

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ім. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

М.П. Скакун

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

*Допущено Міністерством охорони здоров'я
України як навчальний посібник для вищих
медичних закладів освіти III-IV рівнів акредитації*

Тернопіль
"Укрмедкнига"
2001

ББК 52.81я73

С42

УДК 615.015.4(075.8)

Рецензенти:

М.П. Скакун

С42 **Фармакогенетика:** Навчальний посібник – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – с.

ISBN

Навчальний посібник містить сучасну інформацію про фармакогенетику як молекулярну основу фармакології, клінічної фармакології і фармакотерапії. Знайомство студентів медичних вузів і лікарів із сутністю основних проблем і завдань фармакогенетики сприяє розширенню уявлення про механізми терапевтичної і токсичної дії лікарських засобів, сприяє прогнозуванню високої ефективності і безпечності фармакотерапії будь-яких захворювань. Своїми рекомендаціями вона полегшує здійснення лікарями сучасної концепції медицини: кожному хворому – індивідуальну програму високоефективного і безпечного лікування. Основна увага приділена клінічним аспектам фармакогенетики – індивідуальній чутливості людей до лікарських засобів, генетичним порушенням, зростанню або зменшенню фармакологічної дії ліків, їх токсичності.

Для викладачів і студентів, інтернів і курсантів ФПО, лікарів.

ББК 52.81я73

УДК615.015.4(075.8)

ISBN

© М.П. Скакун, 2001

ВСТУП

Вже давно відомо, і про це постійно свідчить досвід використання фармакоterapiї як найбільш поширеного і універсального методу лікування людей, що реакція організму на лікарські засоби завжди індивідуальна. В одних осіб ефективність різних ліків при будь-якому захворюванні може бути високою, в інших, навпаки, вона недостатня і недовготривала. Крім того, бувають випадки, коли у деяких осіб у процесі фармакоterapiї виникають нетипові, найчастіше негативні ефекти. Інколи трапляються родинні прояви таких реакцій.

Упродовж тривалого часу крайні відхилення індивідуальних реакцій на лікарські засоби вважались рідкісним нетиповим явищем, випадковістю, капризом природи. Їх прояв у окремих груп населення не був зареєстрований, важливість – не усвідомлена. Тоді ще не допускалось, що крайні відхилення реакції живих організмів на лікарські засоби зумовлюються відповідними біологічними законами. Не існувало також задовільного пояснення походження нетипових токсичних реакцій на терапевтичні дози лікарських засобів. Їх відносили до класичних алергічних проявів або до реакцій типу Гексхеймера, або вважали за лікарську ідіосинкразію.

У 60-х роках ХХ століття в результаті спостережень над порівняно великими групами населення стало зрозумілим, що крайні відхилення реакції організму на лікарські засоби не є випадковістю, а проявом добре відомого у біології поліморфізму. Тепер вважають, що одним із важливих досягнень молекулярної біології ХХ століття є поява і розвиток нового наукового напрямку у фармакології і фармакоterapiї – фармакогенетики. Вона вивчає особливості дії лікарських засобів на організм людей і тварин залежно від генотипу. Завдячуючи своїм здобуткам, фармакогенетика вже давно стала молекулярною основою сучасної фармакології. Крім того, фармакогенетика виробила багато рекомендацій щодо раціонального використання лікарських препаратів на практиці. Врахування їх сприятиме здійсненню сучасної концепції фармако- і хіміоterapiї: кожному хворому – індивідуальну програму високоефективного і безпечного лікування.

У свій час ми намагалися звернути увагу наукової громадськості на необхідність подальшої розробки провідних проблем фармакогенетики і вивчення їх у медичних вузах країни. З цією метою було опубліковано 2 монографії (1976, 1981), понад десяток оглядових

статей у таких престижних клінічних журналах як "Врачебное дело" (1974, 1975), "Терапевтический архив" (1977-1980), "Клиническая медицина" (1977-1982), "Хирургия" (1976), "Советская медицина" (1977), а також у журналах "Фармация" і "Фармацевтический журнал" (1978). Крім того, медична громадськість була інформована про розділ "Клиническая фармакогенетика" в "Справочнике по клинической фармакологии и фармакотерапии" (Київ, 1986), а студенти медичних вузів – в підручнику "Фармакология" (Київ, 1980) і навчальному посібнику "Фармакогенетика" (Тернопіль, 1978). Масовим тиражем видана брошура "Фармакогенетика и лекарственные средства" (Москва, 1975; Софія, 1977). У цих виданнях відзначалось велике практичне значення фармакогенетики для медицини і ветеринарії.

Нещодавно солідна глава під назвою "Клінічна фармакогенетика" була надрукована в навчальному посібнику "Клінічна фармакологія" (Харків, 1995), створеного групою харківських науковців під редакцією І.К. Латогуза, Л.Т. Малої і А.Я. Циганенка.

Однак, цього виявилось недостатньо. Справа залишилась лише на рівні інформації про існування фармакогенетики як нового наукового напрямку в фармакології і медицині. Залишилися тільки в перспективі як наукові розробки в цій галузі молекулярної біології, так і практичне використання її здобутків. До цих пір у підручниках для студентів-медиків усіх рівнів акредитації лише згадується про її існування. Не набагато краща справа з довідниками лікарських засобів. Цей важливий розділ науки у вищих навчальних закладах України ще не вивчається.

Згідно з цим, нами запропоновано, як крайня необхідність сьогодні, створити навчальний посібник з фармакогенетики і таким чином сприяти включенню її в план підготовки молодих спеціалістів з медицини, ветеринарії і біології.

1. Загальна фармакогенетика

1.1. Зміст, основні проблеми і завдання фармакогенетики

Лікарські засоби в організмі вступають у складні взаємозв'язки з живими структурами різних рівнів організації (клітин, тканин, органів, організму в цілому), а на молекулярному рівні – з відповідними субстратами, зокрема з комплексами молекул, з окремими молекулами, або їх частинами, тобто з рецепторами. Під рецепторами прийнято вважати субстанції, які знаходяться в клітинах або в їх мембранах і є специфічними білками, що взаємодіють з відповідними ендogenousними чи лікарськими засобами, наприклад, холінорецептори з ацетилхоліном, адренорецептори з норадреналіном і адреналіном, гістамінорецептори з гістаміном тощо. Крім специфічних рецепторів, лікарські засоби можуть взаємодіяти з відповідними радикалами білків органів і тканин – альбумінів, ферментів тощо.

У ряді випадків така взаємодія безпосередньо визначає фармакологічну реакцію. Зокрема, солі важких металів і алюмінію, вступаючи в контакт з білками, викликають в'язучу, подразнювальну, припікаючу чи некротизуючу дію, а засоби медіаторної дії, реагуючи з адрено- чи холінорецепторами, прискорюють або сповільнюють скорочення серця, підвищують або понижують тонус гладеньких м'язів внутрішніх органів тощо. У багатьох випадках взаємодія ліків з білками організму визначає характер їх розподілу, що в кінцевому результаті також відображається на їх фармакокінетиці, фармакодинаміці, ефективності лікування.

Отже, дуже часто фармакокінетика і фармакодинаміка лікарських засобів у тій чи іншій мірі здійснюються через білкові субстанції, синтез і використання яких знаходиться під генетичним контролем. Тому, по суті, кожна чи майже

кожна фармакологічна реакція є генетично детермінованою, тобто такою, що успадковується.

Фармакогенетика (грец. *pharmakon* – ліки, *genetikos* – що відноситься до походження) – один із відносно нових напрямків молекулярної фармакології і медицини, який вивчає генетично детерміновані реакції організму на лікарські засоби. Виникла вона в 50-60-х роках ХХ століття на стику фармакології, біохімічної і клінічної генетики людини у зв'язку з успіхами у вивченні сутності негативних реакцій організму на деякі лікарські засоби. Так, у 1952 році було встановлено, що у 10 % негрів США і у небагатьох виходців з Європи після приймання в терапевтичних дозах проти-малярійного препарату примахіну, як і інших похідних амінохіноліну, виникає важка гемолітична криза і анемія. У цьому ж році з'явилось повідомлення про те, що в окремих осіб виникає тривале апное після введення у вену дитиліну. Невдовзі було доведено, що в першому випадку первинним дефектом є недостатність ферменту глюкозо-6-фосфатгидрогенази (Г6ФД), а в другому – недостатність сироваткової бутирилхолінестерази. Виявилось, що ознака високої чутливості людей до примахіну зчеплена з Х-хромосою.

Вперше на зв'язок лікарської ідіосинкразії з генетичними факторами вказав Vogel у 1957 році, а Motulsky (1957) зазначив, що деякі ускладнення фармакотерапії зумовлені спадковими дефектами ферментів, які беруть участь у метаболізмі лікарських засобів. Було також встановлено, що передача окремих ознак атипового реагування організму на лікарські засоби нащадкам здійснюється за законами Менделя. Виникла концепція про генетичний контроль над реакціями організму на введення ліків.

У 60-х роках ХХ століття з'явилось відразу 3 монографії з фармакогенетики, зокрема: Kalow W. (*Pharmacogenetics. Heredity and response to drugs.* – Philadelphia: Sanders, 1962), Meier H. (*Experimental pharmacogenetics. Physiopathology of heredity and pharmacologic responses.* – New York-London: Academia Press, 1963) і Lohr Q.W. і Waller H.D.

(Pharmakogenetik und Präventivmedizin. – Stuttgart: Thieme, 1966). Потім в Україні було опубліковано 2 монографії М.П. Скакуна (Основы фармакогенетики. – Киев: Здоров'я, 1976; Клиническая фармакогенетика. – Киев: Здоров'я, 1981), в Угорщині – І. Сораді (Основы и педиатрические аспекты фармакогенетики. – Будапешт: Изд-во АН Венгрии, 1984), в Росії – Е.Т. Лільїна і співавт. (Введение в современную фармакогенетику. – Москва: Медицина, 1984). Було проведено ряд міжнародних симпозіумів, опубліковано багато оглядів.

Фармакогенетика сформувалась як науковий напрямок фармакології і медицини, який вивчає генетично детерміновані реакції окремих осіб популяції на лікарські засоби. На думку М.П. Дубініна (1975), під фармакогенетикою слід розуміти комплексну біологічну дисципліну, яка об'єднує медицину, молекулярну біологію і молекулярну генетику, загальну генетику, генетику людини, фармакологію. Слід також враховувати, що фармакогенетика є складовою частиною екологічної генетики, бо вона вивчає генетично детерміновані відмінності в пристосуванні людей до умов довкілля – його фізичних, хімічних і біологічних факторів.

Наприкінці 50-х років було відомо лише декілька спадкових захворювань, при яких дія ряду лікарських препаратів має атипний характер. Це – акаталазія, незвично висока чутливість організму до дитиліну, сповільнена інактивація ізоніазиду у частини людства, нездатність деяких осіб відчувати смак фенілтіосечовини, самообмежувальна медикаментозна анемія. Згодом було встановлено, що в основі атипних реакцій організму на медикаментозні засоби лежить поліморфізм білків і ферментів, які зумовлюють їх фармакокінетику і фармакодинаміку. Цей поліморфізм є наслідком поліалелізму відповідних генів. Може бути недостатність відповідного ферменту, що трапляється в більшості випадків, чи надмірний вміст його в організмі. Такі порушення виникають внаслідок мутації генів – структурних, регуляторних, чи тих, які забезпечують синтез і

використання відповідних активаторів або інгібіторів ферментів. По-перше, мутації структурних генів призводять до появи структурно змінених ферментів. Тут можливий дефект їх каталітичних властивостей або втрата стабільності. У першому випадку кількість відповідного ферменту в організмі може бути нормальною, але каталітична активність – пониженою. У другому випадку підвищення швидкості розпаду функціонально активного ферменту призводить до зменшення швидкості ферментативної реакції, що також може зумовлювати атипову реакцію організму на відповідні лікарські засоби. По-друге, мутація регуляторних генів може супроводжуватися порушенням швидкості синтезу нормальних ферментів, що зумовлює ферментний дисбаланс і атипову чутливість організму до ліків. По-третє, мутації інших генів можуть впливати на синтез і використання активаторів чи інгібіторів ферментів, які також відіграють важливу роль у формуванні організмом типових чи атипових фармакологічних ефектів.

Нерідко такі мутації генів не виявляються аж до тих пір, поки в організм не будуть введені відповідні лікарські засоби.

На той час було відомо також декілька спадкових захворювань, при яких атиповий характер реакції організму на лікарські середники проявляється загостренням патологічного процесу. Це – цукровий діабет, який загострюється кортикостероїдами, первинна подагра – тіазидовими діуретиками, печінкові порфірії – барбітуратами тощо.

За роки свого існування фармакогенетика глибоко проникла в численні проблеми фармакології, особливо індивідуальну чутливість людей і тварин до лікарських засобів, їх метаболізм, індуктивну та інгібуючу дію, ефективність фармакотерапії захворювань тощо. Виявлено існування значної кількості генетичних порушень, при яких фармакогенетичні ефекти проявляються атипово. Прогрес у цьому напрямку зумовлений введенням у лікувальну практику багатьох оригінальних лікарських препаратів і досяг-

неннями аналітичної хімії з виявлення дуже малих концентрацій ліків та їх метаболітів у біологічних середовищах (крові, лімфі, сечі, слині). Тісний зв'язок фармакогенетики з такими важливими напрямками фармакології, як фармакокінетика, хронофармакологія, вчення про індуктивну і інгібуючу дію ліків сприяв розкриттю механізму багатьох генетично детермінованих реакцій організму на ліки. Крім того, це створило основу для розробки методів виявлення осіб зі спадковими дефектами ферментів та інших речовин, які зумовлюють атипові фармакологічні реакції. Вагома база створена і для розробки ефективних методів профілактики і лікування генетично детермінованих ускладнень фармакотерапії.

Провідним завданням фармакогенетики є визначення ролі генетичних факторів в індивідуальній чутливості організму до лікарських засобів залежно від генотипу і, у зв'язку з цим, підвищення ефективності фармакотерапії. Велике практичне значення має розробка прийомів з визначення оптимальних доз лікарських засобів і індивідуальних програм фармакотерапії, згідно із принципом: кожному хворому – індивідуальну високоефективну і безпечну програму лікування.

Віковий аспект генетично детермінованої індивідуальної чутливості організму до лікарських засобів викликав необхідність у спеціальній розробці фармакогенетики організму, що розвивається, з одного боку, і фармакогенетики похилого віку, з іншого. Така необхідність зумовлена особливостями участі генетичних факторів у контролі за дією ліків у дитячому і похилому віці. У цих вікових категоріях різних популяцій велике значення мають особливості проявів генетичного забезпечення фармакологічних реакцій, наявність "тимчасової незрілості" багатьох ферментів у новонароджених дітей, і поступового "в'янення" їх в осіб похилого віку.

