

Індивідуальна варіабельність, фармакогеноміка та персоналізована медицина

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

У цьому розділі розглядаються джерела варіацій терапевтичної відповіді на лікарські засоби від індивіда до індивіда (міжособистісна варіація). Також описано важливі фактори, зокрема етнічну приналежність, вік, період вагітності, наявність захворювань та взаємодія лікарських засобів (тобто вплив одного лікарського засобу на дію іншого). Презентовано концепцію індивідуалізації медикаментозної терапії у світі геномної інформації («персоналізована медицина») – галузі клінічної фармакології, що швидко розвивається. Ми пояснюємо відповідні поняття елементарної генетики та коротко описуємо численні однорідні фармакогенетичні розлади, що впливають на терапевтичну відповідь на лікарський засіб. Далі ми описуємо фармакогеномні дослідження, зокрема дослідження на відмінності в генах системи лейкоцитарних антигенів людини (HLA), у генах, що впливають на метаболізм засобів та кодують мішені для лікарських засобів.

ВСТУП

Якби одна й та сама доза засобу завжди давала однакову відповідь на введення, то застосування лікарських засобів було б значно простішим. Насправді ж, міжособистісні і навіть внутрішньоіндивідуальні варіації часто є суттєвими, що може приводити до важливих розбіжностей у балансі між користю та шкодою від лікування. Для того щоб безпечно й ефективно призначати лікарські засоби, лікарі мають знати про джерела такої мінливості. Мінливість може спричинятися різними показниками концентрації у місцях дії лікарського засобу або різною вираженістю відповіді на ту саму концентрацію лікарського засобу. Перший різновид називається *фармакокінетична мінливість* і може виникати внаслідок розбіжностей в абсорбції, розподілі, метаболізмі або екскреції (ADME; розд. 9 та 10). Другий різновид називається *фармакодинамічна мінливість*. Відповідь на деякі терапевтичні агенти, наприклад більшість вакцин та оральних контрацептивів (розд. 36), є достатньо передбачуваною, що дозволяє застосування стандартної схеми, в той час як лікування препаратами *літію* (розд. 48), антигіпертензивними засобами (розд. 23), антикоагулянтами (розд. 25) та багатьма іншими лікарськими засобами призначається індивідуально, дози коригують на основі моніторингу

концентрації лікарського засобу в плазмі крові або відповіді на лікування ним, як-то зміна артеріального тиску разом із будь-якими побічними реакціями.

Міжособистісна варіація у відповідь на лікування деякими лікарськими засобами є серйозною проблемою; якщо не брати її до уваги, це може призвести до відсутності ефективності або неочікуваних побічних реакцій. У той час як у межах масштабних клінічних досліджень можна передбачити «середній» ефект від препарату, лікарі також визнають, що існують підгрупи осіб з більшим потенціалом до сприятливої відповіді на лікування, ніж у інших. Варіації частково зумовлені факторами навколишнього середовища, але дослідження, в яких порівнюють однояйцевих та різнояйцевих близнюків свідчать про те, що більшість варіацій у відповіді на лікування певним засобом є генетично обумовленими; наприклад періоди напіввиведення антипірину, проба на окиснення печінковими ферментами лікарського засобу, або **варфарину**, перорального антикоагулянту (розд. 25), відрізняються набагато менше між однояйцевими близнюками, ніж між різнояйцевими. Однак навіть для лікарських засобів із відомим генетичним компонентом варіації, таких як **варфарин** (див. с. 193 та розд. 25), доповнення алгоритму дозування фармакогенетичною інформацією включно з іншими джерелами варіації (вік, стать тощо) не призводить до значущого покращення результату лікування, однак у порівнянні зі стандартизованою стратегією призначення навантажувальної дози (тобто методом спроб та помилок), стратегія введення дози під генетичним контролем призводить до збільшення частки часу дії лікарського засобу в терапевтичному діапазоні протягом першого тижня лікування (обговорення рандомізованих контрольованих досліджень фармакогенетики та дозування варфарину наведено у матеріалах Zineh et al., 2013 і Stergiopoulos et al., 2014).

Гени впливають на фармакокінетику шляхом зміни експресії білків, що беруть участь у процесах ADME лікарського засобу; фармакодинамічна мінливість відображає різницю в мішенях лікарського засобу, G-білках або інших низхідних шляхах; а індивідуальна сприйнятливості до рідкісних якісно виражених побічних реакцій (розд. 58) може бути спричинена генетично обумовленими розбіжностями у ферментах або імунних механізмах. Сподіваємось, що наше розуміння людського генома буде покращуватись разом із появою простіших методів виявлення

генетичних розбіжностей між особами, це дасть можливість застосовувати генетичну інформацію щодо кожного конкретного пацієнта для попереднього вибору лікарського засобу, який буде ефективним та не призводитиме до явищ токсичності, а не покладатись на метод спроб та помилок, підкріплений фізіологічними даними, як ми це робимо зараз, – прагнення, що називають *персоналізованою медициною*. Поки що такий підхід, який на початку був дуже «розкрученим», показав відносно незначний результат щодо клінічної користі. Однак дослідження продовжуються шаленими темпами, а регуляторний орган США FDA затвердив понад 200 фармакогеномних біомаркерів для включення їх в інформацію про лікарський засіб, кількість яких подвоїлася з часу останнього видання цієї книги. Реєстр генетичних досліджень у США приймає подання від лабораторій з усього світу стосовно генетичних досліджень, що доступні для скринінгу, діагностики, моніторингу дії лікарських засобів / перебігу захворювань і відповіді на лікування. Станом на квітень 2017 року в реєстр було записано інформацію про 49 500 досліджень, що охоплюють 16 233 генів, пов'язаних із 10 733 захворюваннями (Khoury, 2017). Однак наявна доказова база не завжди підтверджує ефективність проведення фармакогеномних досліджень у питанні покращення результатів лікування в межах клінічних досліджень (Zineh et al., 2013; Phillips, 2017). Тож звичайно, підхід з боку FDA до фармакогенетичних маркувань піддавався критиці (Shah & Shah, 2012). Тим не менш, хоча й фармакогенетичні дослідження є дороговартісними, зрештою здається, що вони зможуть зробити важливий внесок у персоналізацію лікування.

Перш ніж розглянути елементарну генетику як основу для розуміння генетичних розладів, що характеризуються ненормальною відповіддю на лікарські засоби, у цьому розділі ми спершу опишемо найважливіші епідеміологічні джерела варіацій у відповіді на терапію лікарськими засобами. Ми підведемо підсумки коротким звітом про доступні сьогодні фармакогеномні дослідження та як їх починають застосовувати для індивідуалізації терапії лікарськими засобами (*фармакогеноміка*).

Мінливість, як правило, є кількісною, в тому сенсі, що лікарський засіб чинить сильнішу або слабшу дію, або дія препарату триває довше або коротше, при цьому препарат чинить однаково якісний ефект. Але важливо, що дія препарату у сприйнятливих осіб може бути якісно іншою, здебільшого з огляду на генетичні або імунологічні розбіжності. Приклади включають **примахін**-індукований гемоліз у осіб із недостатністю глюкоза-6-фосфатдегідрогенази, чиї еритроцити таким чином є більш сприйнятливими до дії оксидантного стресу (розд. 55), а також імуноопосередковану гемолітичну анемію, зумовлену вживанням **метилдопи** – лікарського засобу, що найчастіше спричиняє продукування антитіл до

Індивідуальна варіабельність



- Варіабельність є серйозною проблемою; якщо не брати її до уваги, це може призвести до:
 - відсутності ефективності;
 - неочікуваних шкідливих ефектів.
- Типи варіабельності можна класифікувати таким чином:
 - фармакокінетична;
 - фармакодинамічна.
- Головними причинами варіабельності є:
 - вік;
 - генетичні фактори;
 - імунологічні фактори (розд. 58);
 - захворювання (особливо ті, що впливають на елімінацію або метаболізм лікарського засобу, наприклад, захворювання нирок або печінки);
 - взаємодія лікарських засобів.

лікарських засобів – тоді як лише в деяких осіб утворення цих антитіл викликає розвиток гемолізу (розд. 15).

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ ТА МІЖІНДИВІДУАЛЬНА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ ВІДПОВІДІ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

ЕТНІЧНА ПРИНАЛЕЖНІСТЬ

Етнічна приналежність означає «відношення до певної раси» і багато антропологів ставлять скептично до значення цієї концепції (див., наприклад, Cooper et al., 2003). Представники расових груп мають деякі спільні характеристики на основі спільної генетичної та культурної спадщини, але у кожній групі є велика різноманітність цих характеристик.

Незважаючи на грубість такої категоризації, вона може дати деякі підказки щодо терапевтичної відповіді на лікарський засіб (Wood, 2001). Одним із прикладів слугує наявність доказів, обговорюваних у розд. 23, про те, що очікувана тривалість життя афроамериканців із серцевою недостатністю подовжується при лікуванні комбінацією **гідралазину** та нітрату, у той час як це не стосується американців європеїдної раси.

Деякі побічні реакції також можна передбачити на основі расової приналежності; наприклад, багато осіб китайського походження відрізняються від європейців особливостями метаболізму етанолу (розд. 49), у них досягається вища концентрація ацетальдегіду в плазмі крові, що може призводити до відчуття приливів та серцебиття. Особи китайського походження значно чутливіші до дії **пропранололу** на серцево-судинну систему (розд. 15), ніж європейці європеїдної раси, в той час як особи афро-карибського походження є менш чутливими до його дії. Незважаючи на підвищену чутливість

Таблиця 12.1 Вплив віку на періоди напіввиведення із плазми крові різних лікарських засобів

Лікарський засіб	Середнє значення або діапазон періоду напіввиведення (год)		
	Доношені новонароджені ^a	Дорослі	Особи похилого віку
Лікарські засоби, що виводяться переважно в незміненому вигляді із сечею			
Гентаміцин	10	2	4
Літій	120	24	48
Дигоксин	200	40	80
Лікарські засоби, що переважно піддаються метаболізму			
Діазепам	25-100	15-25	50-150
Фенітоїн	10-30	10-30	10-30
Сульфаметоксипіридазин	140	60	100

^a У недоношених немовлят спостерігаються навіть більш значні розбіжності від середніх значень, характерних для дорослих.

(За матеріалами: Reidenberg, M.M., 1971. Renal Function and Drug Action. Saunders, Philadelphia; Dollery, C.T., 1991. Therapeutic Drugs. Churchill Livingstone, Edinburgh)

до антагоністів β -адренорецепторів, у осіб китайського походження пропранолол метаболізується швидше, ніж у осіб європеїдної раси, маючи на увазі, що фармакодинамічні розбіжності стосуються не тільки β -адренорецепторів.

Сумарна ефективність **гефітинібу** (розд. 57) у лікуванні пацієнтів із пухлинами легень на пізній стадії була невтішною, але у близько 10 % пацієнтів відзначалось швидке зменшення об'єму пухлин у відповідь на цей лікарський засіб. Пацієнти японського походження втричі частіше, ніж європеїдної раси, реагують на терапію таким чином. Основна різниця полягає у тому, що в пацієнтів із хорошою терапевтичною відповіддю наявні специфічні мутації у рецепторах до епідермального фактора росту (див. Wadman, 2005). Ймовірно, що багато таких етнічних розбіжностей мають генетичне походження, але фактори навколишнього середовища, з якими пов'язані, наприклад, різні харчові звички, також можуть мати значення. Важливо не відмовлятися від складнішого пошуку шляхів до індивідуалізованої медицини на основі фармакогеноміки тільки тому, що набагато простіший та дешевіший спосіб запитувати про етнічну приналежність призводить до певного успіху: це має скоріше діяти як стимул. Якщо такий грубий та недосконалий підхід привів до деякого успіху, то ми, безперечно, маємо змогу досягти більшого за допомогою геномних досліджень!

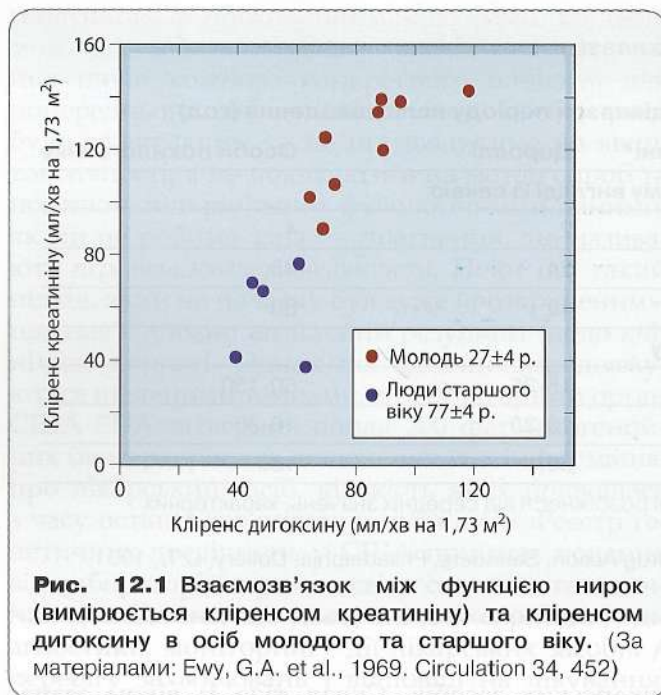
ВІК

Основною причиною того, що вік впливає на дію лікарських засобів, є те, що їх виведення менш «продуктивне» в новонароджених та осіб старшого віку, внаслідок цього лікарські засоби, як правило, чинять більш виражену та тривалу дію на початку та наприкінці життя. Інші пов'язані із віком фактори, як-от варіації фармакодинамічної чутливості, також є значущими для деяких

лікарських засобів. Склад тіла із віком зазнає змін, жир починає складати більшу частину маси тіла в осіб похилого віку, що призводить до відповідних змін об'єму розподілу лікарських засобів. Зазвичай особи похилого віку вживають більше лікарських засобів, ніж люди молодого віку, таким чином підвищується потенціал до виникнення взаємодії між лікарськими засобами. Більш детальну інформацію про застосування лікарських засобів у педіатричній практиці та в осіб похилого віку див. у розділах про захворювання нирок та печінки в Atkinson et al., 2012.

ВПЛИВ ВІКУ НА ВИВЕДЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НИРКАМИ

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) у новонароджених у перерахунку на площу поверхні тіла складає лише 20 % від цього показника у дорослих. Відповідно, періоди напіввиведення із плазми крові препаратів, що виводяться нирками, у новонароджених є довшими, ніж у дорослих (табл. 12.1). У доношених немовлят функції нирок посилюються до значень, характерних для молодих осіб, менш ніж за тиждень і продовжують наростати до максимального значення, що дорівнює приблизно половині від значення, характерного для дорослих, до 6-го місяця життя. Покращення функції нирок у недоношених немовлят відбувається повільніше. Незрілість нирок у недоношених немовлят може чинити істотну дію на виведення лікарських засобів. Наприклад, у недоношених новонароджених немовлят період напіввиведення з плазми крові антибіотика **гентаміцину** (див. розд. 52) складає > 18 год порівняно з 1-4 год для дорослих та приблизно 10 год для доношених немовлят. Тому для запобігання розвитку токсичності у недоношених немовлят необхідно знижувати та/або пропускати приймання лікарського засобу.

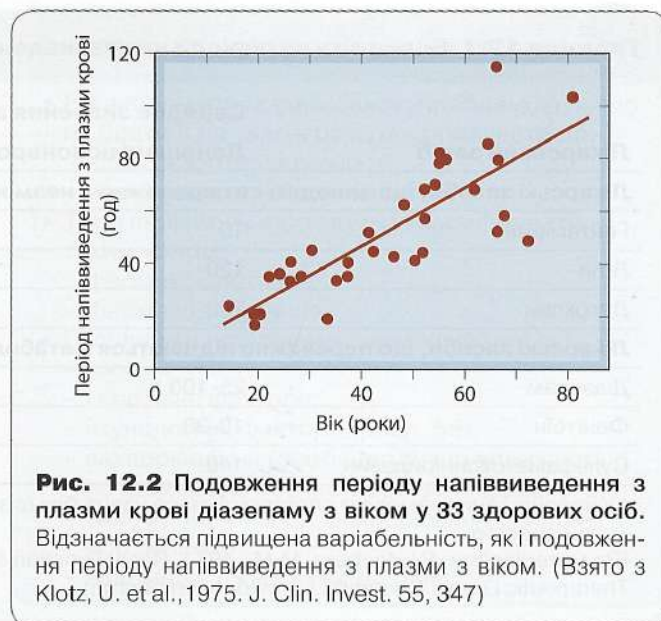


ШКФ починає повільно знижуватись з 20 років та зменшується приблизно на 25 % до 50-річного віку та на 50 % до 75 років. Рисунок 12.1 демонструє, що нирковий кліренс дигоксину в осіб молодого та похилого віку тісно пов'язаний із кліренсом креатиніну мірою ШКФ. Отже, тривале приймання протягом років дигоксину в тій же добовій дозі у тієї ж особи з віком призводить до поступового підвищення концентрації засобу в плазмі крові, а це є частою причиною глікозидної токсичності в осіб похилого віку (див. розд. 22).

▼ На відміну від кліренсу креатиніну, вікове зниження ШКФ не відображається підвищенням концентрації креатиніну в плазмі крові. Незважаючи на суттєве зменшення ШКФ, концентрація креатиніну в плазмі крові в осіб похилого віку залишається в межах норми, характерної для дорослих. Це зумовлено зниженням синтезу креатиніну в осіб похилого віку внаслідок зниження маси тіла. Отже, «нормальна» концентрація креатиніну в плазмі крові в особи похилого віку не вказує на те, що у неї нормальна ШКФ. Нездатність розпізнати це та знизити дозу лікарського засобу, що виводиться шляхом ниркової екскреції, може привести до інтоксикації лікарським засобом.

