

УДК 615.015:575.191

Д.А. Сычев, И.В. Игнатьев, Н.А. Гасанов, В.Г. Кулес

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКА СИСТЕМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ И ТРАНСПОРТЕРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ДАНЬ МОДЕЛИ ИЛИ ПРИКЛАДНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ?

Институт клинической фармакологии НЦ ЭСМП
Росздравнадзора (г. Москва),
Московская медицинская академия
им. И.М. Сеченова (г. Москва)

Ключевые слова: фармакогенетические тесты, лекарственные средства.

Клиническая фармакогенетика представляет собой раздел клинической фармакологии, изучающий генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ [7, 12]. И хотя роль наследственности в формировании индивидуального фармакологического ответа известна давно [4, 8, 9], понимание механизмов влияния генетических факторов на эффективность и безопасность лекарственных средств (ЛС) стало возможным лишь в связи с развитием методов молекулярной биологии и реализацией программы «Геном человека». Так, стало очевидным, что генетические особенности пациентов могут определять до 50% всех неблагоприятных фармакологических ответов: неэффективность ЛС или нежелательные лекарственные реакции [12, 16, 17]. Эти особенности, как правило, реализуются через полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике ЛС, называемых полиморфными маркерами, или аллельными вариантами [1, 3, 7]. Именно выявление конкретных аллельных вариантов данных генов, влияющих на фармакологический ответ, и является сутью фармакогенетических исследований [1]. Очевидно, что внедрение фармакогенетических тестов в клиническую практику позволит индивидуализированно подойти к выбору ЛС и режима их дозирования, а в некоторых случаях и к тактике ведения пациентов. Подобные подходы лежат в основе т.н. персонализированной медицины [17, 18], а потребность в оптимизации фармакотерапии существует несмотря на появление большого числа новых ЛС, а также внедрение в клиническую практику методологии доказательной медицины. Так, только в США ежегодно регистрируется более 2 млн нежелательных лекарственных реакций, и более 100 000 человек умирают по их причине. Экономический ущерб от нежелательных лекарственных реакций возрос с 76,6 (1997 год) до 177,4 млрд долларов (2001 год). В то же время эффективность фармакотерапии остается недостаточной: по данным В.М. Silber, не отвечают на лекарственную терапию до 40% больных с различными заболеваниями [19].

Система биотрансформации и транспортеров в конечном итоге функционирует для элиминации ЛС, а ее активность является главным лимитирующим фактором, определяющим фармакокинетику препарата [3, 4]. «Участниками» этой системы являются ферменты I и II фаз биотрансформации, а также транспортеры ЛС [4]. Основными ферментами I фазы являются изоформы цитохрома P-450 [4, 12, 15]. Среди транспортеров наибольшую роль в процессах всасывания, распределения и выведения ЛС играют гликопротеин-P, кодируемый геном MDR1, а также транспортеры органических анионов и катионов [12]. Полиморфизм генов системы биотрансформации (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19) и транспортеров ЛС (MDR1, OATP-C, OAT-1, OAT-3, OCT-1) может существенно влиять на фармакокинетику и фармакодинамику данных препаратов и иметь существенные клинические последствия. Выявление аллельных вариантов перечисленных генов является реальным путем индивидуализации выбора ЛС и их режимов дозирования, что повысит эффективность и безопасность лечения.

Однако первыми фармакогенетическими тестами стали реакции, в основе которых лежит определение активности ферментов биотрансформации по фармакокинетике ЛС (ЛС-маркеры), являющихся субстратами данных ферментов и (или) их метаболитов (фенотипирование пациентов). Так, выявляют скорость ацетилирования, окисления (суммарное — антипириновый тест или по отдельным изоферментам цитохрома P-450, например CYP2D6-дебризохиновый тест, спартеиновый тест и т.д.). По сути, эти тесты оценивают фенотипические проявления полиморфизма генов, кодирующих ферменты биотрансформации. Однако фенотипирование пациентов имеет ряд недостатков:

1. Для проведения теста необходим однократный прием ЛС-маркера, при этом возможно возникновение нежелательных реакций;
2. Инвазивность (необходим многократный забор крови) и неудобство для пациентов (трудность амбулаторного применения);
3. Необходимо определять концентрацию ЛС-маркера и (или) его метаболита в плазме крови в нескольких временных «точках»;
4. Тесты оценивают активность ферментов биотрансформации, которая может определяться не только генетическими особенностями пациента, но и совместно применяемыми ЛС (ингибиторами/индукторами), возрастом, полом, суточным биоритмом (активность CYP3A4 изменяется в течение суток), характером питания (сок грейпфрута и др.), курением, приемом алкоголя и т.д.;
5. Тесты трудно использовать для крупных популяционных исследований для оценки этнической чувствительности к ЛС.

Этих недостатков лишены собственно фармакогенетические тесты, в основе которых лежит выяв-

ление аллельных вариантов генов системы биотрансформации и транспортеров ЛС, определяющих фармакологический ответ (генотипирование пациентов). Их преимущества:

1. Тест не требует приема ЛС-маркеров, т.е. может прогнозировать фармакологический ответ еще до приема препарата;
2. Необходим однократный забор крови или другого биологического материала (например, соскоб с внутренней поверхности щеки) в любое время;
3. Тест основан на полимеразной цепной реакции и не требует определения в нескольких временных «точках»;
4. Результаты не изменяются в течение всей жизни, что создает перспективу для составления т.н. «фармакогенетического паспорта» пациента;
5. Тесты оценивают только «генетический компонент», влияющий на фармакологический ответ;
6. Тесты относительно недороги и не требуют оборудования для выполнения полимеразной цепной реакции;
7. С помощью этих тестов можно проводить крупные популяционные исследования.

В последние несколько десятилетий активно проводятся исследования по выявлению ассоциаций между носительством различных аллельных вариантов генов системы биотрансформации и транспортеров ЛС и неблагоприятным фармакологическим ответом (табл. 1–3).

В качестве примера приведем результаты собственного исследования. По нашим данным, у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий (являющихся гомозиготами по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 — генотип ТТ), по сравнению с пациентами, не несущими данный генотип (генотипы СТ и СС), чаще выявляются симптомы гликозидной интоксикации при длительном приеме

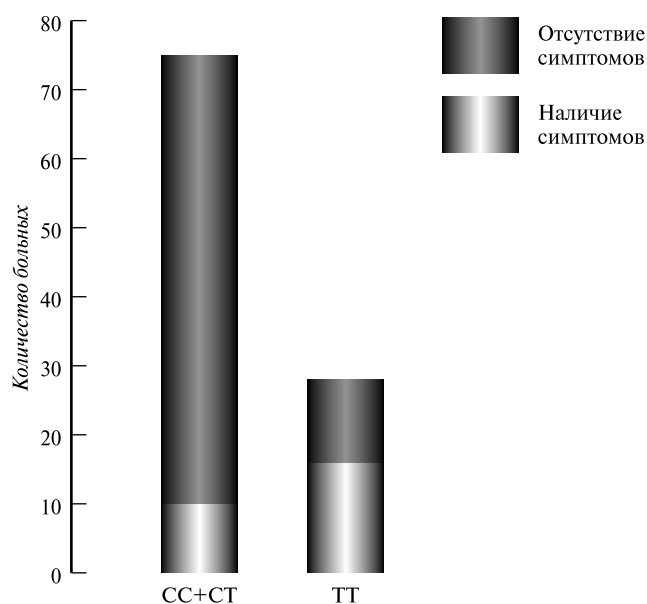


Рис. 1. Симптомы гликозидной интоксикации у лиц из объединенной группы (генотипы СС и СТ) и у пациентов с генотипом ТТ по маркеру С3435Т гена MDR1.

дигоксина в дозе 0,25 мг/сутки (рис. 1). Причиной этого феномена было то, что именно у лиц с генотипом ТТ регистрировались более высокие значения равновесной концентрации этого препарата в плазме крови по сравнению с пациентами с генотипами СТ и СС (рис. 2) [2].