Фармакогенетика вивчає також роль генетичних факторів у видовій чутливості до ліків, в індуктивній та інгібуючій

дії, а також механізми і прояв генетично детермінованих негативних реакцій організму на лікарські засоби, здійснює розробку відповідних методів їх профілактики та лікування. У клінічній медицині фармакогенетика дуже тісно пов'язана, перш за все, з педіатрією. Адже педіатр є першим з лікарів, хто зустрічається як з атиповими реакціями дітей різного віку на введення лікарських засобів, так і зі спадковими захворюваннями з високою летальністю. Тому раннє розпізнавання таких захворювань, тим більше встановлення діагнозу фармакогенетичного фенотипу, без вагомих знань в галузі фармакогенетики неможливе. Як зазначав Сораді (1984), кожен педіатр повинен оволодіти основами фармакогенетики не тільки тому, що він є першим лікарем у житті людини, але й тому, що у випадку допущеної ним помилки, новонародженим і немовлятам, особливо недоношеним, загрожує більша небезпека, ніж дорослим хворим. Новонароджені діти більше схильні як до впливу різних шкідливих факторів довкілля, так і лікарських засобів.

Успіхи загальної фармакогенетики, особливо в галузі підвищення ефективності фармакотерапії захворювань і профілактики генетично детермінованих їх ускладнень, лягли в основу клінічної фармакогенетики. Тепер під клінічною фармакогенетикою розуміють науковий напрямок сучасної медицини, який вивчає генетично детерміновані реакції хворої людини на лікарські засоби, які мають суттєве клінічне значення.

Клінічна фармакогенетика визначає роль спадкових факторів у формуванні організмом відповідних реакцій на будь-які медикаментозні засоби, зокрема ті, які призводять до тяжких наслідків, розробляє ефективні методи їх профілактики і лікування, постійно проводить пошук нових шляхів підвищення ефективності фармакотерапії будь-яких захворювань, зокрема спадкових; вивчає ензимопатії, при яких різко порушується дія лікарських засобів; розробляє доступні методи виявлення осіб-носіїв атипових ферментів, які прямо чи опосередковано впливають на фармакокіне-

тику і фармакодинаміку лікарських засобів, на ефективність лікування.

Фармакогенетика тісно пов'язана з вченням про метаболізм лікарських засобів у нормі і патології, бо вона виявляє не тільки типи біохімічних реакцій, які забезпечують цей процес, але й весь комплекс ферментів, інших речовин та умов, вкрай необхідних для нього.

Виняткове значення має також проблема ендо- і екзогенного впливу на синтез ферментів лікарського метаболізму, їх генетичне забезпечення і атиповість. Адже давно відомо, що активність ферментів, як і тих біохімічних і фізіологічних процесів, в яких вони беруть участь, не буває сталою. Це, перш за все, зумовлено ритмічністю впливу комплексу агентів зовнішнього середовища і ендогенних речовин на організм і його ферменти. Поряд із змінами в активності ферментів порушується інтенсивність метаболізму ліків, їх лікувальна і токсична дія.

Важко переоцінити важливість і такого напрямку фармакогенетики, як вивчення впливу самих лікарських засобів на активність ферментів лікарського метаболізму. Відомо, що під впливом одних препаратів вона зростає (індуктивна дія), інших – зменшується (інгібує дія), що спричиняє прискорення чи, навпаки, гальмування метаболізму ліків чи обміну речовин. У зв'язку із збільшенням активності таких ферментів прискорюється метаболізм ліків, зменшується їх токсичність, ступінь і тривалість фармакологічного ефекту. Це призводить до значного обмеження лікувальної дії. І навпаки, лікарські засоби, які пригнічують синтез і активність ферментів, обмежують інтенсивність метаболізму ліків, що сприяє росту їх токсичності.

Важливою проблемою фармакогенетики є також пошук ефективних методів лікування спадкових захворювань, враховуючи їх високу летальність. Вважають, що смертність від спадкових захворювань в 4,5 раза більша за летальність від патології серця і в 8 разів – від злоякісних пухлин. Найчастіше безпосередньою причиною захворю-

вань є недостатність того чи іншого ферменту (ферментів). Лікування таких хворих базується, по-перше, на використанні лікарських засобів, які проявляють аналогічну дію на обмін речовин, як і ферменти, гормони тощо. Разом із тим, здійснення цього принципу не завжди можливо, наприклад, застосування ферменту каталази при акаталазії. Труднощі полягають, з одного боку, в очищенні ферментних препаратів, а з іншого – у транспортуванні їх до рецепторів відповідних органів. В окремих випадках це можливо, зокрема, застосування бутирилхолінестерази для усунення ускладнень у зв'язку із застосуванням дитиліну через її уроджену недостатність. Простіше здійснюється цей принцип при лікуванні спадкових захворювань ендокринних залоз: гормон росту при карликовості через гіпофізарну недостатність, інсулін – при юнацькому цукровому діабеті тощо.

По-друге, це проведення ретельного контролю за накопиченням в організмі проміжних продуктів обміну речовин або кофакторів блокованої реакції з метою відповідної корекції лікарськими препаратами. У цьому відношенні мало придатним виявилось використання гемосорбції для видалення з крові надлишків відповідних метаболітів, зокрема білірубіну при спадкових жовтяницях, ліпідів – при гіперліпідеміях і ін. Ефективним виявилось використання метаболітів, які звичайно не утворюються у зв'язку з генетичним дефектом. Прикладом може бути застосування уридилової і цитидилової кислот при оротовій ацидурії. При захворюваннях, які супроводжуються спадковою толерантністю до вітамінів, вдаються до призначення їх у великих, нерідко мегавітамінних дозах. У лікуванні деяких спадкових захворювань провідне значення має фармако-терапія, яка забезпечує зв'язування продуктів аномального обміну і виведення їх з організму. Зокрема, унітіол, тетацінкальцій і пеніциламін застосовують для лікування гепатолентикулярної дистрофії, дефероксамін – гемохроматозу, урикозуричні засоби та інгібітори синтезу сечової кислоти – первинної подагри.

По-третє, обмеження дії мутантного гена шляхом застосування лікарських засобів, які мають індуктивні чи інгібуючі властивості щодо дії на відповідні ферменти. Цей принцип лікування спадкових захворювань все ще залишається малорезультативним. У випадку, коли продукція типового ферменту недостатня, через дефект у генетичному апараті, за допомогою лікарських засобів-індукторів можна посилити цей процес і таким чином підвищити його активність. Але, коли у зв'язку з мутацією гена утворюється нетиповий або зовсім неактивний фермент, застосування таких ліків не дає ефекту.

Перспективним залишається заміна мутантного гена нормальним шляхом, а саме введенням відповідної ДНК на місце дефекту, як і пересаджування органів і клітинних культур, що продукують типові ферменти. Здійснення цього принципу сприяло б значному підвищенню ефективності лікування спадкових захворювань і попереджувало виникнення їх у нащадків.

Актуальною проблемою клінічної фармакогенетики є також вивчення механізму спадкових реакцій організму на медикаментозні засоби, розробка відповідних методів профілактики і лікування генетичної патології. У цьому напрямку вже є деякі досягнення.

Для клінічної практики велике значення має інформація про спосіб передачі фармакогенетичних ознак нащадкам. Вона може здійснюватись або за законами Менделя, або за багатофакторним типом. Зокрема, за законами Менделя успадковується недостатність ГбФД і бутирилхолінестерази, поліморфізм ацетилювання ізоніазиду, індукована лікарськими засобами гемолітична анемія при нестабільних гемоглобінозах, стійкість до непрямих антикоагулянтів, толерантність до ізоніазиду, недостатність метгемоглобінредуктази, вітамінозалежність і вітамінорезистентність багатьох спадкових захворювань тощо.

Для встановлення багатофакторного типу передачі фармакогенетичних ефектів необхідне проведення дуже

специфічних досліджень в галузі ферментів та інших білків, зокрема тих, які беруть участь у всмоктуванні лікарських засобів, зв'язуванні їх з білками крові, взаємодії з клітинними мембранами або органелами, метаболізмі і екскреції. Необхідне також ґрунтовне генетичне вивчення членів родин, у яких виявлені фармакогенетичні ефекти.

Завдання клінічної фармакогенетики впливають із завдань клінічної практики і ґрунтуються на вже наявних досягненнях з розробки основних проблем фармакології і фармакогенетики. Головними завданнями клінічної практики слід вважати пошук методів і способів значного підвищення ефективності і безпечності фармакотерапії захворювань, зокрема спадкових, попередження ускладнень фармакотерапії, особливо генетично детермінованих тощо.

Одним із основних завдань клінічної фармакогенетики є всебічне дослідження причин виникнення генетично зумовлених атипових реакцій організму на медикаментозні засоби, зокрема виявлення порушень ферментних механізмів їх метаболізму, наявності генетичних факторів, аналіз розподілу в популяціях тощо.

У зв'язку з цим необхідні нові дослідження, щоб з'ясувати механізм впливу лікарських засобів на генетичний апарат, роль генетичних факторів в індивідуальній і популяційній реакції організму на ці засоби, взаємозв'язок їх із зовнішніми факторами. Необхідно створити міцну наукову базу щодо раціонального вибору лікарських препаратів, точного визначення тривалості лікування в кожному конкретному випадку. Слід відпрацювати об'єктивні критерії для встановлення індивідуального оптимального дозування ліків з урахуванням статі, віку, етнічних особливостей, фізіологічного і патологічного стану організму на будь-якій стадії захворювання. Створення класифікації лікарських засобів за принципом подібності їх метаболізму допоможе уникнути токсичних ефектів при різноманітних захворюваннях, зокрема спадкових. Ефективність фармакотерапії підвищиться також з пошуком доступних методів подолання спадкової толерантності людей до лікарських засобів.

Дослідження з проблеми індуктивної та інгібуючої дії ліків на ферменти відкривають перспективи для регулювання концентрації лікарських засобів у крові, що забезпечить більш раціональне використання їх на практиці. Крім того, загальні і спеціальні закономірності взаємодії ліків через ферментні системи їх метаболізму повинні лягти в основу пошуку нових раціональних комбінованих препаратів і нових методів диференційованої фармакотерапії. При виборі тих чи інших поєднань ліків необхідно враховувати не тільки їх однотипність або доцільну узгоджуваність, але й наявність індуктивних і інгібуючих властивостей окремих препаратів на ферменти їх метаболізму. Ці ж властивості ліків слід враховувати і при розробці раціональних методів фармакотерапії гострих, підгострих і хронічних отруєнь ксенобіотиками. Принципово новим і перспективним є використання індуктивних властивостей ліків у лікуванні спадкових захворювань обміну речовин.

Отже з'ясування ролі генетичних факторів в індуктивній та інгібуючій дії лікарських засобів та інших агентів довілля буде сприяти більш раціональному використанню різних комбінацій лікарських препаратів, пошуку нових засобів, підвищенню ефективності поєднання фармакотерапії з такими методами лікування, як санаторно-курортний, фізіотерапевтичний, дієтотерапія, серо- і вакцинотерапія тощо.

Нові дослідження в галузі метаболізму лікарських засобів при різних захворюваннях, а тим більше в осіб з ензимопатіями, а також вивчення механізмів ідіосинкразії, толерантності, антагонізму ліків необхідно для вирішення багатьох практичних завдань раціональної фармакотерапії. Вони будуть покладені в основу раціонального вибору лікарських препаратів, їх комбінацій, поєднання з іншими видами терапії на кожному етапі захворювання. Дуже важливо відпрацювати об'єктивні критерії для створення оптимальних програм лікування в кожному конкретному випадку захворювання з урахуванням етнічних особливостей, фізіологічного і патологічного стану організму, віку тощо. Резуль-

тати порівняльного вивчення метаболізму ліків у віковому аспекті, особливо у дітей і осіб похилого віку будуть сприяти ефективності фармакотерапії в педіатричній і геріатричній практиці.

Подальше вивчення генетично детермінованих атипичних реакцій організму на лікарські засоби, з'ясування їх сутності на генетичному, біохімічному і клінічному рівнях сприятиме розробці ефективних методів профілактики ускладнень фармакотерапії, стане основою для медико-генетичного прогнозування їх у людей. Тут важливе значення матиме встановлення типу успадкування тієї чи іншої генетичної аномалії, розробка тестів, які полегшували б їх виявлення. Грунтовні дослідження слід провести з метою встановлення ролі генетичних факторів у медикаментозній алергії, ураженнях печінки, нирок та інших органів, що виникають під час фармакотерапії. Необхідно систематично вивчати вплив лікарських засобів на структуру ДНК і різних видів РНК і кінетику синтезу нуклеїнових кислот. "Якщо лікарі навчаться розуміти і попереджувати тератогенну дію лікарських препаратів, з одного боку, і спрямовано регулювати функціональний стан генетичного апарату клітин, синтез ДНК, РНК і білка у відповідних органах, з іншого, то практична охорона здоров'я знайде ключі до профілактики багатьох ускладнень, які викликають лікарські засоби. Вивчаючи структуру і функцію клітинного ядра, відповідального за охорону і передачу генетичної інформації, можна намітити нові шляхи регуляції його діяльності за допомогою фармакологічних препаратів" (П.В. Сергеев, 1975).

1.2. Методи дослідження в фармакогенетиці

Фармакогенетика як порівняно новий науковий напрямок, який виник на стику фармакології, біохімічної і медичної генетики, широко використовує численні фармакологічні, біохімічні і генетичні методи дослідження.

Об'єктом фармакогенетики є людина, тому дослідження проводяться майже виключно на людях. Лише в тих випадках, коли мутації у тварин подібні до мутацій генів людей, можливе використання тварин для моделювання спадкових захворювань. Наприклад, гомозиготні щури лінії Гана використовуються як модель синдрому Кріглера-Наджара.

Для визначення діапазону індивідуальної чутливості осіб будь-якої популяції до лікарських засобів вдаються до введення їх здоровим особам з наступним визначенням концентрації в крові, інколи в сечі та інших біологічних рідинах. З етичних міркувань ліки вводять в невеликих дозах, що вимагає застосування досить чутливих методів дослідження.

Результати кількісного визначення вмісту лікарських засобів у плазмі в динаміці використовуються для встановлення таких параметрів їх фармакокінетики, як період напіввиведення ($T_{1/2}$) при одноразовому введенні, константа швидкості виведення, об'єм розподілу в організмі, сталої концентрації при тривалому прийманні тощо. Важливе значення має також визначення концентрації метаболітів лікарських засобів у крові (слині), сечі і жовчі. Особливу діагностичну цінність має виявлення в цих біологічних субстратах нетипових продуктів метаболізму ліків.

Нерідко виникає необхідність у виявленні атипичних транспортних білків у крові шляхом кількісного визначення лікарських засобів, які знаходяться в комплексі з ними. Виявити їх іншими методами дослідження, наприклад, електрофорезом, не завжди можливо.

Відповідне значення має також визначення особливостей реакцій рецепторів на дію лікарських засобів. Для цього використовуються методи кількісної і якісної оцінки фармакологічних ефектів.

