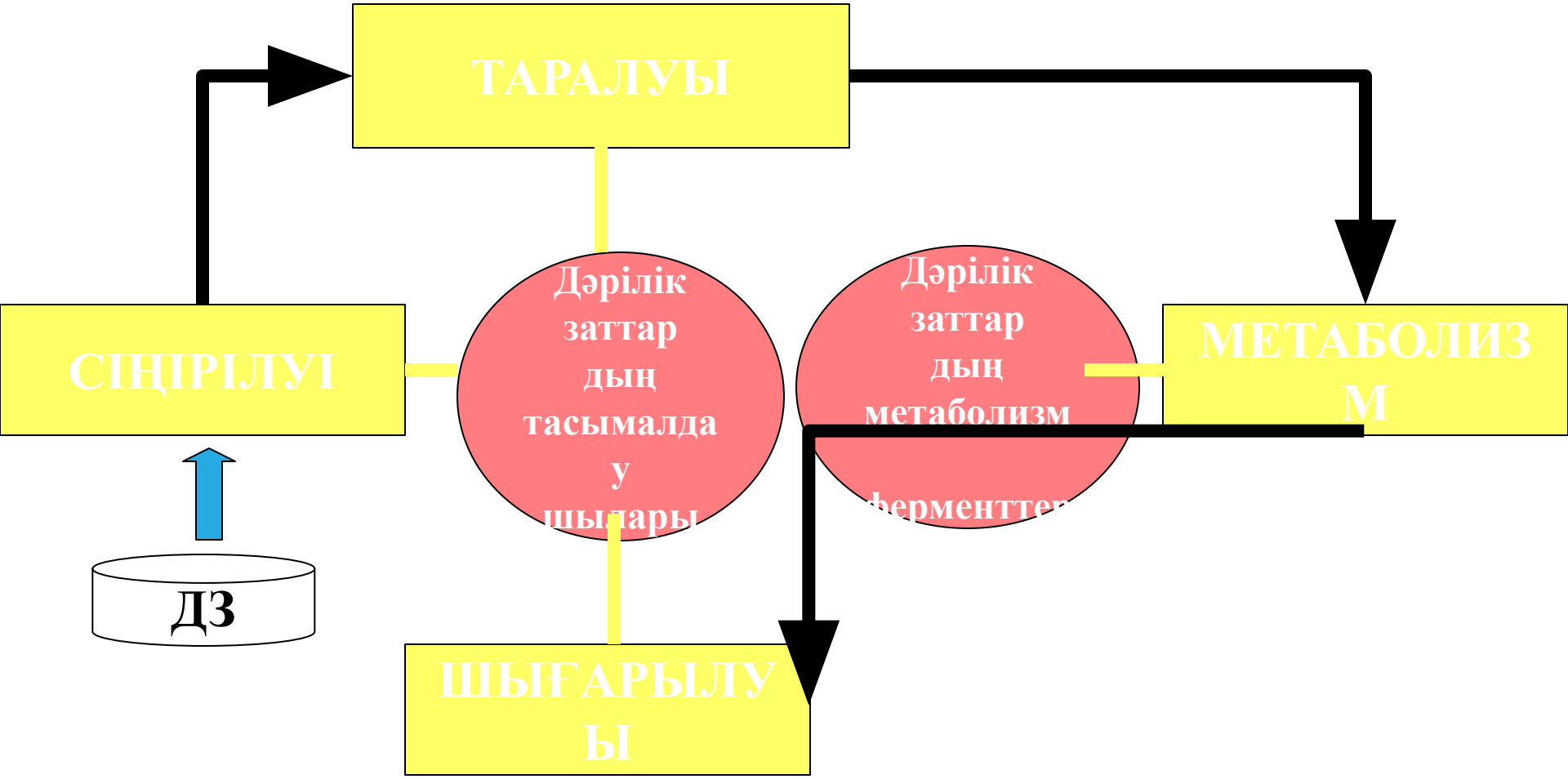
Фармакокинетика + Фармакодинамика → ДЗ-ға жауап

- ДЗ биотрансформация-сының ферменттері
- ДЗ тасымалдаушылары

- Рецепторлар
- Ферменттер
- Ионды каналдар
- Липопротеидтер
- Қан ұю факторлары
- Жасушалық циклдардың ақуыздары
- "Ескертуші" ақуыздар

Roots I, 2003

Фармакокинетикалық өзара әсерлесудің негізгі сипаты



Кукес В.Г. 2003

Фармакогенетиканың клиникалық маңызы

- Адамның генетикалық ерекшеліктерін анықтай отырып, оған жеке ДЗ-ты таңдауға және мөлшерлеу режимін анықтауға , яғни фармакотерапияның әсері мен қауіпсіздігін жоғарлатуға және экономиқалық тиімділігін дәлелдеуге. бағытталады

- Генетикалық ерекшеліктерді анықтау ДЗ КИ үшін науқастарды таңдауға көмектеседі , КИ науқастардың қауіпсіздігін жоғарлатады және «тиімді » нәтиже алуымызға көмектеседі.