ВПЛИВ ВІКУ НА МЕТАБОЛІЗМ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Декілька важливих ферментів, зокрема печінкова мітросомальна оксидаза, глюкуронілтрансфераза, ацетилтрансфераза та плазмові естерази, мають низьку активність у новонароджених, особливо у недоношених. Для того щоб ці ферменти досягли такої ж активності, як у дорослих, потрібно 8 тиж. або навіть довше. Відносна відсутність кон'югаційної активності у новонароджених може призвести до серйозних наслідків, як при ядерній жовтяниці, що виникає внаслідок витіснення білірубину лікарськими



засобами з його місць зв'язування на альбуміні (розд. 9), та синдромі «сірого малюка», зумовленого антибіотиком **хлорамфеніколом** (див. розд. 52). Спершу вважалося, що ці іноді фатальні стани виникають через наявність специфічної біохімічної чутливості до лікарського засобу у малюків, але насправді вони просто є результатом накопичення дуже великих тканинних концентрацій хлорамфеніколу внаслідок повільної кон'югації у печінці. Хлорамфенікол для малюків не більш токсичний, ніж для дорослих, за умови зменшення дози з урахуванням цього. Повільна кон'югація також є причиною того, чому **морфін** (який виводиться переважно у вигляді глюкуроніду, див. розд. 43) не застосовується в якості знеболювального засобу при пологах, оскільки цей лікарський засіб проходить через плаценту та має довгий період напіввиведення у новонароджених малюків, і спричиняє тривале пригнічення дихання.

Активність печінкових лізосомальних ферментів знижується повільно (та дуже мінливо) з віком, а об'єм розподілу жиророзчинних лікарських засобів зростає, оскільки в процесі старіння збільшується частка жиру в тілі. Одним із наслідків цього є збільшення періоду напіввиведення анкіолітичного засобу **діазепаму** в процесі старіння (рис. 12.2). Для деяких інших бензодіазепінів та їх активних метаболітів відзначається навіть більше вікове зростання періоду напіввиведення. Оскільки період напіввиведення визначає хід часу в накопиченні лікарського засобу при повторному введенні (розд. 11), підступні ефекти, що розвиваються протягом днів або тижнів, можуть виникнути в осіб похилого віку та помилково бути віднесені до вікових порушень пам'яті, а не до накопичення лікарського засобу. Навіть якщо середнє значення періоду напіввиведення змінене не значно, дуже часто має місце різке збільшення *варіабельності* періоду

напіввиведення з віком у різних осіб. Це важливо, оскільки до популяції людей старшого віку входять деякі особи зі значно зниженими показниками метаболізму лікарських засобів, тоді як такі відхилення не так часто зустрічаються в популяціях осіб молодого віку. Тому органи з контролю за лікарськими засобами часто вимагають проведення досліджень за участю осіб похилого віку як частини оцінювання лікарських засобів, що ймовірно будуть застосовуватись в осіб старшого віку.

ВІКОВІ ВАРІАЦІЇ ЧУТЛИВОСТІ ДО ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Одна й та сама концентрація засобу у плазмі крові може чинити різну дію в осіб молодшого та старшого віку. Бензодіазепіни (розд. 45) слугують прикладом цього, вони спричиняють сильнішу сплутаність свідомості та слабшу седацію в осіб похилого віку, ніж у молодших осіб; так само гіпотензивні засоби (розд. 23) частіше викликають постуральну гіпотензію у пацієнтів похилого віку, ніж у пацієнтів молодого віку.

ВАГІТНІСТЬ

Вагітність призводить до фізіологічних змін, які впливають на розподіл лікарського засобу між матір'ю та плодом. Концентрація альбуміну в плазмі крові матері знижується, що впливає на зв'язування лікарських засобів із білками плазми. Підвищується серцевий викид, що призводить до збільшення ниркового кровотоку та ШКФ і посиленого виведення лікарських засобів нирками. Ліпофільні молекули перетинають плацентарний бар'єр швидко, а гідрофобні лікарські засоби повільно, що обмежує вплив засобу на плід після приймання однієї дози лікарського засобу матір'ю. Плацентарний бар'єр попереджує проникнення деяких лікарських засобів через нього (наприклад, низькомолекулярних гепаринів; розд. 25) настільки ефективно, що їх можна тривало застосовувати у матері без впливу на плід. Однак лікарські засоби, що потрапляють до плода, виводяться з його організму повільніше, ніж з організму матері. Активність більшості ферментів, що беруть участь у метаболізмі лікарських засобів у печінці плода значно нижча, ніж у дорослих. Крім того, нирки плода не є ефективними шляхами елімінації, оскільки виведені лікарські засоби потрапляють в амніотичну рідину, яка заковтується плодом. Для більш повного опису див. матеріал Atkinson et al. (2012).

ЗАХВОРЮВАННЯ

Терапевтичні лікарські засоби призначають пацієнтам, отже, вплив захворювань на відповідь на лікарський засіб дуже важливий, особливо захворювань основних органів, що відповідають за метаболізм лікарського засобу та його виведення (включно з метаболітом). Детальний розгляд виходить за межі цієї книги, а зацікавленим чи-

тачам пропонуємо звернутись до клінічних публікацій, таких як розділи про захворювання нирок та печінки в матеріалі Atkinson et al. (2012). Захворювання можуть зумовлювати фармакокінетичні або фармакодинамічні варіації. Такі розповсюджені розлади, як порушення функції нирок або печінки, викликають схильність до розвитку токсичності шляхом несподівано вираженої або тривалої дії лікарського засобу внаслідок підвищення концентрації лікарського засобу після приймання «стандартної» дози. Абсорбція лікарських засобів сповільнюється при станах, що призводять до гастростазу (наприклад, мігрень, діабетична нейропатія) та може бути неповною у пацієнтів із мальабсорбцією внаслідок захворювань підшлункової залози чи клубової кишки або внаслідок набряку її слизової оболонки, спричиненого серцевою недостатністю чи нефротичним синдромом. *Нефротичний синдром* (що характеризується тяжкою протеїнурією, набряками та зниженням концентрації альбуміну в плазмі) призводить до порушення абсорбції лікарських засобів унаслідок набряку слизової оболонки кишківника; до порушень розподілу лікарських засобів унаслідок змін у зв'язуванні їх з альбуміном плазми та викликає нечутливість до діуретиків, таких як **фуросемід**, що діють на механізми транспорту іонів у поверхні просвіту канальцевого епітелію (розд. 30) через зв'язування лікарського засобу з альбуміном у канальцевій рідині. Із недостатньо зрозумілих причин *гіпотиреоз пов'язаний із підвищеною чутливістю до великої кількості лікарських засобів* (наприклад **петидину**). Гіпотермія (до якої, зокрема, схильні люди похилого віку) призводить до значного зниження кліренсу багатьох лікарських засобів.

Інші захворювання впливають на чутливість до лікарських засобів тим, що порушують механізми трансдукції сигналу (див. розд. 3). Тут можуть бути доречними такі приклади:

- Захворювання, що впливають на рецептори:
 - *міастенія*, аутоімунне захворювання, що характеризується продукуванням антитіл до нікотинчутливих рецепторів ацетилхоліну (розд. 14) і підвищеною чутливістю до засобів, які блокують нервово-м'язову передачу (наприклад **векуронію**) та інших лікарських засобів, що можуть впливати на неї (наприклад аміноглікозидні антибіотики, розд. 52);
 - *X-зчеплений нецукровий діабет*, що характеризується наявністю аномальних рецепторів (розд. 30) до антидіуретичного гормону (АДГ, вазопресину) та нечутливістю до нього;
 - *сімейна гіперхолестеринемія*, вроджене захворювання рецепторів до ліпопротеїнів низької щільності (розд. 24); гомозиготні особи відносно стійкі до лікування статинами (що частково діють за рахунок підвищення печінкової експресії цих ре-

цепторів), тоді як гетерозиготи набагато частіше мають хорошу відповідь на лікування статинами.

- Захворювання, що порушують механізми трансдукції сигналу:
 - *псевдогіпотироз*, що виникає внаслідок порушення зчеплення рецепторів, зчеплених із G-білком із аденілатциклазою;
 - *сімейне передчасне статеве дозрівання та гіпертиреоз*, спричинені активними аденіномами щитоподібної залози, кожне із цих захворювань зумовлене мутаціями рецепторів, зчеплених із G-білком, це призводить до того, що вони залишаються в «увімкненому» стані навіть за відсутності гормонів, які є їх природними агоністами.

ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Більшість пацієнтів, особливо особи похилого віку, отримують тривале лікування одним або кількома лікарськими засобами з приводу хронічних захворювань, таких як артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, остеоартроз і так далі. Гострі події (наприклад, інфекційні захворювання, інфаркт міокарда) лікують додатковими лікарськими засобами. Тому потенціал для взаємодії між лікарськими засобами є істотним, а взаємодія між ними складає 5–20 % побічних реакцій на лікарські засоби. Вони можуть бути серйозними (приблизно 30 % летальних побічних реакцій на лікарські засоби вважаються наслідком взаємодії між ними). Лікарські засоби також можуть взаємодіяти із хімічними сполуками в інших складових раціону харчування (наприклад, грейпфрутовий сік, що знижує експресію CYP3A4 у кишківнику) та рослинних лікарських засобах (таких як звіробій; розд. 48). Вживання однієї хімічної сполуки (А) може впливати на дію іншої (В) одним із двох загальних механізмів¹:

1. Шляхом модифікації фармакологічної дії сполуки В без впливу на її концентрацію у тканинній рідині (фармакодинамічна взаємодія).
2. Шляхом зміни концентрації сполуки В у місці реалізації її дії (фармакокінетична взаємодія), як описано в розд. 9 та 10.

ФАРМАКОДИНАМІЧНА ВЗАЄМОДІЯ

Фармакодинамічна взаємодія може відбуватися багатьма різними способами (включно із тими, що обговорюються в межах *антагонізму лікарських*

засобів у розд. 2). Існує багато механізмів і деякі приклади, що мають практичну важливість, мабуть, є більш доречними, ніж спроби їх класифікації.

- Антагоністи β -адренорецепторів порушують ефективність агоністів β -адренорецепторів, таких як **сальбутамол** (розд. 15).
- Багато діуретиків знижують концентрацію K^+ у плазмі крові (див. розд. 30) і тим самим створюють схильність до розвитку **дигоксину** токсичності та токсичності з боку *антиаритмічних засобів III класу* (розд. 22).
- **Силденафіл** пригнічує ізоформу фосфодієстераз (типу V), що інактивує цГМФ (розд. 21 та 36); тому він посилює дію органічних нітратів, які активують гуанілатциклазу, що може призвести до тяжкої артеріальної гіпотензії у пацієнтів, що вживають ці лікарські засоби.
- *Інгібітори моноаміноксидази* підвищують вміст норадреналіну, що зберігається в норадренергічних нервових закінченнях, вони небезпечно взаємодіють із такими лікарськими засобами, як **ефедрин** або **тирамін**, що призводить до вивільнення накопиченого норадреналіну. Це також стосується продуктів харчування, багатих на тирамін, особливо ферментованих сирів, таких як камамбер (див. розд. 48).
- **Варфарин** конкурує з вітаміном К, що порушує синтез різноманітних факторів коагуляції в печінці (див. розд. 25). У разі пригнічення синтезу вітаміну К у кишківнику (наприклад у разі приймання антибіотиків), антикоагулянтна дія варфарину посилюється.
- Ризик кровотечі, особливо шлункової, спричинений прийманням варфарину, посилюють засоби, що викликають кровотечу за рахунок інших механізмів (наприклад **аспирин**, який пригнічує біосинтез тромбоксану A_2 тромбоцитів і може зумовлювати ураження слизової оболонки шлунка; розд. 27).
- **Сульфаніламід** блокують синтез фолієвої кислоти бактеріями та іншими мікроорганізмами; триметоприм пригнічує її перетворення в активну тетрагідрофолатну форму. При сумісному прийманні ці засоби мають синергетичну дію у лікуванні *пневмоцистної* інфекції (розд. 54 та 55).
- *Нестероїдні протизапальні засоби* (НПЗЗ; розд. 27), такі як **ібупрофен** або **індометацин**, пригнічують синтез простагландинів, включно із судинорозширювальними/натрійуретичними нирковими простагландинами (простагландин E_2 , простагландин I_2). У разі їх застосування у пацієнтів, що отримують лікування з приводу артеріальної гіпертензії, вони спричиняють підвищення артеріального тиску. Якщо їх застосовувати для лікування пацієнтів, що отримують лікування діуретиками з приводу хронічної серцевої недостатності, то

¹ Слід згадати третю категорію взаємодій між фармацевтичними препаратами, коли лікарські засоби взаємодіють *in vitro* таким чином, що одна чи обидві сполуки інактивуються. Жодні фармакологічні принципи не беруть у цьому участі, лише хімічна реакція. Прикладом є утворення комплексу між **тіопенталом** та **суксаметонієм**, які не можна змішувати в одному шприці. **Гепарин** має високий заряд і таким чином взаємодіє із більшістю лужних лікарських засобів; іноді цю властивість застосовують для підтримки венозних катетерів або канюль у відкритому вигляді, гепарин може спричинити інактивацію лужних лікарських засобів, якщо їх ввести без попереднього промивання катетера фізіологічним розчином.

Взаємодія лікарських засобів



- Їх багато та вони різноманітні: шукайте додаткову інформацію, якщо у вас виникли якісь сумніви.
- Взаємодії можуть бути фармакодинамічними або фармакокінетичними.
- Фармакодинамічні взаємодії часто передбачувані на основі дії лікарських засобів, що взаємодіють.
- Фармакокінетичні взаємодії можуть включати в себе вплив на:
 - абсорбцію (розд. 9);
 - розподіл (наприклад, конкуренція за зв'язування з білками; розд. 9);
 - метаболізм у печінці (індукція або пригнічення; розд. 10);
 - виведення нирками (розд. 10).

вони спричиняють затримку води та солі, та як наслідок, декомпенсацію серцевої функції².

- Антагоністи H₁-гістамінових рецепторів, такі як **прометазин**, часто зумовлюють сонливість як небажану дію. Їх вживання з алкоголем створює ще більше труднощів, що призводить до нещасних випадків на роботі або автокатастроф.

Фармакокінетична взаємодія

Лікарські засоби можуть впливати на всі чотири головні процеси, що визначають фармакокінетику, – абсорбцію, розподіл, метаболізм та екскрецію (ADME). Такі взаємодії висвітлені в розд. 9 та 10.

ГЕНЕТИЧНІ ВАРІАЦІЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ВІДПОВІДІ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

На відповідь пацієнта на лікування певним лікарським засобом може впливати рідкісна генетична риса або комплекс багатофакторних рис, що включають в себе дію декількох генетичних факторів та факторів навколишнього середовища. Комплексні риси можуть не підпадати під типовий закон Менделя або родинне успадкування, оскільки вони чинять сукупний або синергетичний вплив на множинні варіанти генів, які можуть взаємодіяти із факторами навколишнього середовища, що призводить до виникнення широкого спектра міжособистісних варіацій відповіді на лікарський засіб. Потенційні фармакогенетичні маркери варіацій можуть включати вимірювані розбіжності в експресії генів або функціональні дефіцити, що належать до гене-

тичних факторів, наприклад соматичні мутації або мутації зародкової лінії та хромосомні аномалії.

Мутації є успадковуваними змінами в послідовності основ ДНК. Вони можуть або не можуть³ призводити до змін послідовності амінокислот у білку, який кодує ці гени. *Мутації зародкової лінії* або *набуті мутації* впливають на репродуктивні клітини організму (яйцеклітини або сперматозоїди) та можуть передаватись наступному поколінню, оскільки наявні в усіх клітинах. На практиці дослідження на наявність таких мутацій зародкової лінії в осіб зазвичай проводять на зразках венозної крові, яка містить хромосомну та мітохондріальну ДНК у лейкоцитах. Генетичні варіації зародкової лінії, які роблять внесок у відповідь на лікарські засоби та побічні реакції у певних популяціях, можна оцінити у великих групах або дослідженнях «випадок-контроль», де застосовують стратегії аналізу невеликих масивів генетичної інформації або секвенування повного генома/екзому з метою аналізу кількох мільйонів генетичних варіантів. Неподальку поява технологій типування генів з високою пропускну здатністю дала можливість проводити дослідження широких асоціацій генома для виявлення локусів, які потенційно пов'язані з дією лікарських засобів.

Соматичні або *набуті* мутації відсутні при народженні, але можуть виникати в будь-яких клітинах організму (за винятком яйцеклітин та сперматозоїдів) протягом життя та не передаються нащадкам. Тоді як вважається, що переважна більшість соматичних мутацій не мають клінічних наслідків, ті з них, що впливають на ключові сигнальні шляхи, залучені в процес росту клітин, їх поділ та диференціацію, можуть створювати передумови як для канцерогенезу, так і для розвитку мітохондріальних та нейродегенеративних розладів із пізнім початком. Деякі мутації соматичних клітин лежать в основі патогенезу деяких пухлин (розд. 6), а вибір лікарських засобів керується наявністю чи відсутністю таких клітинних мутацій. Геномні дослідження проводять на ДНК із зразків пухлини, отриманих хірургічним шляхом. Ці дослідження самі по собі включають ампліфікацію відповідної послідовності (послідовностей) та молекулярно-біологічні методи, де часто застосовують технологію чипів для виявлення різноманітних поліморфізмів.

Генетичні варіації або мутації не завжди шкідливі та можуть мати переваги в деяких умовах навколишнього середовища. Фармакогенетично

² Взаємодія з діуретиками може включати в себе фармакокінетичну взаємодію на додаток до фармакодинамічної дії, описаної тут, оскільки НПЗЗ конкурують зі слабкими кислотами, зокрема з діуретиками, за каналцеву секрецію; див. розд. 9.