Значні труднощі виникають при вивченні механізмів фармакогенетичних ефектів, зумовлених індивідуальними особливостями метаболізму лікарських засобів. У таких випадках широко використовуються різноманітні біохімічні методи дослідження. Серед них важливе значення мають

спеціальні ензимологічні методи, що дає можливість виявити ті білкові субстанції, які обумовлюють фармакогенетичні ефекти. Вивчають їх кінетичні параметри, зокрема спорідненість білка до субстрату, константу інгібування, утилізацію аналогів субстрату, термостабільність, діапазон рН тощо. Крім кінетичних параметрів, визначається каталітична активність атипових ферментів.

Відповідні труднощі виникають в одержанні матеріалу з тканин і органів. Біопсія під час оперативних втручань – не вихід з положення, тому що тут не виключається одночасний вплив на біосубстрат анестезуючих засобів, інших препаратів, самого захворювання тощо. Більш доцільним методичним прийомом вважається пункційна біопсія.

Часто користуються непрямими методами визначення активності ферментів, зокрема, за тривалістю фармакологічного ефекту відповідних лікарських засобів, часом напіввиведення їх з плазми, концентрацією 6-гідроксикортизону і глюкозарової кислоти в сечі тощо. Останні методи ґрунтуються на тому, що утворення цих метаболітів здійснюється під впливом мікосомних ферментів печінки, тому кількість таких продуктів відповідає активності цих ферментів.

Часто великий об'єм досліджень поширюється на членів родин, серед яких виявлені особи з генетичними порушеннями. Вони дають можливість переконатися в наявності генетичного варіанта захворювання. Крім того, масові обстеження сприяють виявленню характеру будь-яких фармакологічних параметрів, наприклад, концентрації лікарського засобу в плазмі крові після приймання в стандартній дозі, наявність відхилень від величин, характерних для решти членів групи та ін. Такі дані необхідні для прогнозування ефективності того чи іншого препарату і можливих ускладнень фармакотерапії. Крім того, встановлення характеру розвитку фармакокінетичних параметрів серед різних етнічних і расових груп слугує важливим доказом ролі генетичних факторів у дії лікарських засобів. Це тим більш демонстративно, якщо такі відмінності виявляються в гру-

пах населення, що знаходяться в ідентичних умовах проживання.

Для виявлення характеру успадкування та інших генетичних закономірностей фармакогенетичних аномалій проводяться родинні обстеження. Зокрема, для визначення успадкування за менделівським типом досить провести такі дослідження серед родичів першого ступеня родинного зв'язку, тобто батьків і дітей, тоді як за полігенним типом – дослідження родоводів. Крім того, родинні дослідження дають можливість виявити нечасті менделюючі ознаки, що неможливо при популяційних обстеженнях. Такі ознаки серед родичів трапляються в 50 % для випадків автосомно-домінантного успадкування і в 25 % – для автосомно-рецесивного. Перевага родинних досліджень полягає ще і в можливості більш глибокого вивчення механізму генетичної аномалії, який буде ідентичним. У свою чергу механізм генетичних аномалій, виявлених при популяційних обстеженнях, нерідко різний.

Дуже важливим для фармакогенетики є популяційний метод дослідження. Він використовується для аналізу репрезентативних вибірок з конкретних популяцій з метою оцінки параметрів, які характеризують розподіл ознак (наприклад, середніх величин і стандартних відхилень) або частоти алелей відповідних локусів. Генеалогічний метод розрахований на вивчення родоводів з метою встановлення типу успадкування ознак, зчеплення генів або для отримання даних, які необхідні для медико-генетичних консультацій.

Генетико-математичний аналіз дає можливість визначити характеристики успадкування як окремих ознак, так і сукупності їх фенотипу, що визначається відповідно з генетичними гіпотезами. Результати такого аналізу можуть бути використані для вибору найбільш адекватної моделі детермінації даного фенотипу, що необхідно для проведення досліджень з генетичної класифікації (зокрема, форм відповіді організму на дію медикаментозних засобів) і прогнозування прояву ознак в окремих родинах. Причому прове-

дення такого аналізу здійснюється в два етапи: 1) генетичний аналіз окремих ознак; 2) багатомірний аналіз системи ознак. Результати першого етапу дають можливість отримати генетичну характеристику відповідних ознак, другого – отримати дані їх відібраної системи. Зокрема, ознаки, що вивчаються, можна розподілити на групи, які характеризуються: 1) високим коефіцієнтом успадкування і високою кореляцією з терапевтичним ефектом; 2) високим коефіцієнтом впливу зовнішніх факторів і високою кореляцією з терапевтичним ефектом. Перша група ознак може бути використана для вивчення впливу генетичних факторів, а друга – для дослідження впливу комбінації зовнішніх факторів на реакцію організму на дію лікарського засобу. Багатомірний генетичний аналіз орієнтований на одержання інтегральних показників з відповідними статистичними властивостями. Наступний генетичний аналіз цих інтегральних показників дає можливість вирішувати такі практичні проблеми, як діагностика, лікування, медико-генетичне консультування тощо.

Численні математичні методи дослідження, зокрема, фенотиповий розподіл ознак і методи обчислення кореляції, сегрегаційний аналіз, компонентний розклад загальної фенотипічної дисперсії ознак, аналіз неповної пенетрантності у моногенній моделі тощо, подані в монографії Є.Т. Лільїна і співавторів "Введение в современную фармакогенетику" (1984).

Дуже важливе значення мають дослідження на близнях. Цей метод дає можливість розв'язати багато питань фармакогенетики. Перш за все, це з'ясування ролі генетичних факторів у фармакологічній дії ліків. Як і популяційні дослідження, цей метод дозволяє встановити характер успадкування тієї чи іншої ознаки, як і віддиференціювати дію зовнішніх факторів на фармакокінетику, фармакодинаміку і ефективність фармакотерапії тощо.

1.3. Фармакогенетичні ефекти і спадкові дефекти, їх класифікація

Поліморфізм проявів позитивної дії лікарських засобів на організм визначається термінами "фармакологічна реакція", або "фармакологічний ефект". У фармакогенетиці, коли зазначається провідне значення генетичних (а не зовнішніх) факторів у формуванні організмом таких реакцій на ліки, часто термін "фармакологічний ефект" замінюють терміном "фармакогенетичний ефект". Така заміна доцільна і в клінічній фармакогенетиці, де відзначається не тільки провідна роль генетичних факторів у фармакологічних реакціях, але й важливе їх клінічне значення. Найбільш загальними фармакогенетичними ефектами є: підвищення чутливості організму до лікарських препаратів, спадкова толерантність до них, атипова дія, провокуючий вплив тощо. У тих випадках, коли генетичний дефект прямо чи опосередковано не позначається на всмоктуванні, розподілі, метаболізмі, екскреції лікарських засобів, взаємодії з рецепторами, вплив їх суттєво не змінюється. Але при ряді спадкових захворювань і станів генетичний дефект відображається на фармакокінетиці і (або) на фармакодинаміці ліків, особливо часто на їх метаболізмі. У таких випадках дія лікарських засобів на організм проявляється у вигляді незвичної реакції, яка може бути підсиленою або, навпаки, послабленою. Може мати місце значне підвищення токсичності. Крім того, при деяких спадкових захворюваннях, які на даний момент перебігають латентно чи знаходяться у в'ялій формі, відповідні лікарські препарати можуть загострювати патологічний процес (провокуюча дія ліків).

У 1975 році експерти ВООЗ запропонували класифікацію генетичних порушень, при яких різко змінюється дія лікарських засобів. У першу групу таких порушень вони включили фармакогенетичні відмінності, які успадковуються за законами Менделя, в другу – порушення, які супроводжуються зміною чутливості організму до лікарських засобів, у

третю – стани, при яких генетичні фактори змінюють реакцію організму на ліки.

Ця класифікація, на наш погляд, не позбавлена недоліків. У ній не збережений єдиний принцип структури: одночасно використані як суто генетичні, так і фармакологічні параметри, не виділені в окрему групу генетичні дефекти, при яких дія лікарських препаратів значно послаблюється чи не проявляється, як і спадкові захворювання, при яких лікарські засоби провокують їх загострення. У зв'язку з цим, класифікація ВООЗ має невисоку клінічну цінність.

Враховуючи ці недоліки, нами запропонована класифікація генетичних порушень, основою якої є тип фармакогенетичних особливостей дії лікарських засобів (М.П. Скакун, 1981). До першої групи віднесені генетичні порушення, при яких дія лікарських препаратів зростає; до другої – генетичні порушення, при яких дія лікарських засобів послаблюється або не проявляється; до третьої – генетичні порушення, при яких зростає токсичність ліків і характер їх негативної дії; до четвертої – спадкові захворювання, при яких проявляється провокуюча дія лікарських засобів.

При деяких спадкових захворюваннях (генетичних дефектах) чутливість хворих людей до ряду лікарських засобів зростає. До таких патологічних станів належать спадкова недостатність сироваткової бутирилхолінестерази, фенілкетонурія, недостатність печінкових гідроксилаз, недостатність гіпоксантин-фосфорибозилтрансферази тощо (табл. 1).

Таблиця 1

Генетичні порушення, при яких зростає фармакологічна дія лікарських засобів

Спадковий дефект (захворювання)	Фармакогенетичний ефект лікарських засобів	Тип успадкування
1	2	3
Недостатність сироваткової бутирилхолінестерази	Різде подовження міорелаксантної дії дитиліну та інших ефірів холіну	Автосомно-рецесивний

Продовження табл. 1

1	2	3
Недостатність печіноквих гідроксилаз	Пролонгована дія і збільшення токсичності дифеніну, фенацетину, непрямих антикоагулянтів	Автосомно-рецесивний
Недостатність гіпоксантин-фосфорибозилтрансферази	Підсилення дії алопуринолу, утворення ксантинових каменів у ниркових шляхах	Мабуть рецесивний, зчеплений з X-хромосою
Недостатність фенілаланін-4-гідроксилази (фенілкетонурія)	Різде підвищення гіпертензивної дії адреналіну і норадреналіну	Автосомно-рецесивний
Дисавтономія родинна (синдром Райлі-Дея)	Різде посилення впливу і підвищення токсичності фторотану і метоксифлурану	Автосомно-рецесивний

На протипагу генетично зумовленому зростанню фармакологічного ефекту і токсичності ліків, при багатьох спадкових захворюваннях, навпаки, проявляється толерантність до лікарських препаратів. Зокрема, до них належать: акаталазія, нефромегальний глікогеноз, недостатність гіпоксантин-фосфорибозилтрансферази, підвищення активності сироваткової бутирилхолінестерази, спадкова толерантність до препаратів групи кумарину, спадкові піридоксиназалежні синдроми, метилмалонатацидемія, сидероахрестична анемія тощо (табл. 2).

Таблиця 2

Основні генетичні порушення, при яких дія лікарських засобів послаблюється або не проявляється

Спадковий дефект (захворювання)	Фармакогенетичний ефект лікарських засобів	Тип успадкування
1	2	3
Дефіцит каталази (акаталазія)	Відсутність дії пероксиду водню	Автосомно-рецесивний

1	2	3
Недостатність глюкозо-6-фосфатази (нефромегальний глікогеноз)	Різде зменшення гіперглікемічної дії адреналіну, глюкагону, галактози	Автосомно-рецесивний
Недостатність гіпоксантин-фосфорибозилтрансферази	Відсутність дії меркаптопурина і азатиоприну	Автосомно-рецесивний
Підвищена активність сироваткової бутирилхолінестерази (варіант Цінтіана)	Різде зменшення міорелаксантаної дії дитиліну та інших ефірів холіну	Автосомно-домінантний
Спадкова толерантність до препаратів групи кумарину	Різде зменшення антикоагулянтної дії препаратів групи кумарину	Автосомно-домінантний
Спадкові тіамінозалежні захворювання (підгостра некрогізуюча енцефаломієлопатія, лейциноз тощо)	Різде зменшення специфічної дії тіаміну	Автосомно-рецесивний
Спадкові піридоксиназалежні синдроми (гомоцистинурія, цистатіонінурія, ксантуренінурія, піридоксиназалежний судомний синдром)	Різде зменшення фармакологічної дії піридоксину	Автосомно-рецесивний
Метилмалонатацидемія	Різде зменшення гемопоетичної дії ціанокобаламіну	Автосомно-рецесивний
Недостатність ω -амінолеулінасинтетази (спадкова сидероахрестична анемія)	Різде зменшення фармакологічної дії піридоксину, препаратів заліза, ціанокобаламіну	Рецесивний, зчеплений з X-хромосоною

При багатьох спадкових захворюваннях деякі лікарські засоби викликають атипові реакції організму. Безпосередньою їх причиною найчастіше є дефект ферментів, які прямо чи опосередковано впливають на метаболізм ліків. Атиповість таких реакцій проявляється у двох варіантах. По-перше, при збереженні характерної фармакодинаміки значно зростає токсичність, навіть при застосуванні ліків у мінімальних дозах. По-друге, токсичність відповідних лікарських засобів полягає в загостренні спадкового захворювання, яке до цього мало латентний або в'ялий перебіг. Такий характер

фармакогенетичного ефекту визначений нами, як провокуюча дія ліків.

Значно зростає токсичність багатьох лікарських засобів при спадкових захворюваннях, які супроводжуються недостатністю ГбФД, тобто при гостро спровокованій гемолітичній анемії з гемоглобінурією, фавізмі, спадковій хронічній несфероцитарній гемолітичній анемії, а також при недостатності глутатіонредуктази еритроцитів, дефектах ферментів, які забезпечують синтез глутатіону, і при нестабільних гемоглобінозах (табл. 3).

Таблиця 3

Генетичні порушення, при яких зростає токсичність лікарських засобів і характер їх негативної дії

Спадковий дефект (захворювання)	Токсикогенетичний ефект лікарських засобів	Тип успадкування
1	2	3
Недостатність ГбФД, а також: а) глутатіонредуктази еритроцитів; б) ферментів син тезу глутатіону; в) нестабільні гемоглобіни (Нв Zurich, Нв Тогіло, Нв Н тощо)	Атипова дія у вигляді гемолітичного кризу і анемії, яку викликають протималарійні (примахін, хінгамін, акрихін, хіноцид), жарознижувальні і знеболювальні препарати (фенацетин, кислота ацетилсаліцилова, амідопірин), сульфаніламід, похідні нітрофурану, вікасол, ПАСК, левоміцетин, бутамід, хінідин, метиленовий синій тощо	Зчеплений з Х-хромосоною Автосомно-домінантний Не встановлений Автосомно-домінантний
Схильність до злаякісної гіпертермії	Злаякісна гіпертермія і прогресуюча м'язова ригідність, викликані фторотаном, метоксифлураном, ефіром для наркозу, дитиліном	Автосомно-домінантний
Osteogenesis imperfecta	Доброякісна гіпертермія, викликана фторотаном, дитиліном	Не встановлений
Схильність до апластичної анемії	Апластична анемія, викликана левоміцетином	Не встановлений

При цих захворюваннях низка лікарських засобів може викликати гемолітичний криз через одномоментну загибель великої кількості старих еритроцитів.

Провокуюча дія деяких лікарських засобів проявляється при метгемоглобінеміях, печінкових порфіріях, первинній подагрі, генетично детермінованих гіпербілірубінеміях тощо (табл. 4).