В. Маковский «На приеме у врача»

ДЗ әсерлі және қауіпсіз болады

ДЗ әсерсіз болады немесе ЖДӘ тудырады

Фармакогенетикалық зерттеу

ДЗ ҚОЛДАНУ

ДЗ ДОЗАСЫН ТӨМЕНДЕТУ НЕМЕСЕ ҚОЛДАНБАУ

ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ЖАУАПТЫҢ ӨЗГЕРІСТЕРІН АНЫҚТАЙТЫН ТҰҚЫМ ҚУАЛАУШЫЛЫҚТЫҢ МУТАНТТЫҚ ТИПТЕРІ, АЛЛЕЛДЕР.

- Аутосомды-рецессивті типі
- Аутосомды-доминанты типі
- Жыныстық сәйкестіктер

ДЗ МЕТАБОЛИЗМ ЖЫЛДАМДЫҒЫНЫҢ ТӘУЕЛДІЛІГІНЕ БАЙЛАНЫСТЫ ТҰРҒЫНДАР ПАПУЛЯЦИЯСЫН МЫНАДАЙ ТОПТАРҒА БӨЛЕДІ:

“Кең таралған" (активті) метаболизаторлар (extensive metabolism)

«Баяу" метаболизаторлар (poor metabolism)

" «Жылдам" метаболизаторлар (ultraextensive metabolism)

ГЕННІҢ ЕКІ ЕСЕЛЕНУІ CYP2D6 БОЙЫНША ЖЫЛДАМ МЕТАБОЛИЗМ АРҚЫЛЫ БАЙЛАНЫСҚАН.

«Жылдам метаболиздеушілерде» CYP2D6 бойынша осы изофферменттің орташа мөлшердегі субстратын қолданған кезде өткізген фармакотерапияның тиімділігінің төмендегенін көрсетеді.

КЛИНИКАЛЫҚ ТӘЖІРИБЕГЕ ЕНГІЗУ ҮШІН ФАРМАКОГЕНЕТИКАЛЫҚ СЫНАҚТАРҒА ҚОЙЫЛАТЫН ТАЛАПТАР

Анықталған аллельдің сол немесе басқа геннің арасында және жағымсыз фармакологиялық жауаптың (ЖДӘ туындауы және жеткілісіз әсерлілік) айқын ассоциацияның болуы.

Табылған (минорлы) аллель популяцияда 1%-тен төмен емес жиілікте болуы керек.

Фармакогенетикалық сынама жоғары сезімталдылық, арнайылылық, оң (PPV) және теріс (NPV) жауабының пайдалылық көрсеткіші.

Фармакогенетикалық сынама жауаптарын қолдана отырып ДЗ алгоритмі жақсы құрылуы керек : ДЗ таңдау, оның мөлшерлеу режимі, науқасқа «нақты » түсіндіру әдісі және т.б.