Важными характеристиками фармакогенетического теста являются значения его чувствительности и специфичности для прогнозирования неблагоприятного фармакологического ответа. При низких значениях этих показателей внедрение фармакогенетического теста окажется нецелесообразным. Кроме того, применение подобного фармакогенетического теста может привести к тому, что у пациента не будет использовано высокоэффективное ЛС, которое может оказаться у него и высокоэффективным, и безопасным, несмотря на результаты теста. Например, по нашим данным, выявление генотипа ТТ с чувствительностью 62% и специфичностью 84% прогнозирует развитие симптомов гликозидной интоксикации у пациентов, принимающих дигоксин в дозе 0,25 мг/сутки [12].

Очевидно, для каждого фармакогенетического теста должен быть разработан алгоритм выбора ЛС и его режима дозирования в зависимости от результатов теста, и если такого алгоритма нет, то значение теста для клинической практики сомнительно, т.к. при этом невозможно интерпретировать его результаты. В настоящее время подобные алгоритмы разработаны только для ограниченного числа фармакогенетических тестов [12].

Экономические последствия внедрения фармакогенетических тестов в клиническую практику в большинстве случаев рассчитаны лишь теоретически. Так, по подсчетам, сделанным в США, выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2C19 для

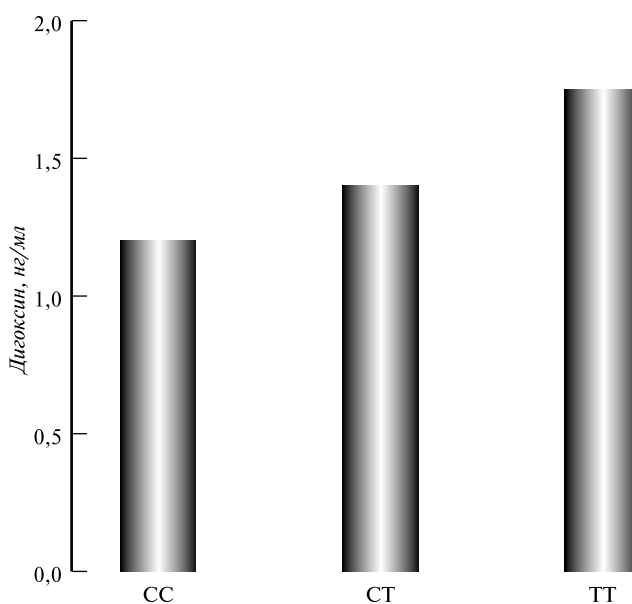


Рис. 2. Концентрация дигоксина в плазме крови пациентов с генотипами СС, СТ, ТТ по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1.

Таблица 1

Ассоциации между носительством аллельных вариантов генов, кодирующих I фазу биотрансформации, и неблагоприятными фармакологическими ответами