Таблиця 4

Спадкові захворювання, при яких проявляється провокуюча дія лікарських засобів

Спадковий дефект (захворювання)	Токсикогенетичний ефект лікарських засобів	Тип успадкування
1	2	3
Печінкові порфірії	Загострення захворювання, що викликане інгаляційними наркозними засобами, спиртом етиловим, амідопірином, гризофульвіном, естрогенами, дифеніном, препаратами маткових ріжків тощо	Автосомно-домінантний
Первинна подагра	Загострення хвороби, викликане спиртом етиловим, хлортіазидом, фуросемідом	Автосомно-домінантний
Спадкові некон'юговані гіпербілірубінемії (синдроми Кріглера-Наджара і Жільбера)	Гіпербілірубінемія і жовтяниця (при синдромі Кріглера-Наджара небезпека розвитку ядерної жовтяниці) у зв'язку з дією хіміотерапевтичних (сульфаніламідів, левоміцетину, ПАСК), жарознижувальних і знеболювальних засобів (фенацетину, парацетамолу), вікасолу, кислоти ніотинової, барбітуратів, хлоралгідрату, камфори, прогестерону, естрогенів, засобів для холецистографії тощо	Автосомно-рецесивний

Продовження табл. 4

1	2	3
Спадкові кон'юговані гіпербілірубінемії (синдроми Дабіна-Джонсона і Ротора)	Гіпербілірубінемія і жовтяниця під впливом спирту етилового, естрогенів і естрогеновмісних препаратів	Автосомно-рецесивний (домінантний)
Гемофілії	Збільшення кровоточивості і крововиливів під впливом кислоти ацетилсаліцилової	Автосомно-рецесивний
Недостатність метгемоглобіно-редуктази (спадкова метгемоглобінемія)	Підсилення проявів метгемоглобінемії натрію нітритом, амілнітритом, нітрогліцерином, деякими хіміотерапевтичними засобами (сульфаніламидами, левоміцетином, ПАСК, фурадоніном, хініном), парацетамолом тощо	Проявляється у гетерозигот у формі автосомно-рецесивної метгемоглобінемії

Подана класифікація спадкових дефектів (захворювань) і фармакогенетичних (токсикогенетичних) ефектів визначає, перш за все, тактику медичних працівників при вирішенні питання щодо можливості використання тих чи інших лікарських засобів при різних генетичних дефектах, поєднання з іншими ліками. Вона визначає також вирішення питання щодо корекції їх дозування, тривалості лікування тощо.

2. Метаболізм лікарських засобів і його генетичне забезпечення

2.1. Способи метаболізму лікарських засобів

В організмі людей і тварин постійно відбуваються різноманітні процеси хімічного перетворення лікарських засобів й інших чужорідних речовин-ксенобіотиків, що здійснюється в травному тракті, легенях, шкірі, нирках, особливо активно у печінці. Після приймання всередину більшість ліків всмоктується у шлунку і тонкій кишці і через порталну систему транспортуються у печінку, де активно біотрансформуються у відповідні метаболіти. Інші лікарські засоби інтенсивно метаболізуються в кишечнику, як, наприклад, клоназепам, аміназин тощо; у дистальних відділах його метаболізм деяких засобів здійснюється мікроорганізмами.

Сутність різноманітних реакцій лікарського метаболізму полягає в необхідності переведення їх у таку молекулярну форму, яка б сприяла видаленню їх метаболітів з організму нирками, печінкою, іншими органами. Це, насамперед, стосується засобів, які мають високу ліпофільність, що стримує, навіть робить неможливим, їх екскрецію. У процесі метаболізму такі засоби втрачають свої фармакологічні властивості і ліпофільність. Проте бувають випадки, коли метаболіти стають більш активними чи токсичними. Так, практично неактивні цитостатики меркаптопурин і азатіоприн набувають фармакологічної активності лише у процесі перетворення у відповідні метаболіти. Раніше широко використовуваний неактивний червоний стрептоцид (пронтозил) в організмі відновлюється в активний білий стрептоцид. Метилловий алкоголь окислюється у більш токсичний формальдегід, а практично неактивний паратіон шляхом десульфїтування перетворюється у досить сильний інсек-

тицид. Те ж саме стосується і чотирихлористого вуглецю, хлороформу, парацетамолу та інших лікарських засобів, метаболіти яких більш токсичні (Н.П. Скакун і співавт., 1995).

Слід вважати, що еволюційно механізми знешкодження виникли для захисту людей і тварин від шкідливої дії різних речовин, які постійно потрапляють у харчові продукти. Поліморфізм створених механізмів дезінтоксикації забезпечує організм від токсичної дії не тільки натуральних, але й різноманітних продуктів хімічного синтезу: ліків, інсектицидів, пестицидів тощо.

Екскреція нирками лікарських засобів відіграє важливу роль у припиненні їх біологічної дії. Таких засобів небагато. Вони переважно мають невелику молекулярну масу або поляризовані завдяки наявності відповідних функціональних груп, повністю іонізовані при фізіологічних значеннях рН. Більшість лікарських засобів позбавлена таких фізико-хімічних властивостей. Вони, як правило, мають ліпофільні властивості і залишаються неіонізованими при тих рівнях рН, які характерні для рідин і тканин організму. Крім того, потрапляючи у кров, вони міцно зв'язуються з білками плазми, тому погано фільтруються в ниркових клубочках. Такі засоби проявляли б дуже тривалу дію, якби вона залежала лише від ниркової екскреції. Тому еволюційно виник механізм біотрансформації ксенобіотиків, який через зміну хімічної структури забезпечує перетворення ліпофільних ксенобіотиків у їх полярні метаболіти, які швидше залишають організм.

Величезна більшість лікарських засобів каталізується за допомогою специфічних ферментів, які локалізуються в ендоплазматичній сітці (ретікулумі), мітохондріях, цитозолі, лізосомах, навіть у ядрі чи плазматичних мембранах.

Лікарські засоби, звичайно, метаболізуються в організмі у дві фази. У першій фазі значно змінюється їх структура у зв'язку з окисненням, відновленням чи гідролізом. У метаболітів з'являються такі активні хімічні групи, як -ОН, -NH₂, -COOH, -SH тощо (табл. 5). Завдяки цим групам,

створюються умови для участі таких метаболітів у реакціях другої фази. Якщо лікарський засіб вже має хоча б одну з цих груп, він може відразу брати участь у реакціях другої фази. Але це не обов'язково. Наприклад, спирти, маючи у своїй структурі радикали -ОН, також підлягають метаболізму способом окислення. І взагалі, деякі лікарські засоби, завдяки особливостям своєї хімічної будови і властивостям, беруть участь лише в реакціях першої фази.

Таблиця 5

Реакції I фази метаболізму ксенобіотиків

Хімічний клас реакцій	Структурні зміни	Лікарські засоби – субстрати
1	2	3
<p>Окислення</p> <p>Цитохром Р-450 залежне окислення:</p> <p>Ароматичне гідроксилування</p>		<p>Ацетанлід, анаприлін, фенобарбітал, дифенін, бутадіон, амфетамін, варфарин, 17α-етиніл-естрадіол, бензпірен, нафталін</p>
Аліфатичне гідроксилування	$RCH_2CH_3 \rightarrow RCH_2CH_2OH$ $RCH_2CH_3 \rightarrow RCH(OH)CH_3$	<p>Бутадіон, пентобарбітал, секобарбітал, хлорпропамід, ібупрофен, мепробамат, глютетимід, дигітоксин</p>
Епоксидация	$RCH=CHR \rightarrow \begin{matrix} H & O & H \\ & \diagdown & / \\ & R-C-C-R \end{matrix}$	Алдрин
Окислювальне деалкілювання: N-деалкілювання	$RNHCH_3 \rightarrow RNH_2 + CH_2O$	Морфін, етилморфін, амідопірин, кофеїн, теофілін
O-деалкілювання	$ROCH_3 \rightarrow ROH + CH_2O$	Кодеїн, р-нітроанізол
S-деалкілювання	$RSCH_3 \rightarrow RSH + CH_2O$	6-метил
N-окислення Первинні аміни	$RNH_2 \rightarrow RNHOH$	Анілін

Продовження табл. 5

1	2	3
Вторинні аміни	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ NH \\ \diagup \\ R_2 \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ N-OH \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$	Парацетамол
Третинні аміни	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \\ \diagdown \\ R_3 \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ N=O \\ \diagup \\ R_2 \\ \diagdown \\ R_3 \end{array}$	Нікотин
S-окислення	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ S \\ \diagup \\ R_2 \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ S=O \\ \diagup \\ R_2 \end{array} \rightarrow$	Аміназин, циметидин
Дезамінування	$\begin{array}{c} R-CH-CH_3 \\ \\ NH_2 \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} OH \\ \\ R-C-CH_3 \\ \\ NH_2 \end{array} \rightarrow$ $R-C(=O)-CH_3 + NH_3$	Амфетамін, сибазон
Десульфівування	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ C=S \\ \diagup \\ R_2 \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ C=O \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$ $\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ P=S \\ \diagup \\ R_2 \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ P=O \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$	Тіопентал
Дехлорування	$CCl_4 \rightarrow [CCl_3] + CHCl_3$	Чотирихлористий вуглець
Цитохром Р-450 незалежне окиснення: Флавинмонокси- genaза (фермент Циглера)	$R_3N \rightarrow R_3N^+ \rightarrow O^- \cdot H^+$ R_3N^+OH $RCH_2N-CH_2R \rightarrow RCH_2-N-CH_2R$ $\begin{array}{c} OH \\ \\ RCH=N-CH_2R \\ \\ O^- \end{array}$ $\begin{array}{c} -N \\ \\ -SH \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} -N \\ \\ -SOH \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} -N \\ \\ -SO_2H \end{array}$ $\begin{array}{c} -N \\ \\ -N \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} -N \\ \\ -N \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} -N \\ \\ -N \end{array}$	Аміназин, амітриптилін, дезипрамін, нортриптилін Метимазол, пропілтіоурацил

1	2	3
Амінооксидази	$RCH_2NH \longrightarrow RCHO + NH_3$	Фенілетиламін, епінефрин
Дегідрогеназа	$RCH_2OH \longrightarrow RCHO$	Етиловий спирт
Відновлення Азо-відновлення	$RN=NR_1 \longrightarrow RNH-NHR_1 \longrightarrow$ $RNH_2 + R_1NH_2$	Пронтозил
Нітро-відновлення	$RNO_2 \longrightarrow RNO \longrightarrow RNHOH$ $\longrightarrow RNH_2$	Нітробензол, левоміцетин, клоразепам, дантролен
Карбонільне відновлення	$R\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}R' \longrightarrow R\overset{\overset{OH}{\mid}}{C}R'$	Метирапон, метадон, налоксон
Гідроліз Ефіри	$R_1COOR_2 \longrightarrow R_1COOH +$ R_2OH	Новокаїн, дитилін, аспірин, клофібрат
Аміди	$RCOONHR_1 \longrightarrow$ $RCOOH + R_1NH_2$	Новокаїнамід, лідокаїн, індометацин

Друга фаза являє собою фазу кон'югації. В результаті приєднання до лікарських засобів або їх метаболітів таких речовин, як глюкуронова, сірчана чи оцтова кислоти, амінокислоти чи глутатіон, утворюються метаболіти більш складної структури. Вони мають більшу полярність, меншу ліпофільність, краще розчиняються у воді, тому вільно виділяються нирками чи печінкою.

Більшість лікарських засобів проходять дві фази метаболізму. Так, бензол спочатку окислюється у фенол, а метаболіт цієї першої фази кон'югується з сірчаною чи глюкуроною кислотами, відповідно, у фенілглюкуронід і фенілсульфат. У вигляді цих кон'югатів він і виділяється нирками.

Бензол \rightarrow фенол \rightarrow фенілглюкуронід+феніл-сульфат.

Окремі препарати метаболізуються частково в одну фазу, частково в дві. Наприклад, бензойна кислота в значній кількості метаболізується кон'югацією з утворенням бензоїлгліцину і бензоїлглюкуроніду. Незначна кількість її окислюється в оксибензойну кислоту, яка потім також кон'югується.



Багато лікарських засобів метаболізується ферментами, які локалізуються в ендоплазматичній сітці гепатоцитів. Вона являє собою розгалужену сітку каналців у цитоплазмі клітин (рис. 1), в мембранах яких синтезуються і накопичуються ферменти лікарського метаболізму.

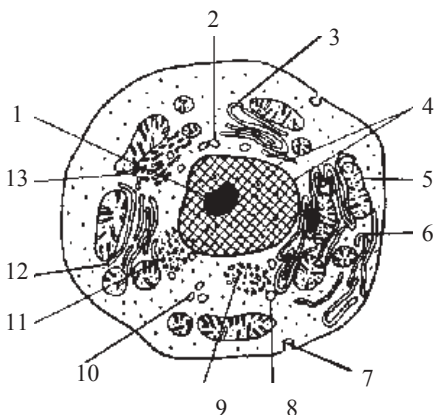


Рис. 1. Схематичне зображення основних структурних елементів гепатоцитів:

1- ядро, 2 і 10 – лізосоми, 3 і 12 – ендоплазматична сітка, 4 – пори в ядерній оболонці, 5 – мітохондрії, 6 – гранулярна ендоплазматична сітка, 7 – інвагінація плазматичної мембрани, 8 – вакуолі, 9 і 11 – зерна глікогену, 13 – гладенька ендоплазматична сітка.

Розрізняють гранулярну і гладеньку ендоплазматичну сітку. На зовнішній поверхні гранулярної сітки прикріплено безліч рибосом, в яких проходить синтез білків. Гладенька сітка позбавлена цих органел. При достатньому насиченні шорсткої гранулярної сітки ферментами вона втрачає рибосоми, перетворюючись у гладеньку.

У мембранах цієї сітки локалізується більшість ферментів метаболізму ліків. Це, насамперед, так звані мікросомні оксигенази. Деякі з них знаходяться одночасно у гладенькій і гранулярній сітках, зокрема гідроксилази, есте-

рази тощо. Для виділення цих ферментів спочатку тканина печінки старанно гомогенізується або протирається через дуже дрібні сита, в результаті чого гепатоцити руйнуються, ендоплазматична сітка розпадається на мілкі часточки – мікросоми. Це скоріше не структурне, а біохімічне поняття. У процесі центрифугування такого гомогенату протягом 10 хв при 10000 об/хв частинки клітин, їх ядра і мітохондрії випадають в осад. У надосадковій рідині залишаються мікросоми. Вони випадають на дно лише після наступного центрифугування протягом 1 год при 100000 об/хв. В отриманих мікросомах ферменти знаходяться в їх ліпофільних мембранах, тому їх називають мікросомними. Вони зберігають більшість морфологічних і функціональних характеристик інтактних мембран, включаючи властивості гранулярної або гладенької поверхні. Відповідні ферменти знаходяться і в надосадковій рідині.

Мікросомні ферменти звичайно метаболізують лікарські засоби і отрути, яким властива ліпофільність. Їх метаболіти втрачають ці властивості, тому легко виділяються із організму нирками. В ендоплазматичній сітці підлягають метаболізму і деякі ендогенні речовини – холестерин, стероїдні гормони, білірубін тощо.