³ Говорять, що генетичний код є «виродженим», оскільки містить надмірність, за якої більше ніж один набір триплетів основних нуклеотидів кодує кожну амінокислоту. «Тихі» мутації, що не супроводжуються зміною білків, а отже, і зміною функції, можуть бути наслідком зміни основи із залученням триплету, який кодує ту саму амінокислоту, що й нормальний триплет. Ці мутації не є а ні корисними, а ні такими, що користі не мають, тож вони будуть усунуті у процесі природної селекції або будуть накопичуватись у популяції за рахунок генів дикого типу.

релевантним зразком є X-зчеплений ген, що кодує *глюкозо-6-фосфатдегідрогеназу* (Г6ФДГ); дефіцит цього ферменту надає часткову стійкість до малярії (значна вибіркова перевага у частинах світу, де розповсюджене це захворювання) за рахунок схильності до гемолізу у відповідь на оксидантний стрес, зумовлений дією різноманітних складників раціону харчування, включно з деякими лікарськими засобами (наприклад протималярійний засіб **примахін**; див. розд. 55). Ця неоднозначність призводить до того, що аномальний ген зберігається в наступних популяціях з частотою, що залежить від балансу певних проблем у середовищі. Таким чином розповсюдженість дефіциту Г6ФДГ відповідає географічній розповсюдженості малярії. Ситуація, коли функціонально виражені форми гена поширені в популяції, називається «збалансованим» поліморфізмом (збалансованим, оскільки недоліки, наприклад у гомозигот, компенсуються наявністю переваг, наприклад у гетерозигот).

Поліморфізми є відносно розповсюдженими варіантами (альтернативні послідовності в локусі спіралі ДНК), що зустрічаються у > 1 % осіб певної популяції. Вони беруть свій початок від мутацій і перебувають у стабільному стані, якщо не функціонують, або зникають протягом наступних поколінь, якщо (як найчастіше трапляється) є такими, що не мають користі. Однак, якщо переважні вибіркові проблеми в середовищі є сприятливими та призводять до формування вибіркової переваги, то частота виникнення поліморфізму може підвищитись у наступних поколіннях. Тепер, коли гени можна легко секвенувати, стало очевидно, що *мононуклеотидні поліморфізми* ([SNP] – варіації послідовності ДНК, що відбуваються при порушенні в одному нуклеотиді у послідовності генома) трапляються дуже часто. Вони можуть спричинити заміну одного нуклеотиду іншим (заміна С на Т у двох третіх SNP), делецію або вставку нуклеотиду. Вставки та делеції одного чи декількох нуклеотидів (інші, аніж ті, коли зміна числа нуклеотидів кратна трьом) призводять до «зміщення рамки зчитування» у процесі трансляції. Наприклад, після вставки одного нуклеотиду перший елемент наступного триплету коду стає другим і всі наступні основи зміщуються на одне положення «праворуч». Зміни кодувальної ділянки гена можуть призвести до припинення синтезу білка, синтезу аномального білка або аномальної частоти білкового синтезу.

У середньому SNP трапляються із частотою в один випадок на кожні 300 основ протягом усього людського генома протяжністю в 3 млрд основ, що призводить до присутності близько 10 млн SNP. Вони можуть виникати у кодувальних (генних) та некодувальних ділянках генома й відігравати більш значущу фізіологічну роль, якщо розташовані поряд з геном або у регуляторній послідовності близько до гена. Поки що більшість SNP не мають чіткого зв'язку зі станами

здоров'я, деякі з них мають доведений зв'язок зі сприйнятливістю до шкідливих хімічних сполук, ступенем терапевтичної відповіді на лікарські засоби та ймовірністю розвитку захворювань. Наприклад, SNP із залученням гена *F5* можуть спричинити розлад згортання крові, пов'язаний із фактором V Лейдена, що є найбільш розповсюдженою формою набутої тромбофілії (розд. 25). Порушення функціонування фактора згортання V зумовлює підвищений ризик венозного тромбозу у відповідь на дію факторів навколишнього середовища, таких як тривале знерухомлення, однак воно могло мати перевагу для предків, які мали більший ризик кровотечі, ніж тромбозу.

МОНОГЕННІ ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ РОЗЛАДИ

Класична менделівська модель контрастує із комплексною парадигмою захворювань, оскільки вона застосовується до захворювань, пов'язаних з одним геном, або моногенних захворювань, коли мутація гена є основною чи єдиною причиною глибинного порушення. Це, як правило, рідкісні розлади, за яких генетичні варіанти, що лежать у їх основі, мають високу пенетрантність із такими моделями успадкування, які можна передбачити у рамках законів Менделя. Вони були виявлені для альбінізму (в альбіносів відсутній фермент, необхідний для синтезу коричневого пігменту меланіну) та інших «вроджених порушень обміну» на початку ХХ ст. Арчибальдом Гарродом (Archibald Garrod), британським лікарем, який розпочав дослідження біохімічної генетики. Дослідження цієї великої групи особливо рідкісних захворювань – внесок у наше розуміння таких конкретних аспектів молекулярної патології – сімейна гіперхолестеринемія та механізм дії статинів (розд. 24) є одним із прикладів; інші приклади моногенних розладів наведені далі.

ДЕФІЦИТ ХОЛІНЕСТЕРАЗИ У ПЛАЗМІ КРОВІ

У 1950 р. Волтер Калоу (Walter Kalow) відкрив, що чутливість до **суксаметонію** зумовлена генетичною варіацією швидкості метаболізму лікарських засобів внаслідок наявності менделівської аутосомно-рецесивної риси. Цей короткодійний засіб, що блокує нервово-м'язову передачу, широко застосовують в анестезії, та в нормі він швидко гідролізується холінестеразою плазми (розд. 14). Приблизно 1 із 3000 осіб не здатна до швидкої інактивації суксаметонію та в разі його застосування спостерігається подовження тривалості нервово-м'язового блоку; це виникає тому, що рецесивний ген відповідає за утворення аномальної холінестерази плазми. Аномальний фермент має змінену модель специфічності до субстрату та інгібітору. Його виявляють шляхом аналізу крові, коли оцінюють дію **дібукану**, який пригнічує аномальний фермент менш виражено, ніж нормальний. У гетерозиготних осіб гідроліз суксаметонію відбувається

більш-менш нормально, але їх холінестераза плазми має знижену чутливість до дібукаїну, що є середньою між здоровими та гомозиготними особами. Захворювання проявляється лише в гомозиготних осіб: вони виглядають цілком здоровими до тих пір, поки не піддаються дії суксаметонію або **мівакурію** (який також інактивується холінестеразою плазми), але відчувають більш тривалий параліч, якщо піддаються дії дози, яка може спричинити блок нервово-м'язової передачі у здорової особи лише на декілька хвилин⁴. Є й інші причини, з яких відповідь на введення суксаметонію може бути аномальною в окремого пацієнта, особливо *злаякісна гіперпірексія* (розд. 14), генетично обумовлена ідіо-синкратична побічна реакція на лікарський засіб за участю ріанодинових рецепторів (розд. 4). Важливо перевіряти сімейний анамнез та проводити обстеження членів родини, які також можуть мати такий генетичний розлад, але він трапляється настільки рідко, що на сьогодні проводити рутинний скринінг на його наявність перед застосуванням суксаметонію є непрактичним.

ГОСТРА ПЕРЕМІЖНА ПОРФІРІЯ

Печінкові *порфірії* є прототипними фармакогенетичними розладами, за яких пацієнти можуть мати симптоми, навіть якщо вони не піддавалися дії лікарського засобу, в той час як багато лікарських засобів можуть спровокувати дуже тяжке погіршення перебігу захворювання. Це спадкові порушення, що пов'язані з біохімічним шляхом біосинтезу порфіринового гему. *Гостра переміжна (інтерміттивна) порфірія* – найпоширеніша гостра й тяжка форма. Вона успадковується як аутосомно-домінантна ознака та зумовлена однією з багатьох різних мутацій гена, що кодує *порфобіліногендезаміназу* (PBGD), ключовий фермент у біосинтезі гема в попередниках еритроцитів, гепатоцитах та інших клітинах. Усі ці мутації знижують активність цього ферменту, а клінічні особливості зумовлені накопиченням попередників гему, зокрема порфіринів. Існує тісна взаємодія з навколишнім середовищем через вплив лікарських засобів, гормонів та інших хімічних речовин. Застосування заспокійливих, протисудомних або інших лікарських засобів у пацієнтів з недіагностованою порфірією може виявитися смертельним, хоча за відповідної підтримуваль-

ної терапії більшість пацієнтів цілковито одужують⁵. Багато лікарських засобів, особливо, але не виключно ті, що виступають індукторами ферментів CYP (наприклад, барбітурати, **гризеофульвін**, **карбамазепін**, естрогени – див. розд. 10), можуть спровокувати гострі напади у чутливих та схильних осіб. Порфірини синтезуються з S-амінолевулінової кислоти (ALA), яка утворюється під дією ALA-синтази в печінці. Цей фермент індукують такі лікарські засоби, як барбітурати, що призводить до зростання утворення ALA і, отже, збільшення накопичення порфірину. Як згадувалося раніше, генетична ознака успадковується як аутосомно-домінантна, але явна хвороба зустрічається у жінок приблизно в 5 разів частіше, ніж у чоловіків, оскільки гормональні коливання провокують гострі напади.

ДЕФІЦИТ АЦЕТИЛЮВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Обидва приклади, що розглядалися до цього моменту, – рідкісні захворювання. Однак у 1960-х роках Прайс-Еванс (Price-Evans) продемонстрував, що швидкість ацетилювання лікарських засобів варіювала в різних популяціях у результаті збалансованого поліморфізму. На рис. 12.3 зображено протиставлення орієнтовного гауссівського розподілу концентрацій у плазмі, що досягалися через 3 год після введення дози **саліцилату**, та бімодального розподілу концентрацій у плазмі після дози **ізоніазиду**. Концентрація ізоніазиду становила < 20 мкмоль/л приблизно у половині популяції, та в цій групі мода розподілу становила близько 9 мкмоль/л. В іншій половині популяції (концентрація у плазмі > 20 мкмоль/л) мода розподілу становила приблизно 30 мкмоль/л. Виведення ізоніазиду переважно залежить від ацетилювання, яке каталізується ферментом ацетилтрансферазою, а деякі дослідження повідомляють, що повільні ацетилятори наражаються на вищий ризик гепатотоксичності, пов'язаної з ізоніазидом. Однак дослідження, що тривають, дають змогу припустити, що побічні дії можуть виникати через декілька різних механізмів і що жоден окремих шлях або генетичний варіант не несе повну відповідальність за гепатотоксичність при застосуванні ізоніазиду.

Ацетилтрансфераза також важлива для метаболізму інших лікарських засобів, включаючи **гідралазін** (розд. 22), **прокаїнамід** (розд. 22), **дапсон** та різні інші сульфаніламідні (розд. 52), а статус ацетилятора впливає на медикаментоз-

⁴ Вочевидь, здоровий чоловік середнього віку консультувався в одного з авторів протягом кількох років з приводу артеріальної гіпертензії; також він консультувався у психіатра з приводу депресії. Із застосуванням інших видів лікування його стан не покращився, і він пройшов електросудомну терапію. Для попередження травмування, що могло бути зумовлене судомою, був застосований суксаметоній; зазвичай він призводить до короткочасного паралічу, але свідомість до цього бідного чоловіка повернулася двома днями пізніше, коли він зрозумів, що його відлучають від апарату штучного дихання у відділенні інтенсивної терапії. Подальший аналіз показав, що він є гомозиготним за геном, який кодує неефективну форму холінестерази плазми.

⁵ Тривалість життя пацієнтів з порфірією, діагностованою ретроспективно у великих групах осіб, об'єднаних кровною спорідненістю, у Скандинавії, отримана з парафіяльних даних, була нормальною до появи та широкого застосування барбітуратів та інших седативних і протисудомних засобів у XX ст., коли вона різко знизилася. У Британському національному формулярі (British National Formulary) наведено довгий та корисний перелік лікарських засобів, яких слід уникати, разом із застереженням про те, що лікарські засоби, які не входять до переліку, не обов'язково безпечні для таких пацієнтів!

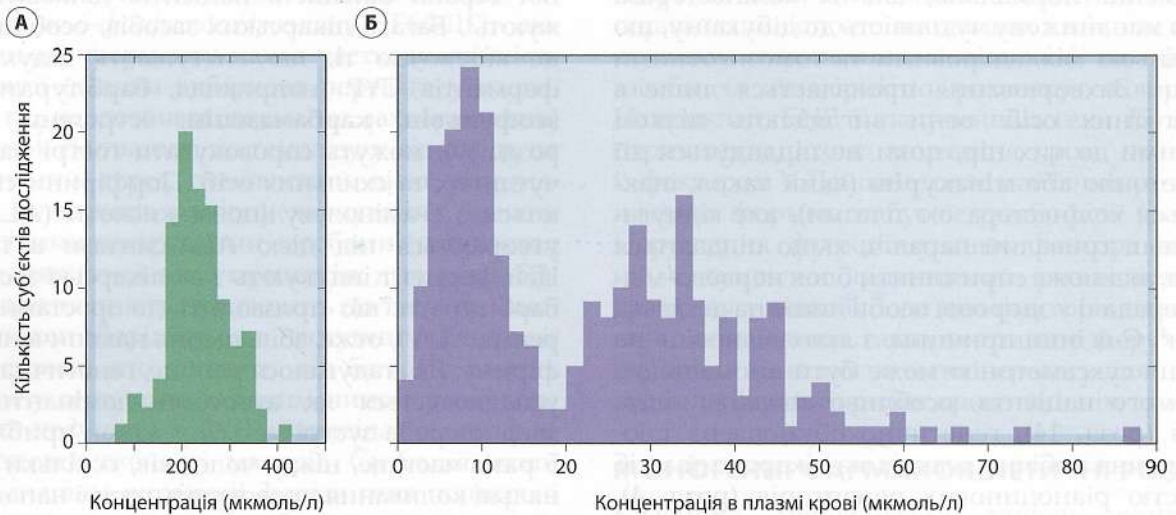


Рис. 12.3 Розподіл індивідуальних концентрацій у плазмі крові для двох лікарських засобів у людей. **А.** Концентрація саліцилату в плазмі крові через 3 год після перорального приймання натрію саліцилату. **Б.** Концентрація ізоніазиду в плазмі крові через 6 год після перорального приймання дози засобу. Зверніть увагу на нормально розподілені значення для саліцилату в порівнянні з бімодальним розподілом для ізоніазиду. (А – за матеріалами: Evans, D.A., Clarke, C.A., 1961. Br. Med. Bull. 17, 234–280; Б – за матеріалами: Price-Evans, D.A., 1963. Am. J. Med. 3, 639)

но-індукований *вовчак* (аутоімунний розлад здоров'я, що уражує багато органів, зокрема шкіру, суглоби та нирки), спричинений деякими з цих агентів. Однак ні фенотипування (шляхом вимірювання кінетики трансформації лікарських засобів), ні генотипування ацетилтрансферази не знайшли застосування у повсякденній клінічній практиці, ймовірно, тому, що ці лікарські засоби застосовуються порівняно рідко, й існує кілька альтернативних методів лікування, яким зазвичай віддають перевагу.

ОТОТОКСИЧНІСТЬ АМІНОГЛІКОЗИДІВ

У наведених вище прикладах варіації у хромосомних генах спричиняють зміни у відповіді на лікарські засоби. Підвищена схильність до втрати слуху, зумовленої аміноглікозидними антибіотиками (див. розд. 52), у деяких сім'ях успадковується інакше, а саме – передається виключно від матері всім її дітям. Це патерн, який очікується від мітохондріального гена; і справді, найпоширенішою сприятливою мутацією є заміщення одного нуклеотиду (від А до G) в положенні 1555 мітохондріального генома, яке позначається як *m.1555A > G*. На цю мутацію припадає 30–60 % ототоксичності аміноглікозидів у Китаї, де застосування аміноглікозидів є поширеним явищем. Аміноглікозиди діють шляхом зв'язування з бактеріальними рибосомами (розд. 52), які мають спільні властивості з мітохондріальними рибосомами людини (вважається, що мітохондрії еволюціонували із симбіотичних бактерій); аміноглікозиди призводять до ототоксичності в усіх осіб, які зазнали дії надто високої дози. Мутація *m.1555A > G* робить мітохондріальні рибосоми ще більш схожими на їхній бактеріальний аналог, збільшуючи спорід-

неність лікарського засобу, який залишається зв'язаним з рибосомами у волоскових клітинах у вусі протягом декількох місяців після одноразового застосування у схильних осіб. Хоча клінічна цінність ще не доведена, деякі експерти припускають, що скринінг на цей варіант може бути доцільним у дітей, які, ймовірно, потребують лікування аміноглікозидами (Linden Phillips, 2013).

ТЕРАПЕВТИЧНІ ЗАСОБИ ТА КЛІНІЧНО ДОСТУПНІ ФАРМАКОГЕНОМНІ АНАЛІЗИ

Очікувалось, що клінічні аналізи для прогнозування реакції на лікарські засоби будуть одним із перших способів застосування секвенування генома людини. Хоча зараз у продажу доступна низка нових фармакогенетичних аналізів як для працівників галузі охорони здоров'я, так і безпосередньо для споживачів, введення та впровадження в повсякденну клінічну практику сповільнюється різними науковими, комерційними, політичними та освітніми перепонами. Відшкодування витрат на дорогі аналізи та лікарські засоби, незалежно від того, яким коштом вони забезпечуються – бюджетним чи страховим, все більше залежить від доказів економічної користі. Тут необхідні нові фармакогенетичні аналізи, щоб мати позитивний або значущий вплив на практику призначення, наприклад використання альтернативного лікарського засобу або іншого режиму дозування, що призводить до помітного покращення результатів для пацієнта (Khoury & Galea, 2016; Manrai et al., 2016). Поки що у порівнянні з передовою практикою докази

на підтвердження будь-якого фармакогенетичного аналізу менш переконливі та не відповідають ідеалу рандомізованого контрольованого дослідження стратегії призначення, підкріпленої фармакогеномікою.