Ген	Аллельные варианты	Изменение активности фермента	Лекарственные средства	Изменение фармакологического ответа
CYP2D6	«Медленные» варианты: CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, CYP2D6*6, CYP2D6*7, CYP2D6*8, CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*41	Снижение активности изофермента цитохрома P-450	Метопролол	Бронхоспазм, гипотония, брадикардия, атриовентрикулярная блокада, асистолия
			Флекаинид	Желудочковые тахикардии
			Пропафенон	Нейротоксичность, бронхоспазм
			Фенформин	Молочнокислый ацидоз
			Нортриптилин и др. трициклические антидепрессанты	Гипотония, ажитация, сонливость
			Галоперидол	Экстрапирамидные расстройства
			Дексфенфлурамин ¹	Тошнота, рвота, головная боль
			Симвастатин	Повышение уровня трансаминаз, миалгии
			Пергекселина малеат ¹	Гепатотоксичность
			Метоклопрамид	Экстрапирамидные расстройства
			Прокаинамид	Снижение риска развития волчаночноподобного синдрома
			Трамадол	Недостаточное анальгетическое действие
			Кодеин	Недостаточное анальгетическое действие
	Копии функциональных аллелей: CYP2D6*1, CYP2D6*2	Повышение активности изофермента цитохрома P-450	Миртазапин	Гипотония
			Трициклические антидепрессанты	Отсутствие антидепрессивного действия
			Антидепрессанты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина	Отсутствие антидепрессивного действия
			Симвастатин	Отсутствие гиполипидемического действия
			Ондансетрон	Отсутствие противорвотного действия
CYP2C9	«Медленные» варианты: CYP2C9*2, CYP2C9*3	Снижение активности изофермента цитохрома P-450	Непрямые антикоагулянты	Кровотечения
			НПВС	Желудочно-кишечные кровотечения
			Пероральные гипогликемические ЛС	Гипогликемия
			Лозартан	Ослабление гипотензивного действия
			Ирбесартан	Усиление гипотензивного действия
			Торсемид	Увеличение экскреции калия, натрия, хлора. Угнетение экскреции мочевой кислоты.
CYP2C19	«Медленные» варианты: CYP2C19*2, CYP2C19*3	Снижение активности изофермента цитохрома P-450	Ингибиторы протонного насоса	Усиление антисекреторного действия
CYP2B6	«Медленные» варианты: CYP2B6*5, CYP2B6*6	Снижение активности изофермента цитохрома P-450	Циклофосфамид	Нефротоксичность
			Метадон I	Низкая эффективность у больных с опиатной зависимостью
CYP3A4	«Медленные» варианты: A290G, CYP3A4*4	Снижение активности изофермента цитохрома P-450	Аторвастатин, симвастатин	Усиление гиполипидемического действия
CYP3A5	«Медленный» вариант CYP3A5 *3	Снижение активности изофермента цитохрома P-450	Фентанил	Инттоксикация при применении фентанила
DPD	Asp971Ala, Cys24Arg, Arg886His	Снижение активности дегидропиримидиндегидрогеназы	5-фторурацил	Нейротоксичность, кардиотоксичность
BCHE	«Медленные» варианты A2-09G и некоторые др.	Снижение активности бутилхолинэстеразы	Суксаметоний (дитилин)	Длительное апноэ

¹ Препарат в России не зарегистрирован.

Таблица 2

Ассоциации между носительством аллельных вариантов генов, кодирующих II фазу биотрансформации, и неблагоприятными фармакологическими ответами

Ген	Аллельные варианты	Изменение активности фермента	Лекарственные средства	Изменение фармакологического ответа
UGT1A1	«Медленные» варианты: UGT1A1*1B, UGT1A1*28, UGT1A1*60	Снижение активности изофермента глюкуронил-трансферазы-1	Иринотекан	Гипербилирубинемия, диспепсия
NAT2	«Медленные» варианты: NAT2*5, NAT2*6, NAT2*7, NAT2*14 и др. (более 20)	Снижение активности ацетилтрансферазы-2	Изониазид	Полиневриты
			Сульфасалазин	Диспепсия
			Гидралазин	Волчаночноподобный синдром
			Прокаинамид	Волчаночноподобный синдром
TPMT	«Медленные» варианты: TPMT*2, TPMT*3, TPMT*8	Снижение активности тиопуринометилтрансферазы	6-меркаптопурин, азатиоприн	Миелотоксичность
GSTT1	Нулевые аллели	Снижение активности глутатионтрансферазы	Троглитазон	Гепатотоксичность
GSTM1	Нулевые аллели	Снижение активности глутатионтрансферазы	Троглитазон	Гепатотоксичность
			D-пеницилламин	Повышение эффективности терапии ревматоидного артрита

прогнозирования антисекреторного эффекта ингибиторов протонного насоса и выбора режима их дозирования может сохранить примерно 5000 долларов на каждые 100 протестированных пациентов из азиатских этнических групп [21]. Только для двух фармакогенетических тестов было продемонстрировано, что их применение приводит к снижению затрат на лечение. Это тесты, в которых выявляются «медленные» аллельные варианты гена CYP2C9 для прогнозирования кровотечений при применении варфарина [23] и «медленные» аллельные варианты, а также функциональные аллели гена CYP2D6 для прогнозирования неблагоприятных реакций и эффективности трициклических антидепрессантов [11]. Так, при сравнении стоимости лечения варфарином с использованием выявления «медленных» аллельных вариантов гена CYP2C9 и без него оказалось, что данный тест позволяет снизить расходы на 4700 долларов на каждые 100 пациентов, пролеченных в течение года [11].