Деякі ферменти лікарського метаболізму знаходяться не тільки у печінці, але й в нирках, легенях, кишечнику, крові. Зокрема, у сироватці крові і в еритроцитах постійно міститься бутирилхолінестераза, глутатіонредуктаза і метгемоглобінредуктаза, а каталаза, ГбФД і ацетилтрансферази – в усіх органах і тканинах. Серед різних ферментів печінки, які здійснюють кон'югацію ксенобіотиків та їх метаболітів, найбільш важливе фармакогенетичне значення мають уридиндифосфатглюкуронілтрансфераза (УДФГТ) і N-ацетилтрансфераза.

Окислення ліків і отрут, яке здійснюється мікросомними ферментами, не дивлячись на різноманітність їх хімічної структури, в загальному зводиться до цитохром Р-450 залежного і цитохром Р-450 – незалежного окислення.

Основними варіантами цитохром Р-450 – залежного окислення є ароматичне і аліфатичне гідроксилування, епоксидация, окислювальне деалкілювання, S-окислення, дезамінування, десульфірування і дехлорування. Цитохром Р-450 – незалежне окислення лікарських засобів здійснюється за допомогою таких ферментів, як флавіномоноксигеназа, амінооксидази і дегідрогеназа (табл. 5).

Процес гідроксилування здійснюється за участю багатьох ферментів і компонентів, які утворюють складну ензимну систему. Серед них найважливішими є: нікотинамід-аденіндинуклеотидфосфат (НАДФ), флавопротеїн, білок з негемовим залізом, гемопропротеїн (відомий як цитохром Р-450), кисень і чужорідна речовина, що підлягає окисленню. При цьому джерелом кисню гідроксильної групи виступає не вода, а молекулярний кисень. Комплекс НАДФ_xH₂ (відновлена форма НАДФ), флавопротеїну і білка з негемовим залізом відомий як фермент НАДФ_xH₂-цитохром-с-дегідрогеназа.

Схематично електронно-транспортна система, яка здійснює мікросомальне окислення чужорідних речовин, подана на рисунку 2.

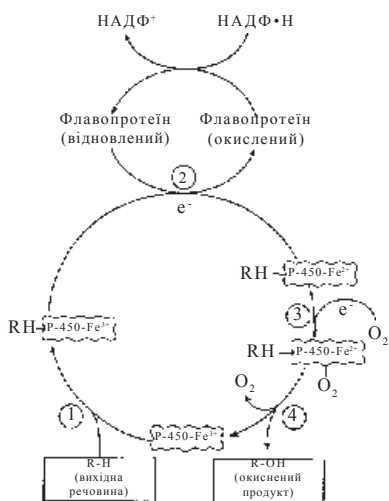


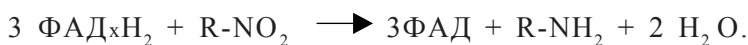
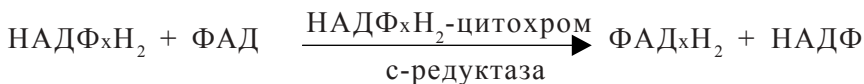
Рис. 2. Цикл цитохрому Р-450 в окисленні лікарських засобів (RH – вихідна речовина), (R-OH – окислений метаболіт), (e- – електрон).

Згідно з цією схемою, окислення починається з НАДФ. Відновлена його форма (НАДФ_xH₂) забезпечує відновлення окисленої форми флавопротеїну. При цьому НАДФ переходить в окислену форму. Далі настає відновлення залізо-вмісного білка і окисленої форми цитохрому Р-450 та окислення чужорідної речовини.

Цитохром Р-450, або гемопротеїн, як компонент мікросомних ферментів гідроксилювання, що віддає кисень, мабуть, є фосфоліпід-протогем-сульфідпротеїновим комплексом. Відновлена його форма має спорідненість з окисом вуглецю (СО). Він міститься в ендоплазматичній сітці печінки і корі надниркових залоз, а також у їх мітохондріях. Існує більш ніж у 300 ізоформах, які розрізняються за субстратною специфічністю та особливостями первинної структури. Кодується декількома сімействами генів (Ю.І. Губський, 2000).

Окислення чужорідних речовин не вичерпується мікросомними ферментами. Зокрема, в мітохондріях клітин містяться амінооксидази, які забезпечують метаболізм амінів в альдегіди, а також ферменти, які ароматизують насичені аліциклічні сполуки в бензоїдні похідні. Поряд з цим такі ферменти, як алкогольдегідратаза, альдегідоксидаза, ксантиноксидаза і ін. окислюють спирти і альдегіди. В цих процесах беруть участь також каталаза, амінооксидази і естерази. Аліфатичні і ароматичні альдегіди окислюються у відповідні карбонові кислоти тощо.

У печінці деякі ксенобіотики, зокрема ароматичні нітро- і азосполуки, метаболізуються не шляхом окислення, а відновлення. Це забезпечується ферментами, у яких протестичною групою є флавін-аденін-динуклеотид (ФАД). Відновлення цього фактора (ФАД_xH₂) відбувається під впливом ферменту НАДФ_xH₂-цитохром-с-редуктази або НАД*H₂-цитохром-в-редуктази, що забезпечує високий рівень метаболізму вказаних сполук шляхом відновлення за схемою:



Відновлення ароматичних нітросполук і азосполук в ароматичні аміни відбувається в печінці за участю відповідних мікросомних нітро- і азоредуктаз.

Як вже зазначалось, друга фаза лікарського метаболізму здійснюється через реакції синтезу шляхом кон'югації. В результаті цього до чужорідних речовин чи їх метаболітів приєднуються глюкуронова або сірчана кислоти, глутатіон, деякі амінокислоти, або метильні, ацетильні та інші радикали. Такі метаболіти стають більш полярними і менш ліпофільними. Вони добре розчиняються у воді, легко виводяться з організму. Таким способом метаболізуються деякі алкалоїди опію, барбітурати, амідопірин, гормональні препарати: глюкокортикостероїди, прогестерон тощо (табл. 6).

Таблиця 6

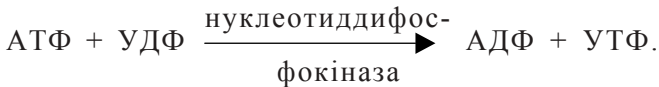
Реакції II фази метаболізму ксенобіотиків

Тип кон'югації	Ендогенна субстанція	Трансфераза (її локалізація)	Типи субстратів	Приклади
1	2	3	4	5
Глюкуронізація	УДФ-глюкуронова кислота	УДФ-глюкуронілтрансфераза (мікросоми)	Феноли, спирти, карбокислоти, гідроксиламіни, сульфонаміди	Нітрофенол, морфін, парацетамол, сибазон, мепробамат, дигітоксин, дигоксин
Ацетилювання	Ацетил-КоА	N-ацетилтрансфераза (цитозоль)	Аміни	Сульфонаміди, ізоніазид, клоназепам, даксон, мескалін
Кон'югація з глутатіоном	Глутатіон	Глутатіон-SH-S-трансфераза (цитозоль, мікросоми)	Епоксиди, ареноксида, нітрогрупи, гідроксиламіни	Етакринова кислота, бромбензол

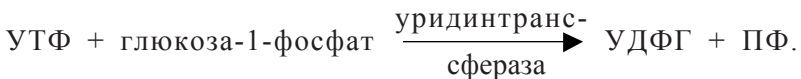
Продовження табл. 6

1	2	3	4	5
Кон'югація з гліцином	Фосфоаденозилфосфосульфат	Сульфотрансфераза (цитозоль)	Феноли, спирти, ароматичні аміни	Естрон, анілін, фенол, 3-гідроксикумарин, парацетамол, метилдопа
Метилування	S-аденозилметіонін	Трансметилази (цитозоль)	Катехоламіни, феноли, аміни, гістамін	Допамін, адреналін, піридин, гістамін, тіоурацил
Водна кон'югація	Вода	Епоксидгідролаза (мікросоми) (цитозоль)	Ареноксицидвзаміщені і монозаміщені оксирани Алкеноксициди, епоксиди жирних кислот	Бензпірен-7,8-епоксид, стирен-1,2-оксид, карбамазепін, епоксид Лейкотриєн A ₄

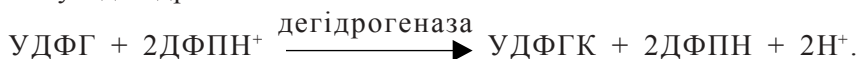
Кон'югація лікарських засобів, наприклад, глюкуроноювою кислотою, відбувається таким чином. Під впливом нуклеотиддифосфокінази проходить взаємодія між аденозинтрифосфатом (АТФ) і уридиндифосфатом (УДФ) з утворенням уридинтрифосфату (УТФ) і аденозиндифосфату (АДФ):



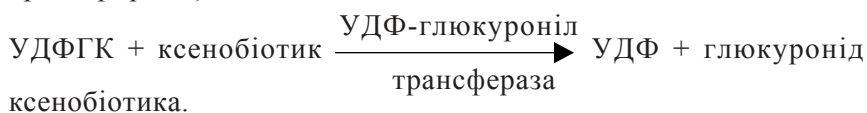
Після цього УТФ під впливом уридинтрансферази реагує з глюкозо-1-фосфатом. Утворюється уридиндифосфатглюкоза (УДФГ) і пірофосфат (ПФ):



Потім УДФГ, реагуючи з двома молекулами дифосфопіридиннуклеотиду (ДФПН⁺), перетворюється в уридиндифосфатглюкуронову кислоту (УДФГК). Цю реакцію забезпечує дегідрогеназа:



Завершальним етапом цих хімічних перетворень буде взаємодія УДФГК з лікарським засобом з утворенням глюкуроніду його і УДФ, що здійснюється під впливом уридиндифосфат-глюкуронілтрансферази (УДФ-глюкуронілтрансферази):



Таким чином, метаболізм лікарських засобів способом утворення глюкуронідів здійснюється за участю багатьох ферментів.

Крім глюкуронізації, існує багато інших типів кон'югації, в результаті чого утворюється β-глікозиди, ефірсульфати, кон'югати з гліцином, глутатионом, іншими амінокислотами тощо.

Існує декілька ферментних систем, які забезпечують метаболізм ліків і отрут шляхом метилювання і ацетилювання. Процес метилювання полягає у переносі метилового радикала (-CH₃) коферменту N-аденозилметіоніну на молекули амінів, фенолів і тіолових сполук з утворенням N-, O- і S-метилових кон'югатів. Зокрема, під впливом фенілметаноламін-N-метилтрансферази норадреналін метаболізується в адреналін. N-метилтрансферази – гістамін – в N-метилгістамін.

Метаболізм ароматичних амінів, сульфаніламідів і деяких інших засобів здійснюється переважно шляхом ацетилювання в ретикулоендотеліальних елементах селезінки, легень, травного тракту, особливо енергійно – у печінці.

Ароматичні карбонові кислоти, наприклад бензойна, підлягає кон'югації з гліцином і іншими амінокислотами. Гліцинові кон'югати інколи називають гіпуровими кислотами.

За участю глутатіону може здійснюватися кон'югація аліфатичних і ароматичних сполук з утворенням меркаптурових кислот, наприклад, бензолу, нафталіну і ін.

Не всі лікарські засоби і отрути піддаються метаболізму в організмі. Це так звані біохімічно інертні речовини, наприклад, барбітал, ефір для наркозу, закис азоту, інші інгаляційні наркозні середники. Леткі рідини і гази без перешкод виводяться з організму через легені. Барбітал в основному екскретується в незмінній формі. Такі неполярні речовини, як гексахлорбензол і інші хлоровані інсектициди проникають в організм легко, метаболізму не піддаються, накопичуються в жировій тканині на тривалий час, бо виводяться з організму з великими труднощами.

2.2. Основи генетики ферментів лікарського метаболізму і ензимопатії

Ферменти, які забезпечують знешкодження лікарських засобів та інших чужорідних сполук, являють собою специфічні білки. При відповідних оптимальних умовах (рН, температура, наявність внутрішньоклітинних індукторів і інгібіторів тощо) вони прискорюють процеси хімічного перетворення цих речовин у відповідні метаболіти з новими властивостями. Субстратна специфічність – одна з найважливіших властивостей кожного ферменту. Не менш важливе значення має спосіб взаємодії його з субстратом, активуючими і блокуючими агентами, стереохімічна специфічність, термодинамічні і кінетичні особливості тощо.

Багато ферментів лікарського метаболізму у людей і тварин існують у ряді форм так званих ізоферментів або варіантів. Кожен з них відрізняється від інших молекулярною структурою, активністю, кінетичними особливостями.

У більшості випадків метаболізм чужорідних речовин здійснюється не одним, а групою ферментів, особливо тоді,

коли хімічні перетворення речовин в організмі мають багатоетапний характер. У цьому випадку кожен етап реакції забезпечується як мінімум одним ферментом, а продукти її стають субстратами іншого етапу реакції. І так продовжується до утворення кінцевого метаболіту (метаболітів). Окремі ланки хімічної реакції тісно пов'язані між собою нерідко з відповідними ланками інших реакцій. Отже, метаболізм будь-якого або майже будь-якого лікарського засобу забезпечується декількома ферментами. Мало того, один і той самий фермент може брати участь у знешкодженні багатьох ліків. Через це може скластися уява про відсутність у ферментів лікарського метаболізму субстратної специфічності. Насправді це не так. Будь-який фермент лікарського метаболізму має високу субстратну специфічність, бо "обслуговує" лише відповідну ланку хімічної реакції.

Мабуть, виключно специфічних ферментів, які забезпечували б метаболізм лише чужорідних для організму речовин, не існує. Всі вони "зацікавлені" в метаболізмі як екзогенних, так і ендогенних речовин – білків, жирів, вуглеводів, пігментів, гормонів. Це обумовлено тим, що метаболітами ендо- і екзогенних речовин можуть бути одні і ті самі хімічні сполуки. Зокрема, фермент уридиндифосфатглюкуронілтрансфераза забезпечує приєднання глюкуронової кислоти до білірубіну, андрогенних, естрогенних і гестагенних гормонів і деяких інших ендогенних речовин, а також до метаболітів багатьох лікарських середників. Крім того, як вже зазначалось, нерідко будь-який фермент забезпечує метаболізм не якогось хімічного агента, а лише окрему ланку часто багатоетапного хімічного процесу. Якраз такі ланки-метаболіти нерідко бувають ідентичними у ендо- і екзогенних структурах.

Деякі вчені вважають, що існують дві групи ферментів, які забезпечують знешкодження лікарських засобів. У першу групу вони відносять ті ензими, які проявляють свою активність лише у випадку введення в організм відповідних лікарських засобів. Наприклад, про наявність в організмі атропінестерази можна стверджувати після введення

хворому атропіну, бутирилхолінестерази – дитиліну. Такі ферменти отримали назву "сплячі" або "ферментний резерв" (Сораді, 1983). До другої групи відносять ферменти, які постійно беруть участь у метаболізмі лікарських засобів і в обміні ендogenous речовин. Для виявлення їх нема необхідності вводити в організм лікарські засоби. Дефіцит таких ферментів проявляється симптомами порушеного обміну ендogenous речовин. Наприклад, дефіцит або недостатність УДФГТ проявляється некон'югованою гіпербілірубінемією.