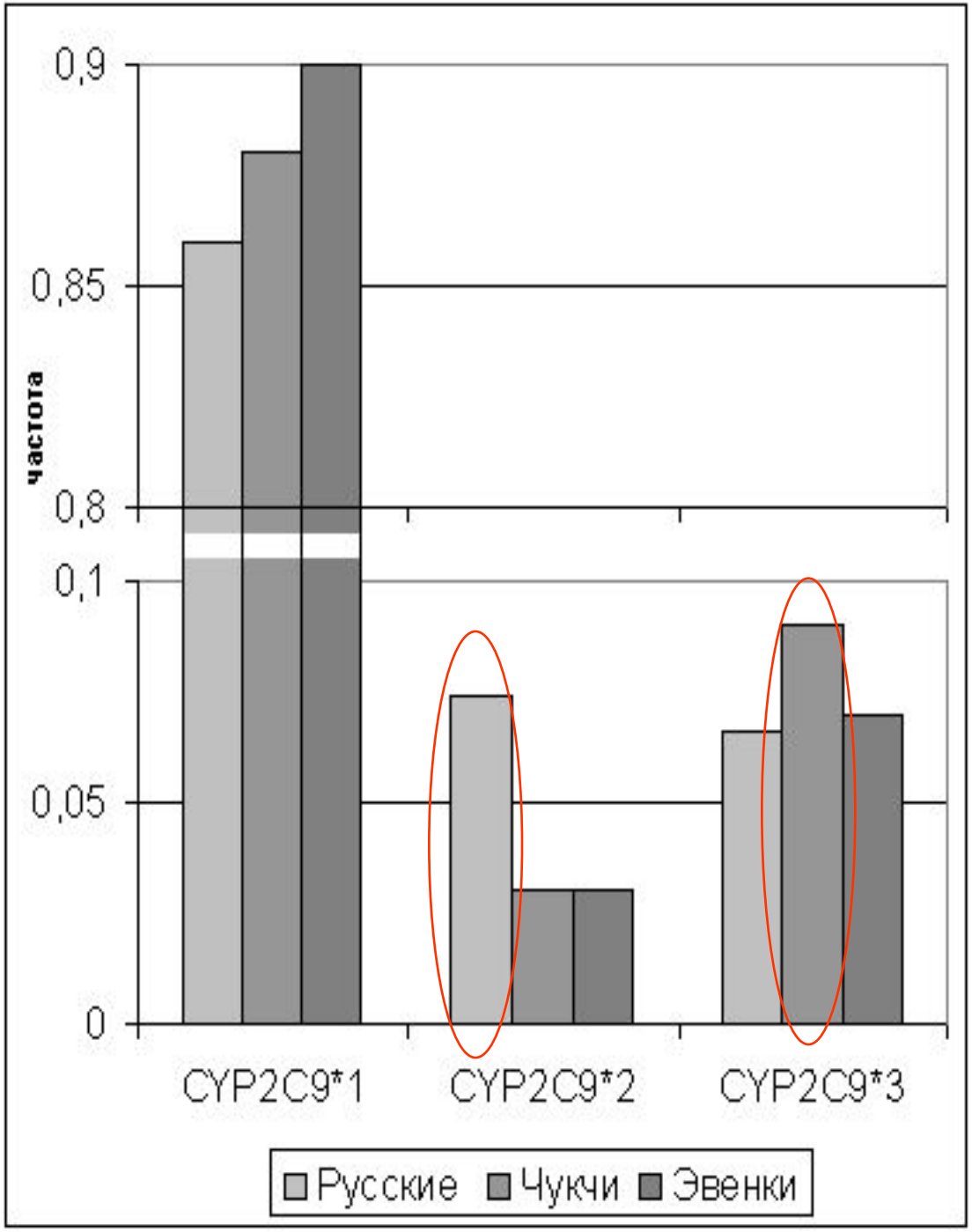
ДЗ-ды қолданудың артықшылығын фармакогенетикалық тесттердің жауаптарын қолдана отырып, дәстүрлі көзқараспен сылыстырғанда дәлелдену керек: пайдалылықтың жоғарлауы, фармакотерапияның қауіпсіздігі, және де экономикалық пайдалы.

WHO, 2005

«Баяу» CYP2D9 генінің аллельді вариантының таралуы.

CYP2C9* 2 C430T		CYP2C9* 3 A1075C
11,3%		8,3%
10,0%		7,9%
2,9%		0,8%
0,0%		2,1%

Чукотский АҚ-ның *CYP2C9* генінің аллельдік вариантарының жиілігі.



Анадырь қ.,қыркүйек 2005

Кукес В.Г., Сычев Д.А., Коман И.Э.
Игнатьев И.В., 2005

«Баяу» *CYP2D6* генінің аллельді вариантының таралуы.

Кукес В.Г., Фисенко В.П. , 2001

ФАРМАКОГЕНЕТИКАЛЫҚ СЫНАҚТАРДЫҢ МАҢЫЗДЫ СИПАТТАМАСЫ БОЛЫП СЕЗІМТАЛДЫЛЫҒЫ, АРНАЙЫЛЫЛЫҒЫ,ОҢ (PPV) ЖӘНЕ ТЕРІС (NPV) НӘТИЖЕЛЕРДІҢ ПАЙДАЛЫЛЫҚ КӨРСЕТКІШІ .

Төменгі сипаттағы бұл көрсеткіштерді енгізгендегі фармакогенетикалық сынақ, экономикалық тиімсіз болып табылады.

Осындай фармакогенетикалық сынақты қолдану, науқаста сынақтың жауабына ескерместен жоғарғы әсерлі және қауіпсіз әсер тудыратынына қарамай, жоғарғы әсерлі ДЗ қолданбауы мүмкін.

