

Эффективность действия лекарств имеет существенные индивидуальные различия. Причины различной эффективности могут быть связаны с особенностями метаболизма лекарств, качественными или количественными отличиями мишеней (рецепторов) для их действия, а также различиями в патогенезе заболеваний у разных людей. Многие из этих причин могут быть обусловлены генетически.

Фармакогенетика изучает роль генетических факторов в формировании [индивидуального ответа](#) человеческого организма на приём лекарств.

Влияние генетических факторов на фармакокинетику

Фармакокинетика лекарственного средства включает его всасывание, распределение, метаболизм и выведение. Генетические факторы оказывают влияние на любом фармакокинетическом этапе. Наибольшее клиническое значение имеет полиморфизм генов, участвующих в метаболизме лекарств. Метаболизм лекарственных препаратов состоит из двух этапов.

□ Первый этап метаболизма. Наиболее характерна реакция окисления с участием цитохром Р₄₅₀-зависимых монооксигеназ. В настоящее время известно более 50 таких изоферментов. Показана связь полиморфизмов генов цитохрома Р₄₅₀ с особенностями метаболизма многих лекарств. Например, мутации гена *CYP2D6*, приводящие к недостатку данного фермента, вызывают замедление метаболизма антидепрессантов, нейролептики, β-адреноблокаторов и повышение частоты побочных эффектов при их приёме. Напротив, мутации *CYP2D6*, представляющие собой тандемные копии гена, ведут к избыточной экспрессии

цитохром Р

450

оксидазы. Лицам с такими аллелями для достижения

[терапевтического эффекта](#)

необходимы существенно большие дозы препаратов.

□ Второй этап метаболизма требует участия ферментов глутатион-S-трансферазы, N-ацетилтрансферазы, УДФ-глюкуронозилтрансферазы. В результате их действия возникают менее активные, растворимые в воде конъюгаты, легко выводимые из организма. Например, второй этап метаболизма нарушают мутации гена N-ацетилтрансферазы-2. У лиц с мутациями данного гена приём изониазида вызывает побочные явления.

Влияние генетических факторов на фармакодинамику

Нарушения фармакодинамики возможны при мутациях генов, ответственных за образование рецепторов, ионных каналов и других фармакологических мишеней для лекарственных средств. Например, у носителей мутации гена β_2 -адренорецептора (мутация ARG16GLU) снижен бронхолитический эффект при применении короткодействующих агонистов β

2

-адренорецепторов. У пациентов с мутациями генов кальциевых каналов ряд лекарственных средств (в том числе, антиаритмических, антидепрессантов, антибактериальных) повышает риск развития опасной для жизни полиморфной желудочковой тахикардии и других аритмий.

Механизмы развития патологических реакций на лекарственные препараты при наследственных заболеваниях также изучает фармакогенетика. При наследственной недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы применение нитрофуранов, сульфаниламидов, хинидина и других препаратов вызывает гемолиз эритроцитов. При отдельных формах печёночных порфирий приём барбитуратов, антиконвульсантов, глюкокортикоидов провоцирует приступы основного заболевания.

Полезные статьи:

- 1) [Клинические проявления СПИДа](#)
- 2) Риккетсиозы
- 3) [Воспалительные заболевания почек](#)