На наш погляд, такий поділ ферментів є штучним. Малоімовірно, щоби атропінестераза забезпечувала гідроліз лише атропіну, а бутирилхолінестераза – дитиліну. Не виключено, що "сплячі" ферменти, як і всі інші, також беруть участь в обміні ендogenous речовин, ще недостатньо вивченому. Тому вираз "ферменти лікарського метаболізму" слід вважати умовним. Користуючись ним, необхідно враховувати, що мова йде про ферменти, які беруть участь у метаболізмі лікарських засобів, незалежно від того, яку ще роль вони виконують в організмі.

До ферментів лікарського метаболізму відносять і ті біологічні каталізатори, субстратом яких не є чужорідні речовини, або їх метаболіти, але діяльність яких відбивається на знешкодженні ліків, на їх фармакологічній дії. Наприклад, Г6ФД, метгемоглобінредуктаза, глутатіонредуктаза безпосередньо участі в метаболізмі ліків не беруть. Однак при недостатності цих ферментів, особливо спадковій, різко зростає токсичність багатьох лікарських засобів.

Утворення (синтез) ферментів лікарського метаболізму та інших білкових субстанцій здійснюється під суворим генетичним контролем. Генетична інформація, яка необхідна для нормального синтезу ферментів, в закодованій формі знаходиться в ДНК хромосом клітинного ядра. Первинна структура ферментів визначається на рівні транскрипції структурними генами. Інша частина молекули ДНК (гени-оператори) контролює активність структурних генів, а гени-регулятори – функцію генів-операторів.

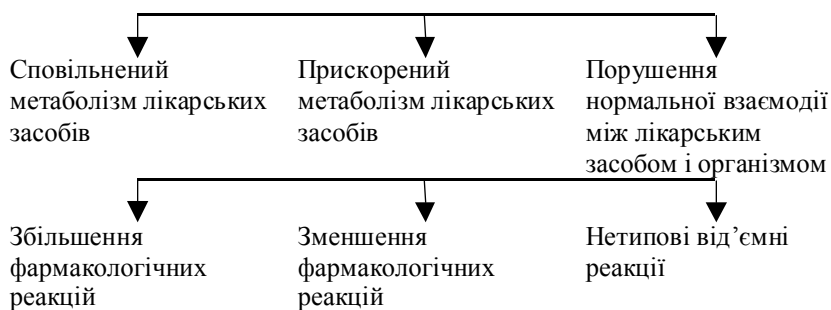
Структурні гени і гени-оператори створюють функціональну ланку – оперон. Ген-оператор контролює синтез репресорів, які мають властивості блокувати функцію оперона. Речовини-індуктори, навпаки, активують систему, коли у цьому виникає необхідність, наприклад, при нагромадженні чужорідних речовин в організмі. У ролі індукторів можуть виступати деякі лікарські засоби і продукти їх метаболізму. Механізм індукції-інгібування – це система зворотного зв'язку, яка забезпечує чітку регуляцію синтезу і використання ферментів.

Структурні гени забезпечують синтез відповідної будови ферментів, гени-оператори і гени-регулятори – швидкість цього процесу. Фенотипові характеристики здатності синтезувати ті чи інші ферменти закладені в структурних генах, однак реалізація цієї здатності в значній мірі залежить від факторів зовнішнього середовища. Вплив цих факторів на синтез ферментів опосередкований через гени-регулятори.

Серед різних причин і умов, які впливають на чутливість організму до лікарських середників і ефективність фармакотерапії, важливу роль відіграють ензимопатії – спадкові порушення структури і властивостей ферментів лікарського метаболізму. При ензимопатіях у відповідь на введення деяких лікарських засобів можуть порушуватися їх фармакокінетика, фармакодинаміка, токсичність.

Генетично детерміновані відмінності в реакції організму на лікарські засоби в терапевтичних дозах проявляються в трьох основних формах, що зображені на схемі:

Спадкова детермінованість фармакологічних реакцій



На цій схемі відображено наявність найтіснішого зв'язку між фармакогенетикою і метаболізмом лікарських засобів. Крім того, відзначається провідне значення його в зміні фармакокінетики лікарських препаратів, що призводить до суттєвих відмінностей в реакції організму на введені засоби в терапевтичних дозах.

Ензимопатії, як спадкові патологічні стани організму, обумовлюються мутацією генів, що призводить до порушення швидкості синтезу типового ферменту, або до синтезу нетипового ензиму. Будь-які порушення в молекулярній структурі ферменту призводять до зміни його властивостей: каталітичних, стабільності, електрофоретичної рухливості, відношення до індукторів та інгібіторів тощо. Для фармакогенетики важливо вивчення, перш за все, тих ферментів, які стосуються метаболізму лікарських засобів.

Багато мутацій генів спричиняють порушення каталітичної активності ферментів. Часто зустрічаються ензимопатії, які характеризуються зменшенням, навіть втратою їх активності. Причому, у гомозигот за мутантним геном активність відповідного ферменту зменшується в значно більшій мірі, ніж у гетерозигот. Інколи мутація генів призводить до підвищення таких властивостей ферменту. Нерідко мутації призводять до синтезу ферменту, який характеризується невисокою спорідненістю до відповідного субстрату. При цьому кількість його може залишатися нормальною.

Існують і такі мутації генів, які відбиваються як на активності відповідних ферментів, так і на їх стабільності. У такому випадку інтенсивність метаболізму відповідних лікарських засобів сильно порушується. Слід також враховувати, що деякі мутації супроводжуються синтезом ферментів з якісно новими каталітичними властивостями, а також таких, які порушують процеси утворення індукторів і інгібіторів. Розрізняють приховані і явні ензимопатії.

Генетично детерміновані дефекти окислювального метаболізму були виявлені стосовно багатьох лікарських засобів,

перш за все, для дебрізохіну, фенацетину, гуаноксану, метформіну, етанолу, гідролазину, спартеїну, мефенітоїну, ізоніазиду, толбутаміду, дитиліну тощо. Вони успадковуються за автосомно-рецесивним типом і можуть проявлятися в багатьох варіантах метаболічної трансформації.

Деякі генетичні варіанти поліморфізму біотрансформації вивчені досить досконало. Це, перш за все, поліморфізм окислення дебрізохіну, який проявляється у 3-10 % осіб кавказької національності і успадковується за автосомно-рецесивним типом. У цих осіб порушується цитохром Р-450-залежне окислення дебрізохіну, спартеїну, фенформіну, декстрометорфану, метопрололу, буфуралолу, деяких β -адреноблокаторів і трициклічних антидепресантів. Молекулярну основу цього дефекту становить, мабуть, порушення експресії білка цитохрому Р-450, що призводить до порушення синтезу відповідного ізоферменту.

Іншим добре дослідженим прикладом генетичного лікарського поліморфізму є стереоселективне ароматичне (4)-гідроксилювання антиконвульсанта мефенітоїну. Цей метаболічний поліморфізм також трапляється серед кавказького населення (3-5 %), а також у 18-23 % жителів Японії. Він генетично незалежний від поліморфізму дебрізохіну. Було встановлено, що у нормальних "активних метаболізаторів" проходить гідроксилювання мефенітоїну в положенні 4 фенольного кільця, потім настає кон'югація з глюкуроною кислотою. У такому вигляді метаболіт виводиться нирками. Для R-мефенітоїну характерне повільне N-деметилування до нірванолу. "Повільні метаболізатори" повністю позбавлені стереоспецифічної S-мефенітоїн-гідроксилазної активності. У них як S-, так і N-енантіомери перед екскрецією N-деметилуються до нірванолу. Тут молекулярною основою є експресія мутантного ізоферменту Р-450. Він нагадує нормальну форму, але має достатню структурну мікрогетерогенність для зміни афінітету до субстрату і стереоселективності, а отже – і функції. Клінічно важливо враховувати, що безпечність лікарського засобу може бути

меншою в осіб – "повільних метаболізаторів". Наприклад, у випадку недостатнього метаболізму спостерігаються ознаки глибокої атаксії після приймання таких доз мефенітоїну, які добре переносяться особами з нормальним метаболізмом (Коррейя, 1998).

Виявляються і інші види генетичного поліморфізму в хімічних перетвореннях лікарських засобів. На їх генетичний характер вказують результати вивчення метаболізму, наприклад, теофіліну у монозиготних і дизиготних близнят і аналіз родоводів. Виявлений чіткий поліморфізм метаболізму цього засобу успадковується за рецесивним типом. Генетичний поліморфізм встановлений також для окислення амінопурину, толбутаміду і карбоцистеїну.

Хоча генетичний поліморфізм окислення нерідко зумовлений специфічними ізоферментами цитохрому Р-450, подібні варіації можуть спостерігатися також з боку інших речовин, які беруть участь у метаболізмі ксенобіотиків.

3. Генетичні фактори, які визначають реакцію організму на лікарські засоби

3.1. Роль генетичних факторів у реакції організму на ліки

Одним із провідних завдань фармакогенетики є індивідуальна чутливість людей до лікарських засобів залежно від генотипу. Вже давно відомо, і з цим постійно стикаються лікарі, що окремі особи будь-якої популяції, навіть одного і того ж віку, статі, професії, які проживають в одній і тій же місцевості, реагують на введення ліків по-різному. Однак про ступінь варіабельності реакції організму на ці засоби серед здорових осіб ми змогли робити висновки лише після того, як у дослідженнях було використано визначення ED_{50} . ED_{50} – це така доза препарату, яка викликає фармакологічний ефект у 50 % досліджуваних осіб. Необхідність у цьому показнику виникла у зв'язку з тим, що фармакологічна дія багатьох медикаментозних засобів важко піддається кількісній оцінці або проявляється лише при тривалому лікуванні.

Дослідження з визначенням ED_{50} деяких препаратів показали, що індивідуальна чутливість до них коливається в значно більших межах, ніж як вважали раніше. Зокрема, до дикумарину вона в окремих осіб перевищує мінімальну в 10-13 разів, до бутадіону – в 6-7 разів, антипірину – в 3 рази, спирту етилового – в 2 рази, фторотану – в 4 рази, анаприліну – в 7-20 разів. Відомий терапевт Б.Є. Вотчал (1965) стверджував, що атропін викликає сухість у роті одних осіб в дозі 0,5 мг, в інших – 5 мг.

При прийманні нортриптиліну по 0,025 г 3 рази в день чутливість людей також коливається у великих межах, а концентрація в плазмі – від 12 до 250 мкг/мл. Антидепресивний ефект його не проявляється у хворих з низьким рівнем у плазмі. В осіб з високим рівнем нортриптиліну

частіше виникають негативні реакції, що в значній мірі знижує якість лікування. Виявлені індивідуальні відмінності в сталих концентраціях і їх метаболітах при лікуванні нейролептиками в стандартних дозах. Високий ступінь індивідуальної відмінності у фармакокінетиці виявлений навіть серед членів однієї і тієї ж родини.

Деякі дослідники стверджують, що зовсім неможливо знайти такий лікарський засіб чи хімічний продукт, який діяв би однаково на всіх людей. Досягнути цього можна лише в тому випадку, коли б вдалось усунути мінливість – наріжний камінь еволюції, і біохімічну індивідуальність.

Серед будь-якої однорідної групи людей можна виявити в особи, у яких у відповідь на введення лікарського засобу в стандартній дозі розвивається типова фармакологічна реакція. У деяких вона не виникає зовсім, тоді як у решти, особливо під час приймання сильнодіючих або потенційно токсичних препаратів, можуть виникнути серйозні ускладнення. Випадки значних відхилень не є винятком, а проявом загальнобіологічної закономірності.

Широкий діапазон чутливості людей і тварин до будь-якого лікарського засобу прийнято виражати графічно у вигляді кривої нормального розподілу показника ED_{50} (кривої Гауса). Характер її звичайно змінюється, якщо серед людей, яких досліджують, є групи атипового реагування на лікарський засіб. У такому випадку з одноверхівкової вона перетворюється в двоверхівкову, навіть у триверхівкову (рис. 3). Нетипова реакція відбиває або дуже високу чутливість групи осіб до препарату, або, навпаки, високий ступінь толерантності до нього. У першому випадку на

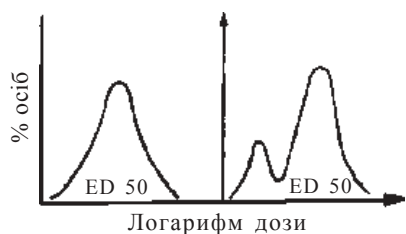


Рис. 3. Схематичне зображення чутливості людей до лікарського засобу.

А – крива розподілу стійкої реакції організму на лікарський препарат; Б – крива двоверхівкового розподілу при атиповій реакції на лікарський засіб.

кривій Гауса додаткова верхівка з'являється зліва від основної, у другому – справа.

Ретельний аналіз результатів спостереження на великих групах осіб показав, що індивідуальна чутливість до ліків і отрут обумовлена і визначається, з одного боку, ендогенними факторами, а з іншого – дією на організм агентів зовнішнього середовища. На людей постійно впливає соціальне середовище, температура, атмосферний тиск, світло, земне тяжіння і космічна радіація, продукти життєдіяльності мікроорганізмів, численні хімічні агенти, зокрема лікарські тощо. Під впливом цих факторів змінюється обмін речовин, функція органів і регуляторних систем, опірність організму.

Важлива роль у формуванні організмом фармакологічної реакції належить ендогенним факторам. Це генетичні особливості кожної особи, її вік, стать, фізіологічний і патологічний стан тощо.

У визначенні ролі генетичних факторів у чутливості організму до ліків вирішальне значення відіграли дослідження на близнятах. Вони дозволили виявити, в якій мірі індивідуальні відмінності обумовлені генетично, тобто постійно відтворюються при введенні в організм того чи іншого препарату в стандартній дозі.

Більшість лікарських засобів проявляє різнобічну фармакологічну дію на організм, що утруднює аналіз наслідків спостереження. Тому в фармакогенетичних дослідженнях прийнято визначення таких показників, як період напіввиведення будь-якого препарату з плазми крові ($T_{1/2}$) після його одноразового приймання (введення) у стандартній дозі і величини сталої (стандартної) концентрації при тривалому лікуванні.

Дослідження проводять на дорослих близнятах, які перебувають в звичайних умовах. Вони продовжують звичну діяльність на роботі і в родині, харчуються, згідно зі своїми смаками і звичками. Обмежується лише приймання будь-яких лікарських препаратів (не менше ніж за місяць до початку дослідження), що попереджує можливу індивідуальну чи, навпаки, інгібуючу дію їх на ферменти, функція яких може

прямо чи опосередковано відображатися на фармакокінетиці і фармакодинаміці препаратів, що досліджуються.