Кроме того, очевидно, что внедрение подобного подхода будет целесообразным, если аллельные варианты генов будут достаточно часто встречаться в популяции (чаще 1%). В то же время внедрение того же фармакогенетического теста будет менее актуальным, если частота выявляемого аллельного варианта в этнических группах, проживающих на данной тер-

ритории, низкая. Однако необходимо принимать во внимание, что частота встречаемости аллельных вариантов генов CYP2D6, CYP2C9 и MDR1 значительно варьирует в различных этнических группах, особенно принадлежащих к разным расам (от 0 до 50%) [22]. Поэтому, с учетом многонациональности нашей страны, необходимым является определение частот аллельных вариантов данных генов в различных этнических группах. Первые работы, посвященные изучению различий в частотах фенотипов скорости ацелирования в различных этнических группах коренных народов Крайнего Севера и Дальнего Востока, проводились С.Ш. Сулеймановым и др. [10]. Мы изучали частоты носительства аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 в трех этнических группах Чукотского АО. Генотип CYP2C9*1/*3 достоверно чаще встречался у чукчей по сравнению с русскими (17 и 9%). Частоты других генотипов по CYP2C9 (CYP2C9*1/*1 и CYP2C9*1/*2) у русских, эвенов и чукчей достоверно не различались. Следовательно, можно предполагать большую чувствительность чукчей по сравнению с русскими к ЛС, являющихся субстратами CYP2C9 (и в частности к непрямым антикоагулянтам), и внедрение в клиническую практику выявления аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 для выбора начальной дозы варфарина в Чукотском АО целесообразно.

Таблица 3

Ассоциации между носительством аллельных вариантов генов, кодирующих транспортеры лекарственных средств, и неблагоприятными фармакологическими ответами

Ген	Аллельные варианты	Изменение активности транспортера	Лекарственные средства	Изменение фармакологического ответа
MDR1	C3435T, G2677T, G2677A, C1236T	Снижение активности гликопротеина Р	Дигоксин	Гликозидная интоксикация
			Лоперамид	Миоз (сужение зрачка)
			Нортриптилин	Гипотония
			Циклоспорин	Нефротоксичность, нейротоксичность
			Блокаторы медленных кальциевых каналов	Гиперплазия десен
			Ингибиторы протонного насоса	Усиление антисекреторного действия
			Антиконвульсанты	Повышение эффективности терапии эпилепсии
			Аторвастатин	Усиление гиполипидемического действия
OATP-C	OATP-C*1b, OATP-C*15, T521C, G1127A	Снижение активности транспортера органических анионов С	Правастатин, аторвастатин, симвастатин	Ослабление гиполипидемического действия
	T1628G	— « —	Правастатин, аторвастатин	Повышение риска развития миопатий

Итак, по нашему мнению, фармакогенетический тест может считаться пригодным для клинической практики при следующих условиях:

1. Доказано наличие выраженной ассоциации между выявляемой аллелью того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом (развитие неблагоприятных реакций или недостаточная эффективность);
2. Фармакогенетический тест должен обладать высокой чувствительностью и специфичностью;
3. Должен быть хорошо разработан алгоритм выбора ЛС и режима их дозирования в зависимости от результатов фармакогенетического теста;
4. Должны быть доказаны преимущества, в т.ч. и экономические применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом;
5. Выявляемый аллельный вариант должен встречаться в популяции, проживающей на данной территории, с частотой не менее 1%.