Бұл жағдай қатерлі ісіктерде, АИВ-инфекциясы және басқа да қатерлі аурулар фармакотерапиясында маңыздырақ

Rothstein MA, 2005

КЕЙ ФАРМАКОГЕНЕТИКАЛЫҚ СЫНАҚТАРДЫҢ ОҢ ЖӘНЕ ТЕРІС ПАЙДАЛЫЛЫҚ ЕСКЕРТУШІСІНІҢ НӘТИЖЕЛЕРІ.

Дәрілік заттар	Фармакологиялық әсерлердің жорамалды өзгерістері	Фармакогенетикалық тест	PPV %	NPV %
Үшциклді антидепрессанттар	Гипотония, ажитация, ұйқышылдық.	«Баяу» *CYP2D6* генінің аллельді вариантының анықталуы	63	80
Варфарин	Қанкету	«Баяу» *CYP2D9* генінің аллельді вариантының анықталуы	16	97
D-пенецилламин	Ревматоидты артритте жоғары әсерлілік.	*GSTM1* генінің нөльдік аллелінің анықталуы.	30	87
Изониазид	Полиневритте	«Баяу» *NAT2* генінің аллельді вариантының анықталуы	24	94

Rothstein MA, 2005

ФАРМАКОГЕНЕТИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУ КЕЛЕСІ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЛАРДА ЕҢ КАЖЕТТІ.

ДЗ-ды ұзақ қолданғанда (жүрек-қан тамыр, психотропты ДЗ, гормональді препараттар және т.б.)

Тар спекрлі терапевтикалық ДЗ қолданғанда.

Кең спектрлі терапевтикалық және жоғары жағымсыз дәрілік реакциялары бар ДЗ қолданғанда.

Жағымсыз дәрілік реакциялары бар науқастар дың қауіпті тобында.

Егер ДЗ қолайсыз асқынулар тудыратын шартты жағдайда қолданбау қажет .

Кукес В.Г., 2000

ДӘРІ – ДӘРМЕК ҚАУІПСІЗДІГІ ЕРЕЖЕЛЕРІ

1. Ең алдымен дәрігермен кеңесіп, Сіздің сырқптыңызды дәрсіз емдеудің жодарын талқылап көріңіз.

2. Қандай сырқатпен ауырсаңыз да, тағайындалған дәрінің қосалқы әсері сырқаттың өзінен қауіпті болмай ма, соны біліңіз. Осы шартты сақтаау салдарынан жеңіл түрдегі гипертониялық сырқаты бар егде адамдарға шамадан артық дәрі- дәрмек тағайындалып жатады. Ал бұл сырқат болса, ешқандай нышансыз өтеді және денсаулыққа кері әсерін тигізбейді.\

3. Дәрінің артықшылықтары мен кемшіліктері, оны ішудің ережелері жөнінде дұрыс ақпарат алуға тырысыңыз. Бұндай ағлұматты сіз дәріге қоса берілетін аннотациядан және емдеуші дәрігерден алуыңыз керек.

Қауіпсіздік ережелері:

1. Кез келген дәрімен емделу курсын қашанда соңына дейін орындаңыз. Егер дәрілердің бір бөлігі артылып қалса, оларды лақтырып тастаңыз

2. Диагноздарыңыз сәйкес келсе де басқа біреуге тағайындалған дәріні ішуші болмаңыз.

3. Дәрі – дәрмек тұрған жерге балаңыздың қолы жете алмайтынына әбден көз жеткізіңіз.

4. Үйден өзіңізге таныс емес дәрі тауып алсаңыз, оны ішуді ойға да алмаңыз, лақтырып тастаңыз.

5. Жарамдылық мерзімі өтіп кеткен дәріні сақтамаңыз. Олардың зиян келтіре қоюы екіталай, бірақ пайдасы да бола қоймас.

Қолданылған әдебиеттер:

1. Т.Т.Березов, Б.Ф.Коровкин «Биологическая химия», Москва, 1998 г.
2. Т. Ш. Шарманов, С.М.Плешкова «Метаболичиские основы питания с курсом общей биохимии», Алматы, 1998 г.
3. С.Тапбергенов «Медицинская биохимия», Астана, 2001 г.
4. З.Сеитов «Биологиялық химия», 2001 г.
5. В.Дж. Маршал «Клиническая биохимия», 2001 г.
6. Б.Гринстейн, А.Гринстейн «Наглядная биохимия», 2000 г.
7. Қуандықов Е.О., Аманжолова Л.Е. Астана 2008 ж.