На близнятах була визначена дія ряду препаратів, зокрема, дикумарину, бутадіону, антипірину, фторотану і ін. Усі ці засоби в організмі метаболізуються і в значній мірі виділяються у вигляді тих чи інших метаболітів. Кожен із 28 близнят о 9 год ранку отримував однократно бутадіон по 6 мг/кг, через декілька місяців – антипірин по 8 мг/кг, потім – дикумарин по 4 мг/кг (табл. 7).

Таблиця 7

Час напіввиведення антипірину, дикумарину і бутадіону у близнят

Пара близнят	Вік	Стать	Час виведення		
			дикумарину, год	антипірину, год.	бутадіону, днів
1	2	3	4	5	6
Монозиготні					
1	48	ч	25,0	11,3	1,9
		ч	25,0	11,3	2,1
2	43	ж	55,5	10,3	2,8
		ж	55,5	9,6	2,9
3	22	ч	36,0	11,5	2,8
		ч	34,0	11,5	2,8
4	44	ч	74,0	14,9	4,0
		ч	72,0	14,9	4,0
5	55	ж	41,0	6,9	3,2
		ж	42,5	7,1	2,9
6	45	ч	72,0	12,3	3,9
		ч	69,0	12,8	4,1
7	26	ж	46,0	11,0	2,6
		ж	44,0	11,0	2,6
Дизиготні					
1	21	ж	45,0	15,1	7,3
		ч	22,0	6,3	3,6
2	35	ж	46,5	7,2	2,3
		ж	51,0	15,0	3,3
3	33	ж	34,5	5,1	2,1
		ж	27,5	12,5	1,2

1	2	3	4	5	6
4	24	ж	7,0	12,0	2,6
		ж	19,0	6,0	2,3
5	48	ч	24,5	14,7	2,8
		ч	38,0	9,3	3,5
6	21	ж	67,0	8,2	2,9
		ж	72,0	6,9	3,0
7	37	ж	40,5	7,7	1,9
		ч	35,0	7,3	2,1

Через відповідні інтервали після їх приймання проводили забір крові для визначення концентрації у крові і часу напіввиведення. Виявилось, що цей час для дикумарину у монозиготних близнят знаходився в межах від 25,0 до 12,0 год, антипірину – від 6,9 до 14,9 год, бутадіону – від 1,9 до 4,1 дня, а дизиготних, відповідно, від 7,0 до 72,0 год, від 5,1 до 15,1 год і від 1,2 до 7,3 дня. В окремих випадках діапазон індивідуальних відмінностей був особливо широким (наприклад, для антипірину). Ці відмінності не залежали ні від куріння, ні від вживання кави і дії інших факторів довкілля.

Слід також наголосити, що дещо в меншій мірі ці коливання були серед двояйцевих близнят однієї і тієї ж пари, тоді як серед однайцевих цей показник співпадав (рис. 4).

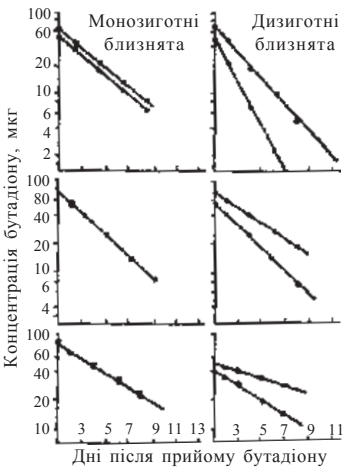


Рис. 4. Порівняльний вміст бутадіону в плазмі 3 пар монозиготних (зліва) і дизиготних близнят (справа). Логарифм концентрації препарату в 2 мл плазми показаний з інтервалами після одноразового приймання його в дозі 6 мг/кг.

На близнятах визначали також інтенсивність окислення етилового алкоголю при однократному прийманні по 1 мл/кг. Із даних таблиці 8 випливає, що інтенсивність цього процесу у пари монозиготних близнят дуже близька або співпадає, але вона різна у дизиготних.

Таблиця 8

Інтенсивність метаболізму спирту етилового у близнят

Пара близнят	Вік	Стать	Маса, кг	Швидкість метаболізму, мг/мл/г	Відмінність між парами
М о н о з и г о т н і					
1	23	ж	52	0,16	0
		ж	47	0,16	
2	61	ж	62	0,20	0
		ж	50	0,20	
3	22	ч	77	0,15	0
		ч	67	0,15	
4	22	ч	65	0,11	0
		ч	72	0,11	
5	47	ч	62	0,13	0,02
		ч	59	0,15	
6	35	ж	67	0,18	0,01
		ж	68	0,18	
7	56	ж	54	0,18	0
		ж	54	0,18	
Д и з и г о т н і					
1	57	ж	61	0,17	0
		ч	74	0,17	
2	47	ж	43	0,21	0,07
		ч	43	0,14	
3	49	ч	76	0,24	0,13
		ч	76	0,11	
4	36	ж	55	0,20	0,13
		ж	56	0,17	
5	54	ж	58	0,16	0,04
		ж	58	0,12	
6	32	ж	58	0,13	0,02
		ч	116	0,15	
7	36	ж	45	0,11	0,05
		ж	80	0,16	

Кількісну залежність між генетичними і зовнішніми факторами в фармакологічній реакції прийнято виражати "показником спадковості", який визначається за формулою:

$\frac{P_1 - P_2}{P_1}$ де P_1 – відмінність $T_{1/2}$ у пари однайцевих близнят, P_2 – відмінність $T_{1/2}$ у двояйцевих.

Теоретично показник спадковості може знаходитись в межах від 0, що вказує на несуттєву роль спадкових факторів у дії ліків, до 1, що свідчить про повну залежність від них. Для бутадіону, антипірину, дикумарину і спирту етилового ці показники становлять, відповідно, 0,99, 0,98, 0,97 і 0,99, що вказує на взаємозалежність індивідуальних відмінностей від генетичних факторів. Підраховано, що коефіцієнт внутрішньогрупової кореляції швидкості виведення або метаболізму бутадіону, антипірину, дикумарину і етанолу для монозиготних близнят становить 0,92, 0,93, 0,92 і 0,87, дизиготних – 0,40, 0,71, 0,82 і 0,53.

Отже, для цих лікарських засобів значні індивідуальні відмінності етилового алкоголю у здорових людей, які не отримували інших фармакологічних засобів, істотно не залежать від зовнішніх умов. Вони детерміновані генетично, причому, у монозиготних близнят є повна тотожність у генах, функція яких стосується фармакокінетики і фармакодинаміки лікарських засобів. Тому у них відсутні істотні відмінності. У дизиготних близнят такої ідентичності в генах немає.

Серед вказаних лікарських засобів антипірин і етанол зв'язуються білками плазми в невеликій кількості. Тому вважають, що їх $T_{1/2}$, як і динаміка виведення з організму взагалі, в значній мірі, якщо не повністю, залежить від інтенсивності метаболізму. У даному випадку фактор розподілу їх по органах і тканинах має другорядне значення. Бутадіон і дикумарин, навпаки, майже повністю (в середньому на 98 %) зв'язуються з білками плазми. Не можна не рахуватися з об'ємом розподілу. Однак це не виключає того, що у цьому випадку час виведення визначається переважно швидкістю метаболізму.

На близнятах встановлено також 4-кратне відхилення в метаболізмі радіоактивного фторотану після одноразового введення його у вену (3,4 мг/кг). Ці відмінності також виявились генетично детермінованими, хоча вплив зовнішніх факторів проявляється в значній мірі.

У ряді досліджень використовувався показник сталої концентрації лікарського препарату при тривалому лікуванні, наприклад, нортриптиліном (рис. 5). У монозиготних близнят кожної пари практично був один і той самий рівень сталої його концентрації, тоді як між парами він коливався від 14 мкг до 35 мкг на 1 мл плазми. У дизиготних близнят відмінності цього показника проявляються в значно більшій мірі. Це обумовлюється, головним чином, інтенсивністю метаболізму, тому що інші показники фармакокінетики (швидкість і повнота всмоктування в травному каналі, міцність зв'язування з білками) суттєво не відрізняються.

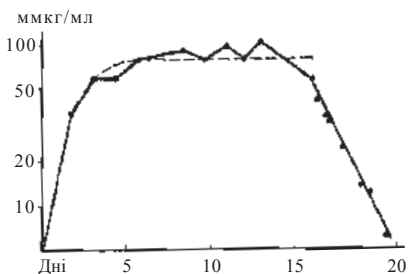


Рис. 5. Концентрація нортриптиліну в плазмі здорового добровольця, який отримував його по 0,4 мг 3 рази в день протягом 14 днів: ---- середня концентрація в плазмі (74 мкг/мл).

Отже, відмінності в дії лікарських засобів у здорових людей обумовлені в основному генетичними факторами. Вони мало залежать від таких зовнішніх агентів, як паління тютюну, вживання кави. Певна річ, що при дії на організм етилового алкоголю, як і інших засобів з індуктивними і інгібуючими властивостями, фармакокінетика лікарських препаратів може відповідним чином відбиватися на характері, величині і тривалості фармакологічного ефекту, особливо у хворих людей.

Виявлені також расові відмінності реакції організму на лікарські засоби, зокрема на пілокарпін у жителів Уганди

(табл. 9), а також антипірину у корінних жителів Судану, суданців, які проживають в Англії, і британців. Виявилось, що об'єм розподілу антипірину в корінних жителів Судану перевищує цей показник у суданців, які проживають в Англії, тим більше у корінних британців. Час напіввиведення цього препарату у жителів Судану також був найвищим, меншим – у суданців Англії, ще меншим – у корінних британців. Отже, фармакокінетика антипірину визначається як генетичними, так і зовнішніми факторами.

Таблиця 9

Інтенсивність потовиділення у жителів Уганди під впливом пілокарпіну, г/м² хв

Обстежувані особи	Чоловіки	Жінки
Європейці	8 (3 - 14)	4 (1 - 7)
Індійці	5 (3 - 8)	3 (1 - 6)
Африканці	2 (1 - 8)	2 (1 - 5)

Примітка: Цифри без дужок – середні величини із 20-21 спостережень; цифри в дужках – межі коливань.

У зв'язку з широкою варіабельністю чутливості людей до лікарських засобів, не тільки окремих осіб, але й етнічних груп і рас, дані про ступінь ефективності тих чи інших лікарських препаратів не можна переносити автоматично на населення інших країн, тим більше на все населення Землі. У кожному регіоні необхідно проводити додаткову апробацію.

3.2. Метаболізм та інші процеси, які впливають на генетично детерміновані відмінності в реакції організму на лікарські засоби

Більшість лікарських препаратів має ліпоїдотропні властивості. Вони забезпечують проникнення ліків через клітинні мембрани, всмоктування при будь-якому

шляху введення в організм, накопичення в органах і тканинах. Крім того, ліпоїдотропність сприяє тривалому перебуванню лікарських засобів в організмі, бо ці властивості стимулюють екскрецію їх у зв'язку з високим рівнем оберненого всмоктування в ниркових канальцях. Підраховано, що лікарський засіб, який рівномірно розподіляється у водному середовищі організму і виділяється нирками зі швидкістю виведення сечі, повинен мати $T_{1/2}$ 557 год. Однак вони виводяться з організму значно швидше, зі швидкістю клубочкової фільтрації. Збільшення швидкості їх екскреції обумовлено попереднім метаболізмом, бо метаболіти більш полярні і менш ліпоїдотропні, що є важливою умовою їх екскреції. Отже, тривалість фармакологічної (чи токсичної) дії різних засобів визначається характером і інтенсивністю метаболічних процесів.

Індивідуальна реакція організму на лікарські засоби також часто визначається інтенсивністю їх метаболізму, що залежить від активності відповідних ферментів. Зокрема, індивідуальні відмінності в швидкості окиснення багатьох лікарських засобів у людей і тварин обумовлені активністю редуктази цитохрому Р-450. В свою чергу, вміст білка, цитохрому Р-450 і інших компонентів реакції гідроксилування у людей досить постійний.

Результати дослідів, поставлених на тваринах, вказують на великий діапазон активності ферментів, які беруть участь у метаболізмі лікарських засобів. Так, дослідження, проведені на 10 штамах норвезьких білих щурів показали, що активність N-деметилази етилморфіну і анілінгідроксилази варіює від штаму до штаму в 2-3 рази, у мишей – в 3 рази, у беспородних щурів – у 2 рази, у кролів – у 10 разів.

У людей індивідуальні відмінності в інтенсивності метаболізму лікарських засобів шляхом гідроксилування також коливаються у значних межах. Це можна проілюструвати на прикладі антипірину, який використовують в якості тесту для визначення інтенсивності окислення лікарських засобів у цитоплазматичній сітці гепатоцитів. Антипірин практично

нетоксична речовина, рівномірно розподіляється у водному середовищі організму, проявляє слабкий тропізм до білків крові. Під час приймання цього засобу в стандартній дозі здоровими людьми відмічаються чіткі відмінності в інтенсивності гідроксилування, яке визначається показником періоду напіввиведення (рис. 6).

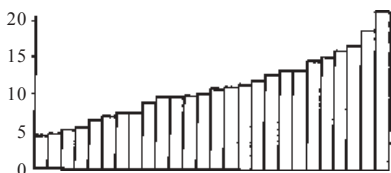


Рис. 6. Тривалість періоду напіввиведення антипірину із плазми у 26 здорових осіб, які не приймали інші лікарські засоби.

У меншій мірі індивідуальні відмінності існують в інтенсивності метаболізму лікарських засобів шляхом кон'югації з глюкуроною і сірчаною кислотами, гліцином і ін., що встановлено, зокрема, на прикладі парацетамолу.

Генетична варіабельність існує переважно у сфері метаболізму лікарських засобів у зв'язку з гетерогенністю ферментів, які прямо чи опосередковано беруть участь у цьому процесі. Вона майже не проявляється на таких рівнях фармакокінетики, як всмоктування, зв'язування з білками плазми, взаємодії з плазматичними мембранами або органами клітин, екскреції. Варіабельність будь-якого з цих процесів істотно не відбивається на чутливості організму до лікарського засобу, на його фармакодинаміці і ефективності фармакотерапії.

Величина, нерідко і характер будь-якого фармакологічного ефекту, залежить, з одного боку, від концентрації препарату, що створюється в ділянці рецепторів, з іншого – від рецепторів, які реагують з ним. Тобто, відмінності в індивідуальній чутливості людей до лікарських засобів обумовлені, з одного боку, чутливістю рецепторних структур, а з іншого – характером процесів, які забезпечують відповідний рівень концентрації лікарського препарату в ділянці рецепторів, тобто всмоктування, розподілу, метаболізму і екскреції.

Можливо, всмоктування лікарських засобів у здорових людей здійснюється більш-менш з однаковою або досить близькою швидкістю. При прийманні всередину всмоктування більшості з них, особливо жиророзчинних, завершується протягом 1-2 год. Не встановлено суттєвих відмінностей у резорбції лікарських засобів при парентеральному введенні. У нас немає переконливих аргументів, які підтверджували б важливу роль генетичних факторів, які обумовлюють індивідуальні відмінності всмоктування лікарських засобів, тим більше значення їх в індивідуальній чутливості організму. Однак, визнання цього факту не виключає того, що при деяких захворюваннях швидкість і повнота всмоктування багатьох препаратів різко порушується.