Серьезным препятствием к внедрению фармакогенетических тестов в клиническую практику является низкий уровень знаний в области клинической фармакогенетики у врачей и организаторов здравоохранения. Профессор Felix W. Fruech, директор отделения геномики в клинической фармакологии и биоинформатики FDA, утверждает, что фармакогенетике уделяется недостаточное внимание как в рамках додипломного, так и последипломного образования [13]. По результатам специальной программы по изучению преподавания фармакогенетики, организованной FDA, было отмечено следующее:

- чаще всего основы фармакогенетики преподают на 2 курсе в рамках курса фармакологии;
- лишь в некоторых медицинских вузах на старших курсах имеется электив по клинической фармакогенетике;
- приоритетным является изучение аллельных вариантов генов изоферментов цитохрома Р-450 (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19) и аллельных вариантов, использующихся для индивидуализации фармакотерапии в онкологии (TPMT, DPDG);
- недостаточно учебников и учебных пособий по клинической фармакогенетике;
- имеется много медицинских вузов, в которых фармакогенетика вообще не преподается [13].

В качестве идеала Felix W. Fruech приводил систему додипломного образования в Израиле, где основы фармакогенетики преподаются в рамках курса фармакологии в течение 4 часов, а на старших курсах имеется электив по клинической фармакогенетике [13]. В медицинских вузах России этой дисциплине уделяется недостаточно внимания. Так, только в одном из них создана кафедра фармакогенетики (РГМУ), однако на ней обучаются только студенты медико-биологического факультета. В единичных вузах имеются элективы по фармакогенетике. Что касается учебной литературы, то еще во времена СССР было издано 3 монографии по фармакогенетике [5, 8, 9]. После большого периода дефицита информации в 2004 г. вышла монография «Лекции по фармакогенетике» (под ред. академика РАМН, проф. С.Б. Середенина), а также учебник «Клиническая фармакология» (под ред. академика РАМН, проф. В.Г. Кукеса), в котором имеется большая глава «Клиническая фармакогенетика».

За последние несколько десятков лет фармакогенетика достигла серьезных успехов. Количество исследований в этой области растет как снежный ком. В Интернете даже существует постоянно обновляемый ресурс, на котором собраны результаты всех проведенных фармакогенетических исследований (www.pharmgkb.org) [20]. И в настоящее время уже нет никаких сомнений в том, что внедрение фармакогенетических тестов в клиническую практику является реальным путем к персонализированной медицине. Уже разработан ряд тестов, кроме того, активно ведется разработка генетических микрочипов (*microarray-technology*), позволяющих выявлять одновременно целые серии мутантных аллелей, ответственных за изменение фармакологического ответа. Однако темпы внедрения фармакогенетики в реальную клиническую практику нельзя признать стремительными прежде всего из-за существования ряда пока неразрешенных проблем.

По данным S.J. Gardiner и E.J. Begg [15], в Австралии и Новой Зеландии за год проводится не больше 1000 тестов. При этом наиболее часто используется определение аллельных вариантов генов TPMT (400 тестов в год) и BCHE (250 тестов в год). А определение «медленных» аллельных вариантов генов CYP2D6 и NAT2 за исследуемый год не применялось ни разу. В России фармакогенетические тесты в клинической практике также используются редко. Их иногда выполняют в некоторых НИИ РАМН и крупных коммерческих медицинских центрах, хотя в нашей стране и существует законодательная база для использования фармакогенетических тестов в практическом здравоохранении. Так, в приказе Минздрава № 494 от 22.10.2003 г. [6] говорится о том, что в крупных лечебно-профилактических учреждениях должны быть организованы специальные лаборатории фармакогенетики, в которых будут проводиться подобные исследования. Однако в приказе нет указаний на то, какие именно фармакогенетические тесты могут использоваться и как они должны интерпретироваться. Кроме того, не указана техническая база подобных лабораторий. Поэтому названный приказ носит пока лишь декларативный характер. Таким образом, предстоит еще решить ряд проблем, для того чтобы клиническая фармакогенетика стала прикладной наукой, а фармакогенетические тесты превратились бы в рутинные исследования в повседневной клинической практике.