Крім того, оцінювання реакції на лікарський засіб за складними багатофакторними ознаками є основною проблемою, оскільки множинні гени та генетичні варіанти взаємодіють з факторами навколишнього середовища, а генетична складова може мати лише помірний вплив на ефект лікування. Більша частина попередніх досліджень була зосереджена на вражаючих поодиноких патогенних варіантах, які мають чітко очевидний або чітко окреслений ефект лікування типу «все або нічого». Насправді ж імовірність користі та шкоди від лікарського засобу часто є сукупністю тісно пов'язаних явищ із широким діапазоном варіацій у популяції (Manrai et al., 2016), і покладання на один прогностичний біомаркер може бути недостатньо точним або надійним при виборі лікування серйозних захворювань.

Ключовими етапами оцінювання фармакогенетичних маркерів у клінічному догляді має бути підтвердження аналітичної валідності (точність та надійність аналізу) та визначення надійної, повторюваної залежності між маркером та реакцією на лікарський засіб у популяції (клінічна валідність). Потім клінічна цінність має бути продемонстрована шляхом підвищення ефективності та безпеки у пацієнтів, які отримують терапевтичні схеми під контролем біомаркерів. Також існують фармакоекономічні міркування щодо того, чи є наявність генетичних маркерів достатньо частою в популяції пацієнтів, щоб виправдати витрати на скринінг. Потім нормотворчим органам та фінансовим установам доведеться розглянути обґрунтованість використання стратегії аналізу біомаркерів таким чином, щоб не затримувати лікування пацієнтів. Тут історичний підхід одногенного аналізу за потреби або аналізу «по одному» може здатися повільним, неефективним та дорогим порівняно з нещодавною доступністю превентивного тестування для множинних генетичних маркерів. Зростаюча доступність експрес-тестування з використанням мультигенних панелей означає, що генетичні дані з одного зразка особи можуть бути використані для прийняття багатьох різних терапевтичних рішень, які згодом виникають протягом усього життя.

На сьогодні фармакогенетична оцінка може включати аналізи на: а) варіанти різних HLA, які були тісно пов'язані зі сприйнятливістю до декількох серйозних шкідливих реакцій на лікарські засоби, які, ймовірно, могли розвиватися внаслідок імунологічної взаємодії між молекулою лікарського засобу та основними молекулами гістосумісності пацієнта (Chan et al., 2015); б) гени, що контролюють аспекти метаболізму лікарських засобів; в) гени, що кодують мішені лікарських засобів, коли поняття «супутня діагностика» (ви-

значене FDA як: «діагностичний аналіз, що використовується як супутник терапевтичного лікарського засобу для визначення можливості його застосування у конкретної особи») включає виявлення фармакогенетичного маркера, що дозволить зробити раціональний вибір лікарського засобу на основі шляху, пов'язаного з основною мутацією. Для одного лікарського засобу (**варфарину**) аналіз поєднує генетичну інформацію про метаболізм з інформацією про його мішень.

АНАЛІЗИ НА ГЕНИ HLA

АБАКАВІР ТА HLAB*5701

▼ **Абакавір** (розд. 53) – це високоефективний інгібітор зворотної транскриптази для лікування ВІЛ-інфекції. Його використання було обмежене значними висипаннями. Схильність до розвитку цієї побічної дії тісно пов'язана з варіантом HLA HLAB*5701, а аналіз на цей варіант зараз вважається стандартом допомоги, що підтримується проспективними рандомізованими дослідженнями (рис. 12.4; Martin, 2013).

ПРОТИСУДОМНІ ЗАСОБИ ТА HLAB*1502

▼ **Карбамазепін** (розд. 46) також може спричинити тяжкі (небезпечні для життя) висипання, зокрема *синдром Стивенса-Джонсона* та *токсичний епідермальний некроліз* (мультиформні висипання з болючими пухирчастими ураженнями та відшаруванням шкіри, що іноді поширюються на травний тракт), і зараз вважається безперервним захворюванням, що здебільшого відрізняється за ступенем тяжкості, виходячи з відсотка поверхні тіла, ураженої відшаруванням шкіри. Це пов'язано з певним алелем HLA, HLAB*1502, який частіше зустрічається серед представників етнічних груп у Тайланді, Малайзії та на Тайвані (Barbarino, 2015), але з набагато нижчою частотою у популяціях в Кореї, Японії та представників європеїдної раси. Скринінг на цю алель перед початком лікування потенційно доцільний в етнічних групах з високою частотою наявності алеля. У людей, у яких розвивається така реакція на карбамазепін, може виникнути подібна проблема при лікуванні **фенітоїном**, і той самий алель також був пов'язаний з реакціями гіперчутливості до цього лікарського засобу.

АНАЛІЗ ГЕНІВ, ПОВ'ЯЗАНИХ З МЕТАБОЛІЗМОМ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

ТІОПУРИНИ І ТПМТ

▼ Протягом останніх 50 років тіопуринові лікарські засоби (**тіогуанін**, **меркаптопурин** та його проліки **азатіоприн**; розд. 57) застосовували для лікування лейкозів, зокрема гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ, що становить приблизно п'яту частину всіх злоякісних новоутворень у дітей), а останнім часом – щоб викликати пригнічення імунітету, наприклад, при лікуванні запальних захворювань кишок. Всі ці лікарські засоби чинять токсичну дію на кістковий мозок та печінку і втрачають її під впливом тіопурин-S-метилтрансферази (ТПМТ), наявної в клітинах крові, а також ксантиноксидази. Існують великі успадковані варіації активності ТПМТ з тримодальним розподілом частоти (Weinshilboum & Sladek, 1980); низька активність ТПМТ у крові пов'язана з високою концентрацією активних 6-тіогуанінових нуклеотидів (ТГН) у крові та токсичною дією на кістковий мозок, тоді як висока активність

Фармакогенетика та фармакогеноміка

- Кілька спадкових розладів впливають на реакцію на лікарські засоби, зокрема:
 - дефіцит глюкозо-6-фосфатази, розлад, пов'язаний зі статтю, за якого уражені чоловіки (або, в рідкісних випадках, гомозиготні жінки) зазнають гемолізу під впливом різних хімічних речовин, включно з протималарійним лікарським засобом **примахіном**;
 - дефіцит холінестерази в плазмі, аутомно-рецесивний розлад, за якого збільшується чутливість до нервово-м'язового блокатора суксаметонію;
 - гостра інтерміттивна порфірія, аутомно-домінантне захворювання, що має тяжкий перебіг у жінок, за якого тяжкі напади спричиняються лікарськими засобами або ендогенними статевими гормонами, що індують ферменти CYP;
 - дефіцит ацетилятора лікарських засобів, збалансований поліморфізм;
 - підвищена сприйнятливості до ототоксичності з боку аміноглікозидів, що забезпечується мутацією мітохондріальної ДНК.
- Ці фармакогенетичні розлади доводять, що в деяких осіб реакція на лікарські засоби може бути детермінована генетично.
- Однуклеотидні поліморфізми (SNP) та комбінації SNP (гаплотипи) у генах, що кодують білки, які беруть участь у розподілі або дії лікарських засобів, є поширеними явищами та можуть передбачати реакцію на лікарські засоби. Фармакогеномні аналізи крові або тканин, видалених хірургічним шляхом, встановили зв'язок між декількома такими варіантами та індивідуальною реакцією на лікарський засіб; декілька таких аналізів доступні для клінічного використання, хоча їхній статус при індивідуалізації медикаментозного лікування все ще належить встановити.
- Такі аналізи доступні для:
 - декількох варіантів людського лейкоцитарного антигену (HLA), які передбачають токсичність **абакавіру**, **карбамазепіну** та **клозапіну**;
 - генів кількох ферментів у метаболізмі лікарських засобів, зокрема CYP2D6 і CYP2C9 й тіопурин-S-метилтрансферазу (ТПМТ);
 - гермінальних та соматичних мутацій рецепторів фактора росту, які передбачають чутливість до протипухлинної терапії, зокрема **іматинібу** та **трастузумабу**.

ТПМТ пов'язана з меншими концентраціями ТГН та зниженням ефективності. Перед початком лікування рекомендується проводити фенотипування (за допомогою аналізу крові на активність ТПМТ) або генотипування алелів ТПМТ – *TPMT*3A*, *TPMT*3C*, *TPMT*2*. Навіть при такому аналізі необхідний ре-

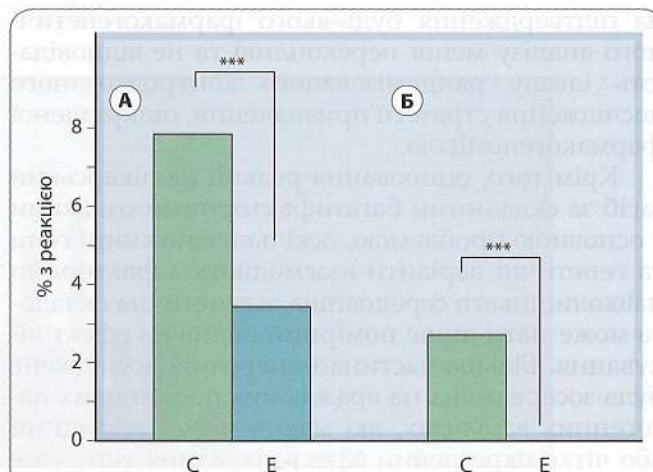


Рис. 12.4 Частота гіперчутливості до абакавіру зменшується за допомогою фармакогенетичного скринінгу. У дослідженні PREDICT-1 (Mallal et al., 2008) пацієнтів рандомізували до груп стандартної допомоги (С, контрольна група) або проспективного фармакогенетичного скринінгу (Е, експериментальна група). У контрольній групі усі пацієнти отримували терапію абакавіром, а в експериментальній – лише ті учасники, які мали негативний статус за *HLA-B*5701*. Дослідження мало дві заздалегідь визначені кінцеві точки: клінічно підозрювані реакції гіперчутливості (А) та клінічно підозрювані реакції, які були імунологічно підтвержені позитивним результатом шкірної проби (Б). Обидві кінцеві точки були на користь експериментальної групи ($p < 0,0001$). (Рисунок взято з Hughes, A.R. et al., 2008. Pharmacogenet. J. 8, 365–374)

гельний моніторинг рівня лейкоцитів через фактори чутливості навколишнього середовища (наприклад взаємодія лікарського засобу з алопуринолом через інгібування ксантиноксидази).

5-ФТОРУРАЦИЛ (5-ФУ) ТА DPYD

▼ **5-ФУ** (див. розд. 57, рис. 57.6) та споріднені сполуки, як-от капецитабін та тегафур, широко використовуються для лікування солідних пухлин, але мають змінну ефективність і непередбачувану слизово-шкірну токсичність. Він втрачає токсичну дію під впливом дигідропіримідиндегідрогенази (DPYD), яка має безліч клінічно упізнаних функціональних генетичних варіантів. Дефіцит DPYD зустрічається у 4–5 % населення та пов'язаний із серйозною токсичністю з боку 5-ФУ. Генетична інформація, доступна на сьогодні, не є цілковито чутливою чи конкретною, а найновіші пропозиції зосереджувались на коригуванні дозування, яке визначається показниками генної активності, що враховує кілька поліморфізмів.

ТАМОКСИФЕН, ОПІОЇДНІ АНАЛЬГЕТИКИ ТА CYP2D6

▼ **Тамоксифен** (розд. 36 та 57) метаболізується до антагоніста естрогену ендоксифену за допомогою CYP2D6, ферменту, який зазнає помітних поліморфних змін; кілька невеликих досліджень асоціацій показали зв'язок між генотипом CYP2D6 та ефективністю. Наразі доступні аналізи визначення генотипу для CYP2D6, але результати більших порівняльних випробувань тамоксифену дали менш послідовні результати.

Опіїдні анальгетики, такі як кодеїн і трамадол, метаболізуються CYP2D6 в активні опіїдні сполуки, які мають знеболювальні властивості, але також пов'язані з такими серйозними побічними діями як седация та пригнічення дихання. Особи з уповільненим метаболізмом можуть досягти лише обмеженого полегшення болю за допомогою кодеїну або трамадолу, тоді як особи з пришвидшеним метаболізмом можуть страждати на надмірну токсичність.

ГЕННІ АНАЛІЗИ, ПОВ'ЯЗАНІ З МІШЕННЮ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ («СУПУТНЯ ДІАГНОСТИКА»)

ТРАСТУЗУМАБ ТА HER2

▼ **Трастузумаб** («Герцептин»; розд. 57) – моноклональне антитіло, що діє як антагоніст епідермального фактора росту (EGF), зв'язуючись з одним із його рецепторів (рецептор EGF людини 2-го типу – HER2), який може зустрічатися в тканині пухлини в результаті соматичної мутації. Він застосовується у пацієнтів з раком грудної залози, в яких пухлинна тканина надмірно експресує цей рецептор. Інші пацієнти не отримують від нього жодної користі.

ДАЗАТИНІБ, ІМАТИНІБ ТА BCR-ABL1

▼ **Дазатиніб** та **імадиніб** – це інгібітори тирозинкінази першої лінії, що застосовуються при гемабластозах, що характеризуються наявністю філадельфійської хромосоми, а саме хронічному мієлоїдному лейкозі (ХМЛ), а також у деяких дорослих осіб із ГЛЛ. Філадельфійська хромосома виникає в результаті дефекту транслокації, коли частини двох хромосом (9 та 22) міняються місцями; частина «кластерного регіону точкового розриву» (BCR) у хромосомі 22 зв'язується з ділянкою хромосоми 9 «Abelson-1» (ABL). Мутація (T315I) у BCR/ABL призводить до стійкості до гальмівного ефекту дазатинібу, тому пацієнти з цим варіантом не отримують користі від цього лікарського засобу. Понатиніб зареєстрований у США для лікування пацієнтів, які мають таку мутацію BCR-ABL T315I.

КОМБІНОВАНІ ГЕННІ АНАЛІЗИ (МЕТАБОЛІЗМ ТА ГЕНИ-МІШЕНІ)

ВАРФАРИН ТА CYP2C9 + ГЕНОТИПУВАННЯ VKORC1

▼ **Варфарин** – це справжній приклад лікарського засобу з вузьким профілем користь/шкода, застосування якого потребує індивідуального підбирання дози. Дозу підбирають шляхом вимірювання міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), показника його впливу на згортання крові (розд. 25), але тромботичні події, незважаючи на лікування (відсутність ефективності) та серйозні побічні дії (зазвичай кровотеча), залишаються надто поширеними явищами. Варфарин є найбільш широко застосовуваним лікарським засобом, для якого було запропоновано фармакогенетичне тестування, що ґрунтується на дослідженні, яке свідчить про те, що поліморфізми в його ключовій мішені, епоксидредуктази вітаміну К (VKOR; див. рис. 25.5) та в CYP2C9, які беруть участь у його метаболізмі, пов'язані з результатами. На рис. 12.5 показано вплив гаплотипу VKOR та генотипу CYP2C9 на середню дозу варфарину, необхідну для досягнення терапевтичного МНВ. Запропоновано алгоритми дозування на основі результатів аналізу на поліморфізм цих генів. Рандомізоване дослідження віддало перевагу цій стратегії для початку лікування порівняно зі стандартним підходом з навантажу-



Рис. 12.5 Вплив гаплотипу VKOR та генотипу CYP2C9 на дозу варфарину. 186 пацієнтів, які тривалий час отримували терапію варфарином і вже проходили дослідження на CYP2C9, брали участь у ретроспективному дослідженні на генетичні варіанти VKOR (Rieder et al., 2005). Гаплотип VKOR, а також генотип CYP2C9 впливали на середню дозу варфарину (яка була скоригована для досягнення терапевтичного МНВ). А – гаплотипи 1 та 2; В – гаплотипи 7, 8 та 9. А/А, А/В та В/В представляють комбінації гаплотипів. *1/*1 представляє гомозиготи дикого типу CYP2C9; *2 та *3 представляють варіанти CYP2C9. (Рисунок взято з Beitelshes, A.L., McLeod, H.L., 2006. Applying pharmacogenomics to enhance the use of biomarkers for drug effect and drug safety. TIPS 27, 498–502)

вальною дозою, але генетичний аналіз не покращив індивідуальний алгоритм для початку введення доз на основі інших клінічних змінних (Zineh et al., 2013).

ВИСНОВКИ

Близнюкові дослідження та кілька добре задокументованих моногенних захворювань (включно з менделівськими хромосомними – аутосомно-рецесивними, аутосомно-домінантними та Х-зчепленими – й мітохондріальними розладами, що успадковуються від матері) доводять концепцію про те, що схильність та чутливість до побічної дії лікарських засобів може бути зумовлена генетично. Фармакогенетичні аналізи пропонують можливість отримання більш точної «персоналізованої» терапії декількома лікарськими засобами з приводу різних розладів, але бракує високоякісних доказів клінічної цінності за результатами досліджень у великій популяції, особливо у випадках, коли на реакцію на лікарський засіб впливають складні багатобактерні риси. Це галузь активної дослідницької діяльності, швидкого прогресу та високих сподівань, але підтвердження того, що такі аналізи доповнюють поточну передову практику та покращують результати терапії, залишається складним завданням.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ТА РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Додаткові джерела інформації

- Doogue, M.P., Polasek, T.M., 2011. Drug dosing in renal disease. *Clin. Biochem. Rev.* 32, 69–73. (Принципи та практика коригування дози у пацієнтів з нирковою недостатністю.)
- Chan, S.L., Jin, S., Loh, M., Brunham, L.R., 2015. Progress in understanding the genomic basis for adverse drug reactions: a comprehensive review and focus on the role of ethnicity. *Pharmacogenomics* 16, 1161–1178. (Описує прогрес генетичних аналізів та досліджень при оцінюванні сприйнятливості до небезпечних реакцій на лікарські засоби.)
- Khoury, M.J., 2017. No shortcuts on the long road to evidence-based genomic medicine. *JAMA* 318 (1), 27–28.
- Pavlos, R., Mallal, S., Phillips, E., 2012. HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 13, 1285–1306.
- Phillips, E.J., Mallal, S.A., 2011. HLA-B*1502 screening and toxic effects of carbamazepine. *N. Engl. J. Med.* 365, 672.
- Phillips, K.A., Deverka, P.A., Sox, H.C., et al., 2017. Making genomic medicine evidence-based and patient-centered: a structured review and landscape analysis of comparative effectiveness research. *Genet. Med.* 19 (10), 1081–1091. (Всебічний огляд, який розповідає про відсутність доказів клінічного застосування та користі для пацієнтів.)
- Relling, M.V., Evans, W.E., 2015. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature* 526, 343–350. (Відмінна оглядова стаття про фармакогенетичні аналізи, що мають клінічне значення, та перешкоди для широкого впровадження.)
- Weng, L.M., Zhang, L., Peng, Y., Huang, R.S., 2013. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: a bridge to individualized cancer therapy. *Pharmacogenomics* 14, 315–324.
- Список використаних джерел**
- Atkinson, A.J., Jr., Huang, S.M., Lertora, J., et al., 2012. Principles of Clinical Pharmacology, second ed. Academic Press, San Diego. (Включає детальний звіт про клінічні аспекти, включаючи вплив захворювань нирок та печінки на фармакокінетику, вплив віку та на медикаментозну терапію у вагітних та жінок, які годують груддю.)
- Barbarino, J.M., Kroetz, D.L., Klein, T.E., Altman, R.B., 2015. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for Human Leukocyte Antigen B (HLA-B). *Pharmacogenet. Genomics* 25, 205–221.
- Cooper, R.S., Kaufman, J.S., Ward, R., 2003. Race and genomics. *N.Engl. J. Med.* 348, 1166–1170. (Науковий та ґрунтовний скептичний аналіз.)
- Khoury, M.J., Galea, S., 2016. Will precision medicine improve population health? *JAMA* 316, 1357–1358.
- Linden Phillips, L., Bitner-Glindzicz, M., Lench, N., et al., 2013. The future role of genetic screening to detect newborns at risk of childhood-onset hearing loss. *Int. J. Audiol.* 52, 124–133.
- Manrai, A.K., Ioannidis, J.A., Kohane, I.S., 2016. Clinical genomics: from pathogenicity claims to quantitative risk estimates. *JAMA* 315, 1233–1234. (Доводить, що клінічно корисний вплив на догляд за пацієнтами ще має бути послідовно продемонстрований фармакогенетичними аналізами.)
- Mallal, S., Phillips, E., Carosi, G., et al., 2008. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N. Engl. J. Med.* 358, 568–579.
- Martin, M.A., Kroetz, D.L., 2013. Abacavir pharmacogenetics – from initial reports to standard of care. *Pharmacotherapy* 33, 765–775.
- Rieder, M.J., Reiner, A.P., Gage, B.F., et al., 2005. Effect of VKORC1 haplotype on transcriptional regulation and warfarin dose. *N. Engl. J. Med.* 352, 2285–2293.
- Shah, R.R., Shah, D.R., 2012. Personalized medicine: is it a pharmacogenetic mirage? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 74, SI 698–SI 721.
- Stergiopoulos, K., Brown, D.L., 2014. Genotype-guided vs clinical dosing of warfarin and its analogues: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern. Med.* 174, 1330–1338. (Метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень схем застосування варфарину, під контролем генотипу.)
- Teml, A., Schaeffeler, E., Schwab, M., 2009. Pretreatment determination of TPMT – state of the art in clinical practice. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 65, 219–221, and related articles. (Представляє випуск, присвячений впливу поліморфізмів ТПМТ на використання тіопурину в клінічній практиці.)
- Wadman, M., 2005. Drug targeting: is race enough? *Nature* 435, 1008–1009. (Hi!)
- Weinshilboum, R.M., Sladek, S.L., 1980. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am. J. Hum. Genet.* 32, 651–662.
- Wood, A.J.J., 2001. Racial differences in response to drugs – pointers to genetic differences. *N. Engl. J. Med.* 344, 1393–1396.
- Zineh, I., Pacanowski, M., Woodcock, J., 2013. Pharmacogenetics and coumarins dosing – recalibrating expectations. *N. Engl. J. Med.* 369, 2273–2275.

Шкідливий вплив ліків

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

У цьому розділі йдеться про шкідливий вплив лікарських засобів у контексті терапевтичного застосування – так звані несприятливі реакції на лікарські засоби – та навмисні або випадкові передозування. Іноді шкода є небезпечною для життя або необоротною, але варто враховувати, що значні побічні ефекти мають практично всі лікарські засоби, описані в цій книзі. Розглянуто класифікацію побічних реакцій на лікарські засоби та основні аспекти їх токсичності, а саме: описано тестування на токсичність при їх розробці, механізми індукованих токсинами пошкодження клітин, мутагенез і канцерогенез, тератогенність та алергійні реакції.

ВСТУП

Парацельсу, алхіміку XVI ст., приписують афоризм про те, що всі лікарські засоби є отрутами: «дозування робить їх або отрутою, або ліками». У наш час токсична дія лікарських засобів залишається клінічно важливою в контексті передозування (самоотруєння становить приблизно 10 % навантаження відділень невідкладної медицини у Великій Британії; але отруєння з метою самогубства трапляється надзвичайно рідко). Деякі чутливі особи можуть відчувати дозозалежну токсичність навіть при вживанні терапевтичних доз, і частково ця чутливість обумовлена генетично. Нині є широкий спектр генетичних тестів для ідентифікації та передбачення ризику в чутливих осіб, хоча ці тести рутинно використовуються у сучасній клінічній практиці відносно рідко (розд. 12).

Суворі випробування на токсичність на тваринах (див. с. 309), зокрема тести на канцерогенність, тератогенність та органоспецифічну токсичність, проводять щодо потенційних нових лікарських засобів під час їх розробки (див. розд. 60), і часто це призводить до відмови від сполуки перед її випробуванням на людях. Результати дослідження на токсичність є частиною пакета інформації, який регулярно подають до регуляторних органів фармацевтичні компанії з метою отримання дозволу на продаж нового препарату. Проте шкідливі наслідки часто спостерігаються вже після того, як лікарські засоби починають використовувати люди, через появу побічних ефектів, не виявлених у тварин. Ці шкідливі ефекти зазвичай називають «несприятливими побічними реакціями»

(НПР) на лікарські засоби, і вони викликають велику стурбованість у органів контролю за ліками, на які покладено відповідальність щодо встановлення безпеки, а також ефективності препаратів. Особливу тривогу викликають непередбачувані події. Деякі НПР можна передбачити як наслідок основних фармакологічних ефектів препарату, і тому їх відносно легко розпізнати, але деякі (наприклад імунологічні реакції) є непередбачуваними, іноді серйозними та, ймовірно, трапляються лише у певних пацієнтів.

Клінічно важливі НПР є частими, дорогими та їх часто можна уникнути (див.: Pirmohamed et al., 2004)¹. Основною мішенню може бути будь-який орган, і одночасно можуть бути задіяні кілька систем органів. Іноді симптоми та ознаки тісно пов'язані з введенням та припиненням прийому ліків, але в інших випадках побічні ефекти виникають лише при тривалому застосуванні (наприклад, *остеопороз* внаслідок тривалої терапії високими дозами глюкокортикоїдів (розд. 34) або *пізня дискінезія* через постійне вживання антипсихотичних засобів (розд. 47)). Деякі побічні ефекти виникають після припинення лікування або протягом кількох днів (наприклад, тахікардія внаслідок різкої відміни блокаторів β-адренорецепторів), або відстрочено, коли симптоми вперше з'являються через місяці чи роки після припинення лікування, як, наприклад, у випадку з деякими повторними злоякісними утвореннями після успішної хіміотерапії. Отже, передбачення, уникнення, визнання та реагування на НПР є одними з найскладніших і найважливіших питань клінічної практики. Оцінювання шкоди від несподіваних або рідкісних побічних реакцій після тривалих періодів терапії є особливо проблематичним. За таких обставин рідко можна зробити точну оцінку ризику.

КЛАСИФІКАЦІЯ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Шкідливий вплив ліків може бути або не бути пов'язаним з відомим механізмом дії препарату. У будь-якому випадку індивідуальні зміни (див. розд. 12) є основним чинником у визначенні від-

¹ Через НПР відбулися 6,5 % госпіталізацій у Великій Британії з прогнозованою річною вартістю 466 млн фунтів стерлінгів. Антиагрегантні препарати, діуретики, нестероїдні протизапальні засоби та антикоагулянти спричинили 50 % НПР, і при цьому 2,3 % пацієнтів померли. Більшості зазначених реакцій можна було уникнути.

повіді конкретного пацієнта та його схильності до побічних реакцій. Еронсон і Фернер (Aronson and Ferner, 2003) запропонували описувати побічні реакції відповідно до дози, часу і чутливості (*англ.* dose, time course and susceptibility to harm, DoTS). Потенційна чутливість обумовлена низкою факторів (віком, супутніми захворюваннями тощо), і це потрібно враховувати.

ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ, ЩО ВІДПОВІДАЮТЬ ФАРМАКОЛОГІЧНІЙ ДІЇ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Багато побічних ефектів, пов'язаних з відомими фармакологічними діями лікарських засобів, є передбачуваними, принаймні, якщо ці дії добре усвідомлено. Іноді їх називають побічними реакціями типу А (від *англ.* «augmented» – доданий, розширений) за класифікацією Роулінза і Томсона (Rawlins and Thomson); вони пов'язані з дозою та індивідуальною чутливістю (Lee, 2005). Багато таких реакцій було описано в попередніх розділах. Наприклад, постуральна гіпотензія виникає при застосуванні антагоністів α_1 -адренорецепторів, кровотечі – антикоагулянтів, седация – анксиолітиків тощо. У багатьох випадках небажані ефекти цього типу є оборотними, і проблему часто можна вирішити, відкоригувавши дозу, щоб отримати сприятливіший баланс між ефективністю та безпекою. Такі ефекти іноді є серйозними (наприклад, внутрішньомозкові кровотечі, зумовлені антикоагулянтами, гіпоглікемічна кома, спричинена інсуліном), а іноді їхня оборотність ускладнена (наприклад, залежність від наркотиків, зумовлена опіоїдними анальгетиками (див. розд. 50)).

Деякі побічні ефекти, пов'язані з основною дією препарату, призводять до дискретних подій, а не до наростання симптомів, і їх важко виявити. Наприклад, препарати, що блокують циклооксигеназу (ЦОГ)-2 (зокрема «коксиби», наприклад **рофекоксиб**, **целекоксиб** та **вальдекоксиб**, а також звичайні нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)), збільшують ризик інфаркту міокарда залежно від дози (розд. 27). Цей потенційний ефект можна було передбачити, врахувавши здатність цих препаратів інгібувати біосинтез простагліну та підвищувати артеріальний тиск, і ранні дослідження вказали на такі проблеми. Цей ефект було важко довести через високу частоту тромбозу вінцевих артерій, і лише тоді, коли плацебо-контрольовані дослідження провели за іншим показанням (очікувалось, що інгібітори ЦОГ-2 можуть запобігти раку кишківника), цей ефект було однозначно підтверджено.

ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ, НЕ ПОВ'ЯЗАНІ З ВІДОМОЮ ФАРМАКОЛОГІЧНОЮ ДІЄЮ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Побічні ефекти, не пов'язані з основною фармакологічною дією, можуть бути передбачуваними у разі надмірного прийому препарату, напри-

клад, гепатотоксичність **парацетамолу** (див. далі) чи шум у вухах, спричинений **аспірином**; або при підвищеній чутливості, зокрема під час вагітності або через схильність до розладів, наприклад унаслідок дефіциту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази або мутації в мітохондріальній ДНК, що сприяє ототоксичності аміноглікозидів (розд. 12).

Непередбачувані реакції, не пов'язані з основною дією лікарського засобу (іноді їх називають ідіосинкратичними реакціями, або реакціями типу В (від *англ.* «bizarre» – незвичайний, аномальний) за класифікацією Роулінза і Томсона часто ініціюються швидше хімічно реактивним метаболітом, ніж вихідним препаратом. До прикладів таких НПЗ, часто імунологічного характеру, належать індуковане лікарськими засобами ураження печінки або нирок, пригнічення функції кісткового мозку, канцерогенез і порушення розвитку плода. Нечастими, але важкими непередбачуваними побічними ефектами, про які згадувалося в попередніх розділах, є апластична анемія, спричинена **хлорамфеніколом**, та анафілаксія у відповідь на **пеніцилін**. Вони зазвичай тяжкі – інакше б їх не розпізнали – і їх важливо враховувати для встановлення безпеки лікарських засобів. Непередбачуваний характер таких реакцій означає, що коригування рекомендованої терапії (наприклад застосування меншої дози) може їм не запобігти.

Підручник Мейлера «Побічні ефекти лікарських засобів» (Meyler's Side Effects of Drug) є всеосяжним регулярно оновлюваним джерелом, в якому детально висвітлено НПЗ та їхні клінічні прояви (Aronson, 2015).

ТОКСИЧНІСТЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

ТЕСТУВАННЯ ТОКСИЧНОСТІ

Тестування токсичності на тваринах проводять щодо нових лікарських засобів для визначення потенційної небезпеки перед їх введенням людині. Це передбачає використання широкого спектра тестів для різних видів, з тривалим введенням препарату, регулярним моніторингом фізіологічних або біохімічних відхилень та детальним посмертним обстеженням наприкінці випробування для виявлення будь-яких грубих або гістологічних відхилень. Тестування на токсичність проводять з дозами, що значно перевищують очікуваний терапевтичний діапазон, і воно дає змогу встановити, які тканини чи органи є ймовірними «мішенями» токсичної дії лікарського засобу. Дослідження відновлення проводять, щоб оцінити, чи токсичні ефекти є оборотними, а особливу увагу приділяють необоротним змінам, таким як канцерогенез або нейродегенерація. Основне припущення полягає в тому, що токсичні ефекти, зумовлені препаратом, подібні у людей і тварин. Однак є широкі міжвидові відмінності, особливо у фер-

Види токсичності ліків



- Токсична дія ліків може бути:
 - пов'язана з основною фармакологічною дією (наприклад кровотеча при застосуванні антикоагулянтів) і зазвичай може бути передбачена на основі знань про мішені;
 - не пов'язана з основною фармакологічною дією (наприклад ураження печінки **парацетамолом**), її може бути важко передбачити, іноді її називають «нецільовим» пошкодженням (пошкодженням не тієї мішені).
- Деякі побічні реакції, що виникають при використанні звичайних терапевтичних доз, спочатку непередбачувані, серйозні і нечасті (наприклад агранулоцитоз при застосуванні **карбімазолу**). Такі реакції (їх називають ідіосинкратичними) майже неминуче виявляються лише після широкого застосування нового лікарського засобу. Іноді можлива розробка тесту для вилучення чутливих суб'єктів з-під медикаментозного впливу (наприклад, варіанти мітохондріальної ДНК/збільшена чутливість до ототоксичності аміноглікозидів).
- Побічні ефекти, не пов'язані з основною дією лікарського засобу, часто зумовлені реактивними метаболітами та/або імунологічними реакціями.

ментах, які метаболізують лікарські засоби; отже, токсичний метаболіт, що утворюється в одного виду, може не утворюватися в іншого, і тому тестування токсичності на тваринах не завжди є надійним орієнтиром. **Пронеталол**, перший синтезований антагоніст β -адренорецептора, не було розроблено як лікарський засіб, оскільки він був канцерогенним у мишей; згодом виявилося, що канцерогенність виявили лише в одного протестованого виду, але до того часу інші β -блокатори вже були в розробці.

Токсичні ефекти можуть варіювати від незначних до настільки серйозних, що виключають подальше використання сполуки. Проміжні рівні токсичності є більш прийнятними для препаратів, призначених для лікування тяжких захворювань (наприклад, СНІДу або раку), і рішення про те, продовжувати розробку чи ні, часто важко прийняти. Якщо розробка все-таки триватиме, моніторинг безпеки може бути зосереджений на системі, позначеній як потенційна мішень токсичності, за допомогою дослідів на тваринах². *Безпека препарату* (на відміну від

² Цінність тестування токсичності ілюструє досвід застосування **трипаранолу**, препарату для зниження рівня холестерину, який продавали у США у 1959 р. Через три роки команда з FDA, діючи за рекомендацією, відвідала виробника з несподіваним візитом, і виявила фальсифікацію токсикологічних даних, що демонстрували виникнення катаракти у шурів та собак. Для препарату скасували дозвіл, але у деяких пацієнтів, котрі приймали його протягом року або більше, з'явилася катаракта. Нині регуляторні органи вимагають, щоб випробування токсичності проводилося відповідно до чітко визначеного кодексу практики (Good Laboratory Practice), який охоплює багато гарантій для мінімізації ризику помилки чи шахрайства.

токсичності) може бути встановлена лише під час застосування у людей.

ЗАГАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ ІНДУКОВАНОГО ТОКСИНАМИ ПОШКОДЖЕННЯ КЛІТИН ТА ЇХ ЗАГИБЕЛІ

Токсична концентрація лікарських засобів або їх метаболітів може спричинити некроз; проте дедалі більше визнають значення (таке саме або більше) запрограмованої загибелі клітин (апоптоз; див. розд. 6), особливо при хронічній токсичності.

Хімічно реактивні метаболіти лікарських засобів можуть утворювати ковалентні зв'язки з молекулами-мішенями або пошкоджувати тканини за допомогою нековалентних механізмів. Печінка має велике значення для метаболізму лікарських засобів (розд. 10), а гепатоцити зазнають впливу вищих концентрацій початкових метаболітів. Препарати та їх полярні метаболіти концентруються в канальцевій рідині нирок, коли вода реабсорбується, тому ниркові канальці зазнають впливу вищих концентрацій лікарських засобів, ніж інші тканини. Деякі гепатотоксичні препарати (наприклад парацетамол) також є нефротоксичними.