Литература

1. Бочков Н.П. Клинические исследования лекарственных средств в России. — 2002. — № 2. — С. 4–6.
2. Игнатъев И.В., Сычев Д.А., Андреев Д.А. и др. Медицинская генетика. — 2005. — Т. 4, № 12. — С. 568–572.
3. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. — М.: Реафарм, 2004.
4. Лакин К.М., Крылов Ю.Ф. Биотрансформация лекарственных веществ. — М.: Медицина, 1981.

5. Лильин Е.Т. Введение в современную фармакогенетику. — М.: Медицина, 1984.
6. О совершенствовании деятельности врачей — клинических фармакологов: приказ Минздрава РФ от 22 октября 2003 г. № 494.
7. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. — М.: МИА, 2004.
8. Скакун Н.П. Клиническая фармакогенетика. — Киев: Здоровье, 1981.
9. Соради И. Основы и педиатрические аспекты фармакогенетики. — Будапешт: Издательство Академии наук Венгрии, 1984.
10. Сулейманов С.Ш., Маркова С.М., Шепелева Е.Н. и др. // Здравоохранение Дальнего Востока. — 2003, № 2. — С. 11–14.
11. Chou W.H., Yan F.X., de Leon J., Barnhill J. // J. Clin. Psychopharmacol. — 2000. — Vol. 20. — P. 246–251.
12. Evans W.E., McLeod H.L. // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348, No. 6. — P. 538–549.
13. Fruech FW. // <http://www.fda.gov/cder/genomics/presentations.htm> [электронный ресурс].
14. Gaikovitch E.A., Cascorbi I., Mrozikiewicz P.M. et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2003. — Vol. 59, No. 4. — P. 303–312.
15. Gardiner S.J., Begg E.J. // Pharmacogenet. Genomics. — 2005. — Vol. 15, No. 5. — P. 365–369.
16. Kalow W. // Methods Mol. Biol. — 2005. — Vol. 311. — P. 3–16.
17. Kirchheiner J., Fuhr U., Brockmoller J. // Nat. Rev. Drug. Discov. — 2005. — Vol. 4, No. 8. — P. 639–647.
18. Pharmacogenomics / ed. by Rothstein M.A. — New Jersey: Willy-liss, 2003.
19. Silber B.M. // Pharmacogenomics / ed. Kalow W., Meyer U., Tyndale R.F. — New York: Marcel Dekker, 2001.
20. Thorn C.F., Klein T.E., Altman R.B. // Methods Mol. Biol. — 2005. — Vol. 311. — P. 179–192.
21. Wedlund P.J. // Pharmacology. — 2000. — Vol. 61. — P. 174–183.
22. Xie H.G., Prasad H.C., Kim R.B., Stein C.M. // Adv. Drug Deliv. Rev. — 2002. — Vol. 54. — P. 1257–1270.
23. You J.H., Chan F.W., Wong R.S., Cheng G. // Thromb. Haemost. — 2004. — Vol. 92, No. 3. — P. 590–597.

Поступила в редакцию 29.05.06.

CLINICAL PHARMACOGENETICS OF THE BIOTRANSFORMATION SYSTEMS AND CARRIERS OF MEDICATIONS: THE FASHION OR THE APPLIED DIRECTION?

D.A. Sychev, I.V. Ignatyev, N.A. Gassanov, V.G. Kukes
Institute of clinical pharmacology Scientific Center of
Roszdravnadzor, Moscow medical academy (Moscow)

Summary — The article shows the problems of introduction of pharmacogenetic researches of systems of biotransformation and carriers of medications in clinical practice for an individualization of pharmacotherapy. On the basis of results of own researches the methodology of studying of clinical value of pharmacogenetic researches of system of biotransformation and carriers of medications is suggested, the basic requirements to pharmacogenetic researches for introduction in clinical practice are formulated.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 4, p. 21–26.