Отже, ураження печінки чи нирок є поширеними причинами відмови від розробки препаратів під час тестування на токсичність, тому рутинними є хімічні аналізи для виявлення ураження печінки (зазвичай визначають рівень ферментів трансаміназ у плазмі або сироватці крові) та функції нирок (зазвичай концентрація креатиніну).

НЕКОВАЛЕНТНІ ВЗАЄМОДІЇ

▼ Реактивні метаболіти ліків потенційно причетні до кількох цитотоксичних нековалентних процесів, зокрема:

- пероксидного окиснення ліпідів;
- утворення токсичних активних форм кисню;
- виснаження відновленого глутатіону (GSH);
- модифікації сульфгідрильних груп.

Пероксидне окиснення ліпідів

▼ Пероксидне окиснення ненасичених ліпідів може ініціюватися або активними метаболітами, або активними формами кисню (рис. 58.1). Пероксирадикали ліпідів (ROO^{\cdot}) можуть утворювати гідропероксили ліпідів (ROOH), які виробляють подальші пероксирадикали ліпідів. Ця ланцюгова реакція – пероксидативний каскад – може вразити-решт вплинути на більшу частину ліпідів мембрани. Захисні механізми, наприклад пероксидаза GSH та вітамін E, захищають від цього. Пошкодження клітин є результатом зміни проникності мембран або реакцій продуктів пероксидного окиснення ліпідів з білками.

Активні форми кисню

▼ Після відновлення молекулярного кисню до супероксидного аніона ($\text{O}_2^{\cdot-}$) може відбуватися ферментативне перетворення в пероксид водню (H_2O_2), гідропероксильні (HO_2^{\cdot}) та гідроксильні (OH^{\cdot}) радикали або синглетний кисень. Ці активні форми кисню є цитотоксичними як безпосередньо, так і через пероксидне окиснення ліпідів і відіграють важливу

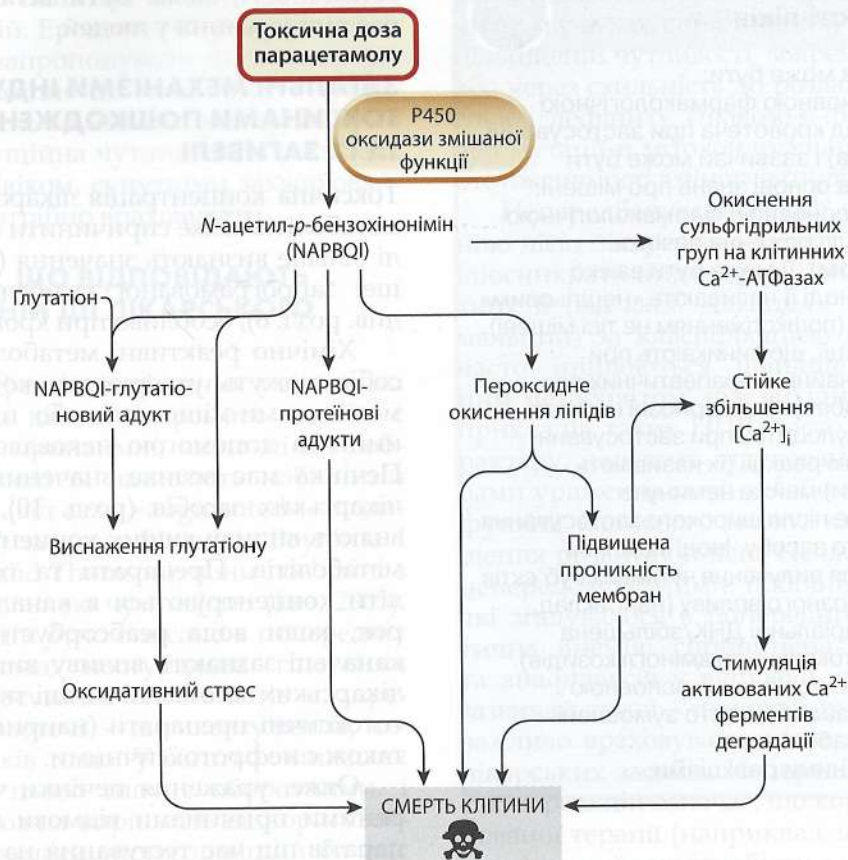


Рис. 58.1 Потенційні механізми загибелі клітин печінки в результаті метаболізму парацетамолу до *N*-ацетил-*p*-бензохіноніміну (NAPBQI). (На основі даних: Boobis, A.R. et al., 1989. Trends Pharmacol. Sci. 10, 275–280 і Nelson, S.D., Pearson, P.G., 1990. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 30, 169)

роль у виникненні ексайтотоксичності та нейродегенерації (розд. 41, рис. 41.2).

Виснаження глутатіону

▼ Окисно-відновний цикл глутатіону захищає клітини від оксидативного стресу. Вміст GSH може виснажуватися через накопичення нормальних продуктів окиснення клітинного метаболізму або під дією отруйних хімічних речовин. GSH зазвичай підтримується в окисно-відновній парі з його дисульфідом, GSSG. Окисні впливи перетворюють GSH в GSSG, GSH регенерується NADPH-залежною GSSG-редуктазою. Коли вміст клітинного GSH знижується приблизно до рівня 20–30 % від норми, порушується захист клітини від токсичних сполук, і це може привести до загибелі клітини.

Модифікація сульфгідрильних груп

▼ Модифікацію сульфгідрильних груп може бути здійснено або шляхом окисних впливів, які оборотно змінюють сульфгідрильні групи, або шляхом ковалентної взаємодії. Вільні сульфгідрильні групи відіграють критичну роль у каталітичній активності багатьох ферментів. До важливих мішеней для сульфгідрильної модифікації реактивними метаболітами належать білок цитоскелета актин-GSH-редуктаза і Ca^{2+} -транспортувальні АТФази в плазматичній мембрані та ендоплазматичному ретикулумі. Вони підтримують концентрацію Ca^{2+} цитоплазми на рівні приблизно 0,1 мкмоль/л, тоді як позаклітинна концентрація Ca^{2+} – більш як 1 ммоль/л. Стійке

підвищення рівня клітинного Ca^{2+} відбувається при інактивації цих ферментів (або при підвищеній проникності мембран; див. вище), і це порушує життєздатність клітини. Летальні процеси, що призводять до загибелі клітин після гострого перевантаження Ca^{2+} , охоплюють активацію деградувальних ферментів (нейтральних протеаз, фосфоліпаз, ендонуклеаз) та протеїнази, мітохондріальні пошкодження та пошкодження цитоскелета (наприклад зміна зв'язку між актином та актинзв'язувальними білками).

КОВАЛЕНТНІ ВЗАЄМОДІЇ

Мішенями для ковалентної взаємодії є ДНК, білки/пептиди, ліпіди та вуглеводи. Ковалентний зв'язок з ДНК є основним механізмом мутагенних хімічних речовин; про це йтиметься пізніше. Кілька немутагенних хімічних речовин також утворюють ковалентні зв'язки з макромолекулами, але зв'язок між цим процесом та пошкодженням клітин до кінця не вивчено. Наприклад, інгібітор холінестерази параоксон (активний метаболіт інсектицидного паратіону) зв'язує ацетилхолінестеразу на нервово-м'язовому з'єднанні (розд. 14) і спричиняє некроз скелетних м'язів. Один токсин надзвичайно отруйної поганки, *Amanita phalloides*, зв'язує актин, а інший – зв'язує РНК-полімеразу, перешкоджаючи відповідно деполімеризації актину та синтезу білка.

Загальні механізми пошкодження клітин та їх загибелі



- Пошкодження/загибель клітин, індуковані лікарськими засобами, зазвичай спричинені реактивними метаболітами препарату, залученими до нековалентних та/або ковалентних взаємодій з молекулами-мішенями. Клітинна смерть часто настає через апоптоз.
- До нековалентних взаємодій належать:
 - пероксидне окиснення ліпідів за допомогою ланцюгової реакції;
 - генерація цитотоксичних активних форм кисню;
 - виснаження відновленого глутатіону;
 - модифікація сульфгідрильних груп на ключових ферментах (наприклад Ca^{2+} -АТФаза) та структурних білках.
- Ковалентні взаємодії, наприклад утворення адукту між метаболітом **парацетамолу** (NAPBQI: *N*-ацетил-*p*-бензохінонімін) і клітинними макромолекулами (див. рис. 58.1). Ковалентне зв'язування з білком може продукувати антиген; зв'язування з ДНК здатне спричинити канцерогенез і тератогенез.

Гепатотоксичність



- Гепатоцити зазнають впливу реактивних метаболітів лікарських засобів, оскільки вони утворюються ферментами P450.
- Пошкодження печінки обумовлено кількома механізмами ураження клітин; отруєння **парацетамолом** ілюструє багато з них (див. рис. 58.1).
- Деякі препарати (наприклад, **хлорпромазин**, ко-амоксиклав) можуть спричинити оборотну холестатичну жовтяницю.
- Іноді мають значення імунологічні механізми (наприклад **галотан**).

ГЕПАТОТОКСИЧНІСТЬ

Багато лікарських засобів спричиняють ураження печінки, які виявляються клінічно як гепатит або (у менш тяжких випадках) лише лабораторно за аналізами (наприклад, підвищення активності аспартат трансамінази плазми – ферменту, що виділяється з пошкоджених гепатоцитів). **Парацетамол** і **галотан** викликають гепатотоксичність через механізми пошкодження клітин, описані вище. У деяких випадках (наприклад, це стосується **ізоніазиду** і **фенітоїну**) спостерігалися генетичні відмінності в метаболізмі лікарських засобів (див. розд. 12).

Помірні порушення функції печінки, спричинені лікарськими засобами, не є рідкісними, але механізм ураження печінки часто не визначений (наприклад *статинами*; розд. 24). Не завжди потрібно припиняти прийом препарату при легких змінах у лабораторних аналізах, але виникнення цирозу в результаті тривалого низькодозового лікування артриту або псоріазу **метотрексатом** (див. розд. 27 і 28) свідчить про необхідність бути обережними. Гепатотоксичність іншого типу, а саме оборотна обструктивна жовтяниця, трапляється при застосуванні **хлорпромазину** (розд. 47) та андрогенів (розд. 36).

Гепатотоксичність, зумовлена передозуванням **парацетамолу**, є частою причиною смерті внаслідок самоотруєння. Стислий огляд наведено в розд. 27. Отруєння парацетамолом ілюструє багато загальних механізмів пошкодження клітин. При токсичних дозах парацетамолу ферменти, що каталізують нормальні реакції кон'югації, є насиченими. Оксидази зі змішаною функцією

внаслідок цього перетворюють препарат на активний метаболіт *N*-ацетил-*p*-бензохінонімін (NAPBQI). Як пояснено в розд. 10, токсичність парацетамолу збільшується у пацієнтів, у яких ферменти P450 були індуковані, наприклад, хронічним надмірним вживанням алкоголю. NAPBQI ініціює декілька ковалентних і нековалентних взаємодій (їх описано вище та проілюстровано на рис. 58.1). У загибелі клітин велику роль відіграє оксидативний стрес унаслідок виснаження GSH. Регенерація GSH з GSSG залежить від наявності цистеїну, внутрішньоклітинна доступність якого може бути обмеженою. *Ацетилцистеїн* або *метіонін* можуть замінити цистеїн, збільшуючи доступність GSH; їх використовують для лікування пацієнтів з отруєнням парацетамолом.

Ураження печінки також може бути зумовлене імунологічними механізмами (див. с. 311), які особливо значимі в генезі галотанового гепатиту (див. розд. 42).

НЕФРОТОКСИЧНІСТЬ

Нефротоксичність, спричинена лікарськими засобами, – поширена клінічна проблема: НПЗЗ (табл. 58.1) та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) є одними з найпоширеніших факторів, що провокують виникнення гострої ниркової недостатності, зазвичай обумовленої основною фармакологічною дією цих препаратів. Хронічне ниркове захворювання, пов'язане з пошкодженням ниркових каналців або сосочків, може бути спричинене широким спектром лікарських засобів, зокрема аміноглікозидними антибіотиками, противірусними препаратами та літієм. Нефротоксичні лікарські засоби часто добре переносяться здоровими людьми, але можуть спричинити ниркову недостатність в осіб похилого віку чи дітей або у пацієнтів із супутніми захворюваннями нирок.

МУТАГЕНЕЗ ТА ОЦІНЮВАННЯ ГЕНОТОКСИЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ

Індукований лікарськими засобами мутагенез є однією з важливих причин канцерогенезу і тератогенезу. Реєстрація лікарських засобів вимагає

Таблиця 58.1 Побічні ефекти, які нестероїдні протизапальні засоби здійснюють на нирки

Причина	Побічні ефекти
Основна фармакологічна дія (пригнічення біосинтезу простагландинів)	Гостра ішемічна ниркова недостатність Затримка натрію (що призводить до гіпертензії та/або серцевої недостатності або їх посилює) Затримка води Гіпоренімічний гіпоальдостеронізм (що призводить до гіперкаліємії)
Не пов'язана з основною фармакологічною дією (інтерстиціальний нефрит алергійного типу)	Ниркова недостатність Протеїнурія
Невідомо, чи пов'язана з основною фармакологічною дією (анальгетична нефропатія)	Папілярний некроз Хронічна ниркова недостатність

(Адаптовано з: Murray і Brater, 1993)

Нефротоксичність

- Клітини ниркових канальців зазнають впливу високих концентрацій лікарських засобів та їхніх метаболітів унаслідок концентрованості сечі.
- Пошкодження нирок може спричинити папілярний та/або тубулярний некроз.
- Пригнічення синтезу простагландинів нестероїдними протизапальними засобами спричиняє звуження судин і знижує швидкість клубочкової фільтрації.

всєбічного оцінювання їхнього генотоксичного потенціалу. Оскільки жоден тест не є достатнім, звичайний підхід полягає у проведенні панелі тестів *in vitro* та *in vivo* на генотоксичність, які зазвичай охоплюють тести на генні мутації в бактеріях, тести *in vitro* та *in vivo* на хромосомні пошкодження, а також тести *in vivo* на репродуктивну токсичність і канцерогенність (див. далі).

БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ МУТАГЕНЕЗУ

Хімічні агенти викликають мутацію шляхом ковалентної модифікації ДНК. Деякі мутації призводять до канцерогенезу, тому що уражена послідовність ДНК кодує білок, який регулює ріст клітин. Зазвичай потрібні більше ніж одна мутація клітини для ініціації змін, що призводять до злоякісної пухлини, і особливо мутації в протоонкогенах (які регулюють ріст клітин) і генах – супресорах пухлини (коднують продукти, що інгібують транскрипцію онкогенів) (див. розд. 6, 12 і 57).

Мутагенез та канцерогенність

- Мутагенез передбачає модифікацію ДНК.
- Мутація протоонкогенів або генів – супресорів пухлини призводить до канцерогенезу. Зазвичай потрібна більш як одна мутація.
- Лікарські засоби є відносно рідкісними (але важливими) причинами вроджених вад і раку.

▼ Більшість хімічних канцерогенів діють, змінюючи основи в ДНК, особливо гуанін, що у положеннях O6 і N7 легко поєднується ковалентно з активними метаболітами хімічних канцерогенів. Заміна у положенні O6 з більшою ймовірністю призведе до перманентного мутагенного ефекту, тому що заміни у положенні N7 зазвичай швидко відновлюються.

Доступність основ ДНК для хімічної атаки найбільша, коли ДНК перебуває в процесі реплікації (тобто під час поділу клітини). Тому ймовірність генетичного пошкодження багатьма мутагенами пов'язана з частотою поділу клітин. Особливо чутливим є плід, який розвивається, і мутагени з цієї причини також потенційно тератогенні (див. с. 308). Це також важливо стосовно мутагенезу статевих клітин, особливо у дівчаток, оскільки в людей виробництво первинних ооцитів відбувається шляхом швидких послідовних мітотичних поділів на дуже ранньому етапі ембріогенезу. Кожен первинний ооцит потім зазнає лише ще два поділи набагато пізніше в житті, під час овуляції. Отже, саме на ранніх термінах вагітності статеві клітини ембріона, що розвивається, найімовірніше можуть зазнати мутагенезу, а ці мутації передадуться нащадкам, зачатим через багато років. У чоловіків поділ статевих клітин відбувається протягом усього життя, і статеві клітини є постійно чутливими до впливу мутагенів.

КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Зміна ДНК – це перший етап канцерогенезу (див. розд. 6 та 57). Канцерогенні сполуки можуть безпосередньо взаємодіяти з ДНК (генотоксичні канцерогени) або діяти на пізнішій стадії, збільшуючи ймовірність того, що мутація призведе до пухлини (епігенетичні канцерогени; рис. 58.2).

ВИМІРЮВАННЯ МУТАГЕННОСТІ Й КАНЦЕРОГЕННОСТІ

До розроблення аналізів для виявлення мутагенності й канцерогенності було докладено багато зусиль. Тести *in vitro* на мутагенність використовують для перевірки великої кількості сполук, але вони є ненадійними як прогностичні фактори канцерогенності. Тести на живих тваринах на канцерогенність дорогі та потребують багато часу, але регуляторні органи зазвичай вимагають їх проведення раніше, ніж новий препарат буде ліцензовано для застосування в людей. Основним обмеженням такого роду досліджень є важливі видові відмінності, переважно пов'язані з метаболізмом чужорідної сполуки та утворенням хімічно реактивних продуктів.

Тест Еймса широко використовують для вимірювання мутагенного впливу речовин на



швидкість зворотних мутацій (тобто повернення від мутантної до дикої (немутантної) форми) у *Salmonella typhimurium*.

▼ Штам дикого типу здатен рости в середовищі без додавання амінокислот, тому що він може синтезувати всі необхідні амінокислоти. Мутантна форма організму не може виробляти гістидин і тому росте лише на середовищі, яке містить цю амінокислоту. Тест Еймса передбачає вирощування мутантної форми на середовищі, що містить невелику кількість гістидину, а також препарат для тестування. Після кількох поділів запас гістидину виснажується, і єдині клітини, які продовжують ділитися, це ті, що зазнали зворотної мутації до дикого типу. Кількість колоній, що утворюються внаслідок культивування на чашках Петрі з дефіцитом гістидину, є мірою швидкості мутації.

Первинні канцерогени викликають мутацію шляхом прямої дії на ДНК бактерії, але більшість канцерогенів доводиться перетворювати в активний метаболіт (див. рис. 58.2). Тому в культуру потрібно додати ферменти, що каталізують необхідну конверсію. Зазвичай застосовують екстракт печінки щура, оброблений фенобарбіталом для індукування печінкових ферментів. Є багато варіацій, заснованих на тому самому принципі.

До інших короткострокових тестів *in vitro* на генотоксичні хімікати належать вимірювання мутагенезу клітин при лімфомі миші та аналізи хромосомних аберацій і сестринський обмін хроматидами в клітинах яєчників китайського хом'яка. Однак усі тести *in vitro* дають деякі хибнопозитивні та деякі хибнонегативні

Канцерогени

- Канцерогени можуть бути:
 - генотоксичними, тобто викликати мутації безпосередньо (первинні канцерогени) або після перетворення в реактивні метаболіти (вторинні канцерогени);
 - епігенетичними, тобто збільшувати можливість того, що мутаген спричинить рак, хоча самі вони не є мутагенними.
- Нові лікарські засоби випробовують на мутагенність і канцерогенність.
- Тест Еймса на виявлення мутагенності вимірює зворотність мутацій у вільному від гістидину середовищі мутантної *Salmonella typhimurium* (яка, на відміну від дикого типу, не може рости без гістидину) за наявності:
 - хімічної речовини, що підлягає випробуванню;
 - препарату мікосомальних ферментів печінки для утворення реактивних метаболітів.
- Ріст колоній свідчить про наявність мутагенезу. Тест швидкий і недорогий, але можливі хибнопозитивні та хибнонегативні результати.
- Випробування на канцерогенність:
 - передбачає хронічне вживання препарату групами тварин;
 - коштує дорого і потребує багато часу;
 - нелегко виявляє епігенетичні канцерогени.

результати. Тести на канцерогенність *in vivo* передбачають виявлення пухлин у групах тварин. Випробування канцерогенності триває довго, тому що зазвичай наявна затримка у місяцях або роках до розвитку пухлин. Крім того, пухлини у контрольних тварин можуть виникати спонтанно, і результатами часто є лише однозначні докази канцерогенності тестованого лікарського засобу, що ускладнює роботу промисловості та регуляторних органів влади, спрямовану на вирішення питання щодо подальшого вивчення та можливого ліцензування цього препарату. Жодне з випробувань, описаних досі, не може надійно виявляти епігенетичні канцерогени. Для цього проводять тести, які вимірюють вплив речовини на утворення пухлини за наявності порогової дози окремого генотоксичного агента.

Відомо, що декілька терапевтичних лікарських засобів, які перебувають у клінічному застосуванні, збільшують ризик виникнення раку. Найважливішими такими групами є препарати, що діють на ДНК, тобто цитотоксичні та імуносупресивні препарати (розд. 57 і 27 відповідно), та статеві гормони (наприклад *естрогени*, розд. 36).

ТЕРАТОГЕНЕЗ ТА ІНДУКОВАНІ ЛІКАМИ ВРОДЖЕНІ АНОМАЛІЇ

Тератогенез означає внутрішньоутробне виникнення грубих структурних вад розвитку, на відміну від інших видів ураження плода, спри-

Таблиця 58.2 Препарати, що несприятливо впливають на розвиток плода людини

Агент	Ефект(и)	Ризик вродженої аномалії ^a	Див. розділ
Талідомід	Фокомелія, вади серця, атрезія кишківника тощо	B	Цей розділ
Варфарин	Сідлоподібний ніс; уповільнення росту; дефекти кінцівок, очей, центральної нервової системи	B	25
Кортикостероїди	Розщеплення піднебіння та вроджена катаракта – рідко	–	34
Андрогени	Маскулінізація у жінок	–	36
Естрогени	Атрофія яєчок у чоловіків	–	36
Стилбестрол	Аденоз піхви у плода жіночої статі, також рак вагіни або шийки матки	20+ років потому	36
Фенітоїн	Розщеплення губи/піднебіння, мікроцефалія, розумова відсталість	B	46
Вальпроат	Дефекти нервової трубки (наприклад розщеплення хребта (spina bifida), аномалія обличчя)	B	46
Карбамазепін	Уповільнення росту голівки плода	П	46
Цитостатики (особливо антагоністи фолієвої кислоти)	Гідроцефалія, розщеплення піднебіння, дефекти нервової трубки	B	57
Аміноглікозиди	Глухота	–	52
Тетрациклін	Фарбування кісток і зубів, тонка емаль зубів, порушення росту кісток	П	52
Етанол	Фетальний алкогольний синдром	B	50
Нікотин	Пошкодження функцій нервової системи	B	49
Ретиноїди	Гідроцефалія та ін.	B	28
іАПФ	Олігогідрамніон, ниркова недостатність	B	23

^a B – відомо, що пов'язаний з високим ризиком вродженої аномалії (у піддослідних тварин та/або людей); П – є підозра щодо спричинення або підвищення ризику вродженої аномалії (у піддослідних тварин та/або людей)

чинених лікарськими засобами, таких як уповільнення росту, дисплазія (наприклад, зоб, пов'язаний з йодидом) або асиметричне скорочення кінцівок унаслідок звуження судин, зумовленого **кокаїном** (див. розд. 50) у нормально розвиненій кінцівці.

Інші вроджені аномалії можуть бути пов'язані з нервово-поведінковими функціями. Наприклад, відомо, що багато психоактивних лікарських засобів (див. розд. 46), які вводять під час вагітності, можуть збільшити ризик когнітивних та поведінкових проблем у потомства. Приклади препаратів, що впливають на несприятливий розвиток плода, наведено в табл. 58.2.

Значення опромінення та зараження краснухою як причин вад розвитку плода було виявлено на початку ХХ ст., але лише в 1960 р. з'явилися лікарські засоби, що є збудниками тератогенезу: шокуючий досвід використання **талідоміду** призвів до широкомасштабного переоцінювання багатьох інших препаратів, що перебувають в клінічному застосуванні, та до створення регуляторних органів у багатьох країнах. У більшості випадків патологія пологів (близько 70 %) виникає без визначеної причини. За оцінками, вплив лікарських або хімічних речовин під час вагітності становить лише приблизно 1 % усіх вад

розвитку плода. Вади розвитку плода поширені, тому абсолютна кількість постраждалих дітей є значною.

МЕХАНІЗМ ТЕРАТОГЕНЕЗУ

Терміни тератогенного ураження розвитку плода мають вирішальне значення для визначення типу та ступеня пошкодження. Розвиток плода ссавців проходить три фази (табл. 58.3):

1. Утворення бластоцисти.
2. Органогенез.
3. Гістогенез та дозрівання функцій.

Поділ клітин – основний процес, що відбувається при формуванні бластоцисти. Під час цієї фази лікарські засоби можуть вбити ембріон, пригнічуючи поділ клітин, але за умови виживання ембріона його подальший розвиток зазвичай нормальний. Винятком є етанол, що впливає на розвиток навіть на цьому дуже ранньому етапі (розд. 50).

Лікарські засоби можуть спричинити серйозні вади розвитку, якщо їх вводити під час органогенезу (17–60 днів у людини). Структурна організація ембріона відбувається в чітко визначеній послідовності: око та мозок, скелет і кінцівки, серце та великі судини, піднебіння, сечостатева

Таблиця 58.3 Природа впливу лікарських засобів на розвиток плода

Етап	Період вагітності у людини	Основні клітинні процеси	Впливають
Утворення бластоцистів	0–16 днів	Поділ клітин	Цитотоксичні препарати, ? алкоголь
Органогенез	Приблизно 17–60 днів	Поділ Міграція Диференціація Смерть	Тератогени Тератогени Тератогени Тератогени
Гістогенез і функціональне дозрівання	60 днів до терміну пологів	Те саме	Різні засоби (наприклад, алкоголь, нікотин, антитиреоїдні препарати, стероїди)

система. Тип виникнення деформації у такий спосіб залежить від часу впливу тератогену.

Клітинні механізми, за допомогою яких тератогенні речовини діють та спричиняють побічні ефекти, до кінця не зрозумілі. Значна кількість сполук є водночас мутагенними і тератогенними. В одному великому огляді серед 78 сполук 34 були як тератогенними, так і мутагенними, 19 показали негативні результати в обох тестах і 25 (серед них талідомід) – позитивний в одному тесті, але не в іншому. Пошкодження ДНК є суттєвим, але не єдиним фактором. Контроль морфогенезу погано вивчено; залучені і є потужними тератогенами похідні вітаміну А (ретиноїди) (див. с. 310 та розд. 28). До відомих тератогенів також належать декілька препаратів (наприклад, **метотрексат** та **фенітоїн**), які не вступають у реакцію безпосередньо з ДНК, але гальмують її синтез шляхом впливу на метаболізм фолієвої кислоти (див. розд. 26). Введення **фолатів** під час вагітності зменшує частоту спонтанних та медикаментозних вад розвитку, особливо дефектів нервової трубки.

Плід залежить від достатнього надходження поживних речовин на останній стадії гістогенезу та функціонального дозрівання, а розвиток регулюють різноманітні гормони. Грубі структурні вади розвитку не виникають під впливом мутагенів на цій стадії, але препарати, які перешкоджають надходженню поживних речовин або гормональному середовищу, можуть завдавати шкоди росту та розвитку. Вплив на плід жіночої статі андрогенів на цій стадії може викликати маскулінізацію. **Стилбестрол** (синтетичний естроген, який нині використовують рідко і який ліцензовано для лікування раку грудної залози або простати) зазвичай призначали вагітним, у яких в 1950-х роках повторювався викидень (з незрозумілих причин). Його використання призводило до дисплазії піхви у дівчаток-немовлят і збільшувало частоту виникнення у них у віці до 20 років карциноми піхви, рідкісної злоякісної пухлини, майже без фонових захворюваності. Ангіотензин II відіграє важливу роль на пізніх стадіях розвитку плода та у функціонуванні нирок у плода, а інгібітори АПФ та антагоністи рецепторів ангіотензину (розд. 23) спричиняють

олігогідрамніон та ниркову недостатність, якщо їх застосовувати на пізніх термінах вагітності, та вади розвитку плода, якщо використовувати раніше.

ТЕСТУВАННЯ НА ТЕРАТОГЕННІСТЬ

Катастрофа з талідомідом раптово виявила необхідність вивчення тератогенності нових лікарських засобів. Діагностика медикаментозного тератогенезу в людей є особливо важкою проблемою, оскільки «спонтанний» рівень вад розвитку високий (3–10 %) і дуже варіює в різних регіонах, вікових групах та соціальних класах. Потрібні масштабні довгострокові дослідження, але їх результати часто є нульовими.

▼ Дослідження з використанням ембріональних стовбурових клітин для оцінювання розвитку токсичності вважають перспективним. Методи *in vitro*, засновані на культурі клітин, органів або цілих ембріонів, не було розроблено до такого рівня, щоб з їх допомогою задовільно прогнозувати тератогенез *in vivo*, і більшість регуляторних органів вимагають випробування тератогенності на гризунах та тваринах, які не належать до гризунів (наприклад на кроликах). Вагітні самки отримують препарати у різних дозах протягом критичного періоду органогенезу, і плоди досліджують на наявність структурних аномалій. Однак погана міжвидова кореляція означає, що тестування подібного роду не дають змоги здійснити надійний прогноз для людей, і зазвичай рекомендують не застосовувати нові препарати під час вагітності, крім випадків крайньої необхідності.

ДЕЯКІ ВИЗНАЧЕНІ ТА ЙМОВІРНІ ЛЮДСЬКІ ТЕРАТОГЕНИ

Хоча багато лікарських засобів є різною мірою тератогенними у піддослідних тварин, відносно мало з них виявляли тератогенність у людей (див. табл. 58.2). Деякі з важливіших препаратів розглянуто далі.

Талідомід

Талідомід майже унікальний, оскільки якщо цей препарат приймати в терапевтичних дозах у перші 3–6 тиж. вагітності, то він спричиняє вади розвитку практично у 100 % немовлят. Його представили в 1957 р. як снодійний і заспокійливий засіб, набагато безпечніший при передозу-



ванні, ніж барбітурати, і навіть рекомендували спеціально для використання під час вагітності (з рекламним гаслом «безпечний гіпнотик»). Талідомід було протестовано на токсичність лише на мишах, стійких до його тератогенності. Продаж талідоміду відбувався енергійно та успішно, а перші підозри щодо його тератогенності виникли на початку 1961 р. після повідомлень про раптове зростання захворюваності на фокомелію («тюленеподібні кінцівки», відсутність розвитку довгих кісток рук і ніг), яка доти була практично невідомою. У той час у Західній Німеччині щодня продавали мільйон таблеток. Повідомлення про фокомелію надходили одночасно з Гамбурга та Сіднея, і було встановлено її зв'язок із талідомідом³. Препарат було вилучено з продажу наприкінці 1961 р., а до того часу народилися приблизно 10 000 немовлят з вадами (на рис. 58.3 проілюстровано використання зв'язку даних для виявлення пізньої НПР). Епідеміологічне дослідження дуже чітко показало кореляцію між терміном вживання та типом деформації (табл. 58.4).

Хоча механізм достеменно не вивчено, вважають, що причиною є пригнічення утворення кровоносних судин (ангіогенезу).

Цитотоксичні препарати

Багато алкілувальних агентів (наприклад, **хлорамбуцил** і **циклофосфамід**) та антиметаболітів

³ Про тяжку периферійну нейропатію, що призводить до незворотного паралічу та втрати чутливості, повідомляли протягом року після появи на ринку препарату, а згодом це було підтверджено у багатьох звітах. Відповідальна фармацевтична компанія не надто дотримувалася формальностей у відповідь на ці звіти (див.: Sjöström and Nilsson, 1972), які незабаром були затьмарені відкриттям тератогенної дії, але нейротоксична дія також була досить вираженою, щоб обмежити загальне вживання лікарського засобу. На сьогодні використання талідоміду поживалося з кількох причин. Його призначають фахівці (з дерматології, онкології та при ВІЛ-інфекції), але умови застосування жорстко контролювані та обмежені.

Таблиця 58.4 Тератогенез, спричинений талідомідом

День вагітності	Тип деформації
21–22	Вади розвитку вух Дефекти черепних нервів
24–27	Фокомелія рук
28–29	Фокомелія рук і ніг
30–36	Вади рук Аноректальний стеноз

(зокрема, **азатіоприн** та **меркаптопурин**) спричиняють вади розвитку при їх використанні на ранніх термінах вагітності, але частіше призводять до переривання вагітності (див. розд. 57). Антагоністи фолієвої кислоти (наприклад **метотрексат**) зумовлюють значно більшу частоту серйозних вад розвитку, що виявляються як у живонароджених, так і у мертвонароджених плодів.

Ретиноїди

Етретинат, ретиноїд (тобто похідне вітаміну А) з відомим впливом на епідермальну диференціацію, є тератогеном і спричиняє значну частку серйозних порушень (особливо деформації скелета) у плодів. Дерматологи використовують ретиноїди для лікування шкірних захворювань, зокрема таких, як вугрі і псоріаз, що поширені у молодих жінок. Етретинат накопичується в підшкірній жировій клітковині та виводиться вкрай повільно, зберігаючись у кількостях, які можна виявити, протягом багатьох місяців після припинення тривалого приймання препарату. Через це жінкам слід уникати вагітності протягом щонайменше 2 років після лікування. **Ацитретин** – активний метаболіт етретинату. Він також є тератогеном, але менш виражено накопичується в тканинах, і його виведення може бути швидшим.

Важкі метали

Свинець, **кадмій** і **ртуть** спричиняють у людини вади розвитку плода. Основні докази отримано через *хворобу Мінамата*, названу за найменуванням місцевості в Японії, де сталася епідемія внаслідок споживання місцевим населенням риби, забрудненої метилртуттю, яку використовували як сільськогосподарський фунгіцид. Це порушення розвитку мозку у плодів, що призводить до ДЦП та розумової відсталості, часто з мікроцефалією. Як і інші важкі метали, ртуть інактивує багато ферментів, утворюючи ковалентні зв'язки з сульфгідрильною та іншими групами, і це, як вважають, є причиною зазначених аномалій розвитку.

Протиепілептичні препарати (див. розд. 46)

Вроджені вади розвитку збільшуються у два-три рази у немовлят від матерів, хворих на епілепсію, особливо матерів, які лікуються двома

Тератогенез та медикаментозне пошкодження плода



- Тератогенез означає виникнення структурних вад розвитку плода (наприклад відсутності кінцівок) після застосування **талідоміду**. Менші комплексні пошкодження можуть спричинити кілька препаратів (див. табл. 58.2). Менш як 1 % вроджених вад плода зумовлені препаратами, що вживала мати.
- Грубі вади розвитку виникають лише в тому випадку, якщо тератогени діють під час органогенезу. Це відбувається протягом перших 3 міс. вагітності, але після утворення бластоцисти. Індуковані лікарськими засобами пошкодження плода трапляються рідко під час формування бластоцист (винятком є алкогольний синдром плода) та після перших 3 місяців (виняток – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та сартани).
- Механізми дії тератогенів чітко не вивчено, хоча чинником є пошкодження ДНК.

або більше протиепілептичними препаратами протягом I триместру і в поєднанні з плазмовими концентраціями, вищими від терапевтичних. Причетними є багато протиепілептичних препаратів, зокрема **фенітоїн** (особливо розщеплена губа/піднебіння), **вальпроат** (дефекти нервової трубки) та **карбамазепін** (*spina bifida* та гіпоспадія, аномалія розвитку сечівника у плодів чоловічої статі) (розд. 46). Відносні ризики, пов'язані з різними протиепілептичними препаратами, визначені не чітко, але вальпроат вважають особливо шкідливим (рівень вроджених аномалій близько 10 % порівняно з 2-3 % у загальній популяції) і протипоказаним жінкам дітородного віку.

Варфарин

Застосування **варфарину** (розд. 25) у I триместрі вагітності пов'язане з гіпоплазією носа і різними аномаліями центральної нервової системи, що уражують приблизно 25 % немовлят. В останньому триместрі його не можна вживати через ризик внутрішньочерепної кровотечі у дитини під час пологів.

ІМУНОЛОГІЧНІ РЕАКЦІЇ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Біологічні агенти (розд. 5) можуть спровокувати імунну відповідь; антитіла до інсуліну часто виявляють у хворих на діабет, хоча вони рідко спричиняють проблеми (розд. 32), але антитіла до еритропоєтину та тромбопоєтину можуть зумовлювати серйозні наслідки для пацієнтів, яких лікують цими препаратами (див. розд. 26). Вимірювання антитіл до лікарських препаратів

тепер є рутинною справою при розробці біопрепаратів. На перший погляд тривіальні відмінності у виробничому процесі (наприклад, між різними партіями або коли новий виробник робить копію біопрепарату після того, як закінчився термін його захисту патентом, – так звані біосиміляри) можуть призводити до помітних змін імуногенності.

Поширеною формою побічних дій лікарських засобів є різноманітні алергійні реакції. Низькомолекулярні препарати самі по собі не є імуногенними. Однак лікарський засіб або його метаболіт може діяти як *гаптен*, взаємодіючи з білком для утворення стабільного імуногенного кон'югату (розд. 7). Імунологічні основи деяких алергійних реакцій лікарських засобів було добре вивчено, але часто прямих доказів імунологічного механізму клінічної реакції немає. Наявність алергійної реакції передбачається затримкою її початку або виникненням лише після багаторазового впливу препарату. Алергійні реакції зазвичай не пов'язані з основною дією препарату та відповідають синдромам, пов'язаним з типами I, II, III та IV класифікації Джелла і Кумбса (Gell і Coombs) (див. далі та розд. 7).

Загальна частота алергійних реакцій на лікарські засоби не однакова і, за даними різних авторів, становить від 2 до 25 %. У більшості випадків – це незначний шкірний висип. Серйозні реакції (наприклад, анафілаксія, гемоліз і пригнічення функції кісткового мозку) трапляються рідко. Пеніциліни, які є найбільш частою причиною медикаментозної анафілаксії, спричиняють її приблизно у 1 з 50 000 пацієнтів. Висипання можуть бути серйозними, а летальні випадки можуть спричинитися синдромом Стівенса-Джонсона (спровоковані, наприклад, сульфаніламидами) та токсичним епідермальним некролізом (ТЕН, що може бути зумовлений, наприклад, **алопуринолом**). Про зв'язок між ТЕН, індукованим **карбамазепіном**, та геном конкретного лейкоцитарного антигена людини (*англ.* human leukocyte antigen, HLA) – алель *HLA-B*1502* – в осіб азіяцького походження згадано в розд. 12. Схильність до серйозних висипів у відповідь на **абакавір** тісно пов'язана з варіантом *HLA-B*5701*, і це покладено в основу клінічно корисного фармакогенетичного тесту (розд. 12).

ІМУНОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ

Утворення імуногенного кон'югату між невеликою молекулою й ендogenous білком потребує ковалентного скріплення. У більшості випадків за це частіше відповідають реактивні метаболіти, а не сам препарат. Такі реактивні метаболіти можуть виникати під час окиснення ліків або фотоактивації у шкірі. Вони також можуть вироблятися в результаті дії токсичних метаболітів кисню, утворених активованими лейкоцитами. Рідко (наприклад, при індукованому ліками червоному вовчаку) реактивний фрагмент вза-

емодіє, утворюючи імунний комплекс з ядерними компонентами (ДНК, гістон), а не білками. Кон'югація з макромолекулою зазвичай важлива, але винятком є пеніцилін, оскільки він здатен утворювати досить великі полімери в розчині, щоб спричинити анафілактичну реакцію у сенсibilізованої особи навіть без кон'югації з білком, хоча кон'югати пеніциліну та білка також можуть діяти як антиген.

КЛІНІЧНІ ВИДИ АЛЕРГІЙНОЇ ВІДПОВІДІ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Реакції гіперчутливості I, II та III типів (розд. 7) опосередковані антитілами, тоді як IV типу – клітинами. До небажаних реакцій на лікарські засоби належать антитіло- та клітино-опосередковані реакції. Найважливішими клінічними проявами гіперчутливості є анафілактичний шок, гематологічні реакції, алергійні ураження печінки тощо.

АНАФІЛАКТИЧНИЙ ШОК

Анафілактичний шок (див. також розд. 7 та 29) є реакцією гіперчутливості I типу. Це раптова реакція, що загрожує життю, яка виникає внаслідок вивільнення гістаміну, лейкотрієнів та інших медіаторів. До характерних проявів можна віднести кропив'янку, набряк м'яких тканин, звуження бронхів і гіпотензію.

Пеніциліни зумовили близько 75 % випадків анафілактичної смерті, що відображає частоту, з якою їх використовують у клінічній практиці. До інших препаратів, які здатні спричинити анафілаксію, належать ферменти, такі як **аспарагіназа** (розд. 57); терапевтичні моноклональні антитіла (розд. 5); гормони, наприклад **кортикотропін** (розд. 34); **гепарин** (розд. 25); декстрини; радіологічні контрастні речовини; вакцини та інші серологічні продукти. Анафілаксія може бути спричинена місцевими анестетиками (розд. 44), антисептиком хлоргексидином та багатьма іншими лікарськими засобами (іноді внаслідок наявності домішок, таких як латекс, використуваних для герметизації ампул багаторазового використання) або допоміжними речовинами та барвниками. Про лікування анафілаксії йдеться в розд. 29.

Іноді можливо провести шкірний тест на наявність гіперчутливості за допомогою внутрішньошкірної ін'єкції мінімальної дози. Пацієнт, який повідомив про наявність алергії на такий лікарський засіб, як пеніцилін, може мати алергію на грибові компоненти, поширені в ранніх препаратах, а не на сам пеніцилін. Використання пеніциллоїл полілізіну як реагенту для шкірного тесту наявності алергії на пеніцилін є кращим порівняно з використанням самого пеніциліну, оскільки це дає змогу обійти необхідність кон'югації досліджуваної речовини, тим самим знижуючи ймовірність хибнонегативного результату. Доступні інші спеціалізовані тести для виявлен-

ня специфічного імуноглобуліну E в плазмі або для вимірювання вивільнення гістаміну з базофілів пацієнта, але їх не використовують у рутинній практиці.

ГЕМАТОЛОГІЧНІ РЕАКЦІЇ

Гематологічні реакції, спричинені лікарськими засобами, можуть виникати за гіперчутливістю II, III або IV типу. Реакції II типу впливають на будь-які або всі формені елементи крові, можуть руйнуватися самі клітини циркулюючої крові або їх попередники у кістковому мозку. До них належить зв'язування антитіл з комплексом «лікарський засіб-макромолекула» на мембрані клітинної поверхні. Реакція «антиген-антитіло» активує комплемент, призводить до лізису або провокує атаку вбивчих лімфоцитів чи фагоцитарних лейкоцитів (розд. 7). Найчастіше повідомляли про *гемолітичну анемію* при застосуванні сульфаніламідів і пов'язаних препаратів (розд. 52) та антигіпертензивного лікарського засобу – **метилдопи** (розд. 15), який досі широко використовують для лікування гіпертензії під час вагітності. При застосуванні метилдопи значний гемоліз спостерігається у менше ніж 1 % пацієнтів, але поява антитіл, спрямованих проти поверхні еритроцитів, за тестом Кумбса може виявлятися у 15 %. Антитіла спрямовані проти резус-антигенів, але невідомо, як метилдопа спричиняє цей ефект.

Медикаментозний *агранулоцитоз* (повна відсутність циркулюючих нейтрофілів) зазвичай сповільнюється не раніше ніж через 2–12 тиж. від початку фармакотерапії, але потім може раптово виникнути. Часто проявами є виразки в роті, виражене ураження глотки або інша інфекція. Сироватка пацієнта лізує лейкоцити інших осіб, а циркулюючі антилейкоцитарні антитіла зазвичай можна виявити імунологічно. До препаратів, з якими пов'язаний агранулоцитоз, належать НПЗЗ, особливо **фенілбутазон**, **карбімазол** (розд. 35) і **клозапін** (розд. 47), **сульфаніаміди** та споріднені лікарські засоби (наприклад, *тіазиди* та *похідні сульфонілсечовини*). Агранулоцитоз виникає рідко, але є небезпечний для життя. Відновлення при відміні прийому препарату часто повільне або не відбувається. Руйнування лейкоцитів, опосередковане антитілами, слід відрізнити від прямого впливу цитотоксичних препаратів (див. розд. 56), що викликають гранулоцитопенію, яка починається швидко, передбачувано, пов'язана з дозою та оборотна.

Тромбоцитопенія (зменшення кількості тромбоцитів) може бути спричинена реакціями II типу на **хінін** (розд. 55), **гепарин** (розд. 25) та тіазидні діуретики (розд. 30).

Деякі препарати (особливо **хлорамфенікол**) можуть пригнічувати всі три гемопоетичні ростки, що зумовлює *апластичну анемію* (анемію, асоційовану з агранулоцитозом та тромбоцитопенією).

Відмінність гіперчутливості III типу та IV типу щодо причин гематологічних реакцій не

зрозуміла, і може бути задіяний один або обидва механізми.

АЛЕРГІЙНІ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ

Більшість уражень печінки, зумовлених лікарськими засобами, є наслідками прямого токсичного ефекту ліків або їхніх метаболітів, як описано вище. Однак іноді виникають реакції гіперчутливості (наприклад, спричинений **галотаном** некроз печінки (див. розд. 42)). **Трифторацетилхлорид**, активний метаболіт галотану, з'єднується з макромолекулою, утворюючи алерген. Більшість пацієнтів з галотановим пошкодженням печінки мають антитіла, які реагують з кон'югатами галотану та транспортера. Галотано-білкові антигени можуть експресуватися на поверхні гепатоцитів. Знищення клітини виникає через реакції гіперчутливості II типу, в яких беруть участь кілерні Т-клітини, але реакції III типу також можуть бути задіяні.

ІНШІ РЕАКЦІЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ

Клінічні прояви реакцій гіперчутливості IV типу різноманітні, починаючи від незначних шкірних висипів і закінчуючи генералізованою аутоімунною хворобою. Ці реакції може супроводжувати гарячка. Висипи можуть бути опосередковані антитілами, але зазвичай опосередковані клітинами. Клінічні прояви варіюють від легких ерозій до смертельного відшарування шкіри. Синдром Стивенса–Джонсона є дуже тяжким генералізованим висипом, що поширюється на травний тракт і пов'язаний із високою летальністю. У деяких випадках ураження є світлочутливими, ймовірно, тому, що ультрафіолет перетворює лікарський засіб на хімічно реактивні продукти.

▼ Деякі препарати (зокрема, **гідралазин** і **прокаїнамід**) можуть провокувати аутоімунний синдром, що нагадує системний червоний вовчак. Це багатосистемний розлад, при якому відбувається імунологічне пошкодження багатьох органів і тканин (включно із суглобами, шкірою, легенями, центральною нервовою системою та нирками), особливо, але не обов'язково, за реакціями гіперчутливості III типу.

Алергійні реакції на лікарські засоби



- Лікарські засоби або їхні активні метаболіти можуть ковалентно зв'язуватися з білками, утворюючи антигени. Важливий приклад – **пеніцилін** (який може також утворювати антигенні полімери).
- Можуть виникати алергійні реакції (гіперчутливість), індуковані лікарськими засобами, опосередковані антитілами (I, II, III типи) або клітинами (IV тип). Важливі клінічні прояви:
 - анафілактичний шок (I тип): може бути спричинений багатьма лікарськими засобами, але більшість смертей зумовлено **пеніциліном**;
 - гематологічні реакції (II, III або IV тип): зокрема гемолітична анемія (наприклад спричинена **метилдопою**), агранулоцитоз (наприклад через **карбімазол**), тромбоцитопенія (наприклад через **хінін**) та апластична анемія (наприклад, через **хлорамфенікол**);
 - гепатит (II, III типи): наприклад через **галотан**, **фенітоїн**;
 - висипи (I, IV типи): зазвичай слабкі, але можуть бути небезпечні для життя (наприклад синдром Стивенса–Джонсона);
 - медикаментозний системний червоний вовчак (переважно II тип): утворюються антитіла до ядерного матеріалу (наприклад через **гідралазин**).

Великий масив антитіл, спрямованих проти власних клітин, отримали назву «аутоімунний шторм». Антитіла реагують з детермінантами, які наявні в багатьох молекулах, наприклад фосфодієфірним кістяком ДНК, РНК і фосфоліпідів. При системному вовчаку, спричиненому лікарськими засобами, алерген може виникнути в результаті взаємодії реактивного фрагмента препарату з ядерним матеріалом. Частим є пошкодження суглобів і легенів. Стан зазвичай проходить, якщо припиняється застосування препарату, що його спричинив.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ТА РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Побічні реакції на лікарські засоби

- Aronson, J.K., Ferner, R.E., 2003. Joining the DoTS: a new approach to classifying adverse drug reactions. *Br. Med. J.* 327, 1222–1225. (Опис НІПР відповідно до дози, часу та чутливості.)
- Aronson, J.K. (Ed.), 2015. *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*, sixteenth ed. Elsevier Science.
- Lee, A. (Ed.), 2005. *Adverse Drug Reactions*, second ed. Pharmaceutical Press, London, pp. 12–38. (Якісний довідковий текст, в якому висвітлено класифікацію та побічні реакції залежно від систем органів.)
- Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., et al., 2004. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *Br. Med. J.* 329, 15–19. (Якісний аналіз із наголосом на частоті та вартості побічних реакцій

на лікарські засоби, більшості з яких можна було б уникнути. Найчастіше йдеться про аспірин та інші НІПЗЗ, діуретики, варфарин; найпоширенішою реакцією є шлунково-кишкова кровотеча.)

Talbot, J., Aronson, J.K. (Eds.), 2012. *Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions*, sixth ed. Wiley-Blackwell, Oxford. (Безцінний довідник, який легко читати.)

Токсичність лікарських засобів: загальні аспекти та механізм дії

Bhogal, N., Grindon, C., Combes, R., Balls, M., 2005. Toxicity testing: creating a revolution based on new technologies. *Trends Biotechnol.* 23, 299–307. (Проаналізовано поточну та ймовірну майбутню цінність нових технологій в оцінюванні токсичності.)

- Timbrell, J.A., 2009. Principles of Biochemical Toxicity. Informa Healthcare, New York.
- Walker, D.K., 2004. The use of pharmacokinetic and pharmacodynamic data in the assessment of drug safety in early drug development. Br. J. Clin. Pharmacol. 58, 601-608. (Фармакокінетичний профіль є фактором оцінювання безпеки на ранніх стадіях розробки лікарських засобів, особливо щодо таких параметрів безпеки, як подовження інтервалу Q-T, коли прогнозують концентрацію вільного препарату в плазмі крові; процедури, що дають змогу це зробити у мікродозовому масштабі, – розглянуто потенційні обмеження.)
- Wobus, A.M., Loser, P., 2011. Present state and future perspectives of using pluripotent stem cells in toxicology research. Arch. Toxicol. 85, 79-117. (Описано методи виокремлення та диференціювання клітин серця та печінки з людських плюрипотентних стовбурових клітин.)

Токсичність лікарських засобів: канцерогенез, тератогенез

- Briggs, G.G., Freeman, R.K., Towers, C.V., Forinash, A.V., 2017. Drugs in Pregnancy and Lactation, eleventh ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia. (Безцінний довідник для медичного персоналу, що доглядає вагітних жінок, про ризики для плода та новонародженої дитини.)
- Sjöström, H., Nilsson, R., 1972. Thalidomide and the Power of the Drug Companies. Penguin Books, London.

Токсичність лікарських засобів: ураження органів

- Murray, M.C., Brater, D.C., 1993. Renal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 33, 435-465.
- Park, B.K., Kitteringham, N.R., Maggs, J.L., et al., 2005. The role of metabolic activation in drug-induced hepatotoxicity. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 45, 177-202. (Розглянуто докази утворення активних метаболітів при прийомі гепатотоксичних лікарських засобів, таких як парацетамол, тамоксифен, диклофенак і троглітазон, та сучасні гіпотези щодо того, як це призводить до пошкодження печінки.)
- Ritter, J.M., Harding, I., Warren, J.B., 2009. Precaution, cyclooxygenase inhibition, and cardiovascular risk. Trends Pharmacol. Sci. 30, 503-514.
- Svensson, C.K., Cowen, E.W., Gaspari, A.A., 2001. Cutaneous drug reactions. Pharmacol. Rev. 53, 357-380. (Охоплено епідеміологію, клінічну морфологію та механізми. Оцінено сучасні знання про чотири типи шкірних реакцій на лікарські засоби: імуноопосередковану негайного типу, імуноопосередковану уповільненого типу, фоточутливу та аутоімунну. Також розглянуто роль вірусної інфекції як провокувального фактора.)
- Valentin, J.P., 2010. Reducing QT liability and proarrhythmic risk in drug discovery and development. Br. J. Pharmacol. 159, 5-11. (Див. також супутні статті в цьому тематичному розділі про безпеку Q-T.)