Під час приймання лікарських засобів, тим більше при парентеральному введенні, високі концентрації їх у плазмі встановлюються досить швидко. Більшість з них вступає у взаємодію з білками плазми, причому міцність таких зв'язків неоднакова. Подальший розподіл лікарських засобів по органах і тканинах здійснюється нерівномірно, що обумовлено різною інтенсивністю кровообігу в них, особливостями їх структури та ін. У найбільшій мірі дія препаратів відбивається на функції органів з високим кровотоком (мозок, серце, нирки). Нерівномірний характер розподілу залежить також від властивостей лікарських засобів, зокрема, показника об'єму розподілу (V_p). Ті засоби, які щільно зв'язуються з білками плазми, в меншій мірі накопичуються в тканинах, ніж ті, що вступають у нещільні зв'язки. До перших належать, зокрема, препарати з кислотними властивостями: клофібрат, бутадіон, варфарин і ін. Вони мають невеликий об'єм розподілу (2-5 об'ємів плазми). Засоби з властивостями основ, наприклад, анаприлін і нортриптилін, навпаки, мають великий V_p . Вони інтенсивніше концентруються всередині клітин органів. У таких засобів індивідуальні відмінності в об'ємі розподілу, а звідси і концентрації в ділянці рецепторів, можуть бути значними, тоді як у лікарських засобів з кислотними властивостями – вони менш виражені.

Основними органами виведення лікарських засобів з організму і їх метаболітів, як відомо, є нирки і печінка. Швидкість екскреції визначається об'ємом плазми, яка очищається нирками від речовини за хвилину (кліренс). Більшість ліпоїдотропних засобів виводяться нирками зі швидкістю виведення сечі (близько 1 мл за хвилину), тоді як неліпоїдотропних (частіше метаболітів) – близькою до швидкості клубочкової фільтрації.

Деякі засоби особливо їх кон'юговані метаболіти, виводяться печінкою, також з різною швидкістю. Найбільш інтенсивно, практично при першому проходженні через цей орган, виводяться анаприлін, ксикаїн тощо. У більшості лікарських засобів, які екскретуються печінкою, швидкість виведення значно нижча від інтенсивності кровотоку в ній.

Константа швидкості виведення лікарських засобів (K_e) залежить від кліренсу (Cl_p) і об'єму розподілу (V_p):

$$K_e = Cl_p : V_p.$$

Так, для нортриптиліну з об'ємом розподілу у людини в 300 л і кліренсом плазми близько 30 мл за хвилину, період напіввиведення становить 115 год. Стала концентрація його в плазмі вираховується за формулою:

$$C = \frac{\text{Доза}}{V_p} \times \frac{T_{1/2}}{\text{інтервал між дозами}} \times \quad \quad \quad 1,44$$

У випадку, коли $T_{1/2}$ значно перевищує інтервал між дозами у різних осіб, при повторному прийманні лікарських засобів настає поступове збільшення концентрації їх у плазмі, аж до появи ознак кумуляції. При цьому, звичайно, концентрація їх завжди буде вищою, ніж після однократного приймання.

У процесі лікування кожному хворому підбирають відповідні препарати в дозах, які забезпечують терапевтичний ефект. Звичайно, будь-яке наступне приймання лікарського засобу проводиться до того, як дія попереднього значно зменшиться. У результаті цього швидко зростає концентрація його в плазмі в органах до тих пір, поки величина

екскреції препарату між двома прийманнями не досягне величини дози цього засобу. Створюється сталий стан.

Через значні методичні труднощі індивідуальна чутливість рецепторів до лікарських препаратів у людей досліджена недостатньо. Одні дослідники вказують, що цей фактор значно не відбивається на індивідуальній чутливості організму до лікарських засобів. Інші стверджують, що у людей, як і у тварин, чутливість рецепторів до них варіює в 5-6-кратному діапазоні, тим більше, що рецепторні структури у них поліморфні.

Дослідженню на здорових особах були піддані β -адреноміметик ізадрин (ізопреналін), β -адренолітик анаприлін, непрямий антикоагулянт варфарин. Зокрема в обстежуваних реєструвалась частота серцевих скорочень і ступінь зниження діастолічного тиску протягом найближчих 1-2 хв після ін'єкції у вену ізадрину в різних дозах (рис. 7).

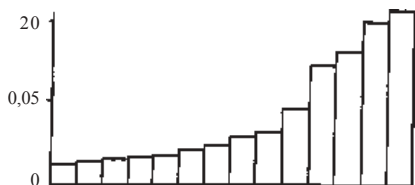


Рис. 7. Дози ізадрину, при яких у здорових піддослідних осіб настає збільшення частоти пульсу на 20 уд/хв.

Зрозуміло, що отримані в цих дослідках відмінності в повній мірі віднести на рахунок різної чутливості відповідних рецепторів навряд чи буде правильним. Хоча метаболічний фактор тут не відіграє суттєвої ролі, повністю виключати його, як і значення інших факторів, не можна. Однак не можна заперечувати наявність різної чутливості вказаних рецепторів. Необхідно також зауважити, що при деяких захворюваннях і станах, як наприклад, при фенілкетонурії, інтоксикації холіно- і симпатолітичними препаратами, вона може значно зростати.

Дія генетичних і зовнішніх факторів на формування організмом будь-якої фармакологічної реакції здійснюється не ізольовано. Між ними існує найтісніший зв'язок і взаємо-

обумовленість. Трансляційні і транскрипційні механізми, через які надходить генетична інформація, постійно підтримуються зовнішніми факторами. І навпаки, зовнішні фактори, перш за все, хімічні (наприклад, поліхлоровані біфеніли, поліциклічні вуглеводні та ін.), свій вплив на кінетику і дію лікарських засобів можуть проявити через генетичні механізми. Для багатьох речовин характерна інгібуюча і індуктивна дія на ферменти лікарського метаболізму, що також здійснюється опосередковано через відповідні гени. При дії зовнішніх факторів на організм важко визначити роль кожного з них.

3.3. Індивідуальна реакція організму на лікарські засоби і ефективність фармакотерапії

Індивідуальні відхилення реакції організму на дію лікарських препаратів суттєво відбиваються на результатах лікування хворих. В осіб з дуже високою чутливістю вони навіть у середніх терапевтичних дозах можуть викликати серйозні ускладнення, а із значною толерантністю навіть тривала фармакотерапія може бути безрезультатною. Нерідко втрачається багато часу як на з'ясування причини неефективності, так і на корекцію препаратів у процесі лікування. Уникнути цього можливо шляхом врахування індивідуальної чутливості, яка виявляється, наприклад, за динамікою концентрації лікарських препаратів у крові, слині або в сечі. Врахування цього, як і відповідна корекція доз у процесі лікування, особливо необхідні для тих лікарських засобів, які при передозуванні викликають серйозні ускладнення (антикоагулянти, протисудомні засоби, таблетовані цукрознижувальні препарати та ін.).

Висока ефективність і безпечність фармакотерапії досягається при врахуванні ряду факторів. Важливе значення має лікарський анамнез. Слід звертати увагу на арсенал раніше вживаних препаратів, їх дозування, результати

лікування, побічні реакції і ускладнення, їх характер, тяжкість, тривалість, результат тощо. Бажано отримати аналогічні відмінності з боку найближчих родичів пробанда. В ряді випадків, тільки завдяки лікарському анемнезу, можливо передбачити такі ускладнення фармакотерапії, як злоскісна гіпертермія, гемолітичний криз та ін.

Для деяких лікарських засобів доцільне проведення проби на переносимість, тим більше тих, які раніше викликали негативну дію. Важливим є також попереднє вивчення інтенсивності метаболізму лікарських засобів, які плануються використовувати, наприклад, шляхом визначення активності відповідних ферментів. Це, перш за все, стосується сироваткової бутирилхолінестерази у хворих, яким призначили введення дитиліну, ГбФД еритроцитів тощо. На жаль, не завжди можливе пряме визначення активності ферментів у печінці, наприклад, печінкових гідроксигеназ. У таких випадках вдаються до непрямих способів, зокрема, до визначення $T_{1/2}$ після однократного приймання препарату або сталої концентрації його при тривалому лікуванні.

Велика варіабельність індивідуальної чутливості організму до лікарських засобів викликає серйозні труднощі не тільки у визначенні оптимальної дози багатьох препаратів, але й в уточненні доз у процесі лікування. Звичайно у тих випадках, коли приймання препарату супроводжується появою фармакологічного ефекту, який легко реєструється, кількісна оцінка останнього використовується в якості критерію для корекції дози. Це стосується бронхолітичних, антиаритмічних препаратів, серцевих глікозидів, інсуліну і багатьох інших.

Наприклад, визначення найбільш ефективного протиаритмічного засобу хворим з частими екстрасистолами, хронічними прискореними ритмами серця проводиться за допомогою гострих медикаментозних тестів. Для цього хворому вранці одноразово призначають один з препаратів у дозі, що відповідає приблизно половині добової: хінідин сульфат – 0,6 г, кінілентин – 0,5 г, новокаїнамід – 1,5 г,

дизопірамід – 0,3-0,4 г, етмозин – 0,4 г, етацизин – 0,1 г, аймалін – 0,15-0,2 г, дифенін – 0,3-0,4 г, аміодарон – 0,16-0,2 г, імізин – 0,05-0,075 г, карбамазепін – 0,04-0,05 г, алапінін – 0,05 г. Протягом 3 год до приймання препарату і 3 год (краще 9 год) після рееструють ритм серцевих скорочень шляхом моніторингування, періодично або постійно (на мінімальній швидкості в одному відведенні). Критерієм ефективності препарату вважається зменшення кількості екstrasистол не менше як на 50-70 % і зникнення шлуночкових екstrasистол високих градацій. Повторний гострий медикаментозний тест (з іншим препаратом) проводиться через 24 год. Таким чином оцінюється ефективність антиаритмічних препаратів (В.Л. Дощицин, 1989).

При застосуванні антигіпертензивних засобів шляхом систематичного вимірювання артеріального тиску можна порівняно легко встановити їх ефективну і безпечну дозу. Значно важче це здійснювати, коли безпосередній фармакологічний ефект лікарських препаратів тривалий час залишається невизначеним, зокрема антидепресантів, протиепілептичних препаратів, засобів для лікування гіперліпідемій тощо. У таких випадках, якщо і проводиться відповідна корекція доз, то в невеликих межах, через небезпеку виникнення побічних реакцій. Тому розробка об'єктивних критеріїв для визначення безпечної дози лікарського засобу при будь-якому захворюванні повинна сприяти значному підвищенню ефективності і, разом з тим, безпечності фармакотерапії. Найбільш доцільним заходом слід вважати визначення концентрації лікарського засобу в зоні рецепторів і чутливості останніх. Однак поки що це неможливо здійснювати в умовах клініки. Нещодавно почали проводити кількісне визначення лікарських засобів не в ділянці рецепторів, а в плазмі крові чи слині. Це дозволяє в якійсь мірі прогнозувати характер та інтенсивність фармакологічної реакції, ефективність лікування.

У зв'язку із значною варіабельністю індивідуальної чутливості окремого підходу вимагає призначення препа-

ратів, які метаболізуються способом гідроксилування. Спеціальні дослідження показали, що окислення їх цим способом у цитоплазматичній сітці печінки здійснюється з неоднаковою швидкістю. При цьому слід враховувати, що кінцеві продукти окислення деяких препаратів можуть гальмувати активність ферментів цієї системи або піддаватися подальшому метаболізму способом кон'югації. Тому не завжди швидкість напіввиведення лікарських препаратів з плазми може бути точним показником інтенсивності їх гідроксилування. У таких випадках найбільш об'єктивними повинні бути показники виведення метаболітів з організму. Коли неможливо передбачити швидкість гідроксилування лікарських засобів, проводять повторне визначення концентрації їх у плазмі, яке сприяє корекції дози і частоти приймання препарату. Дуже важливим є виявлення концентрації препаратів, при якій проявляється оптимальна терапевтична дія. Якщо в процесі лікування вона у плазмі виявиться пониженою, то причина криється або в появі індуктивної дії на печінкові гідроксилази, або в нерегулярності приймання препарату. І, навпаки, якщо концентрація його в плазмі зростає, то причину необхідно шукати в появі інгібуючого ефекту, погіршанні функціонального стану печінки чи нирок або, знову ж таки, в порушенні режиму приймання лікарського засобу.

У майбутньому оптимальна доза будь-якого лікарського препарату, ймовірно, буде визначатися через концентрацію його в плазмі, можливо, і в інших біологічних рідинах (сліні, сечі). У зв'язку з цим, вкрай необхідні подальші дослідження з розробки нескладних експрес-методів, які сприятимуть створенню надійного контролю за ефективністю фармакотерапії в процесі лікування. Тим самим буде здійснюватися на практиці принцип індивідуалізації фармакотерапії і виникне можливість прогнозування негативної дії лікарських засобів.

4. Роль генетичних факторів в індуктивній та інгібуючій дії лікарських засобів

Комбінована фармакотерапія вже давно зайняла провідне місце в лікуванні будь-яких захворювань. І нерідко при її застосуванні спостерігають поступове зменшення, аж до повного зникнення, лікувального ефекту, або, навпаки, зростання його і появу побічних реакцій і ускладнень. Часто основою таких проявів слугують зміни в інтенсивності метаболізму відповідних лікарських засобів. Такі зміни настають через здатність деяких препаратів впливати на синтез і активність ряду ферментів, які здійснюють метаболізм чужорідних речовин-ксенобіотиків. Одні з них підвищують синтез і активність таких ферментів (індуктивна дія) і таким чином прискорюють метаболізм ксенобіотиків, інші, навпаки, проявляють протилежний вплив (інгібуюча дія). У найбільшій мірі об'єктом такої дії є так звані мікросомні ферменти, особливо печінки.

Серед ферментів ендоплазматичної сітки гепатоцитів особливу роль відіграють гідроксилази, як ферменти, активність яких легко змінюється під впливом лікарських засобів, чужорідних і деяких ендогенних речовин. Ця система гідроксилювання, як вже вказувалось, складається з цитохрому Р-450, НАДФ_xH₂-цитохром-с-редуктази і ліпідного фактора – фосфатидилхоліну. На відміну від інших ферментів, цитохром Р-450 є кофактором з дуже широкою субстратною специфічністю. Завдяки цьому забезпечується гідроксилювання речовин різноманітної хімічної структури, які нерідко не мають ні фармакологічної, ні хімічної спорідненості. Цитохром Р-450 легко індукується під впливом багатьох засобів, особливо барбітуратів, стероїдів і поліциклічних вуглеводнів.

Індуктивна дія лікарських засобів проявляється у відповідних дозах: у одних препаратів – у терапевтичних, інших – у більш високих, які наближаються до токсичних. Крім

того, багато засобів викликають індукцію ферментів лише при тривалому прийманні, інші – навіть після однократного введення в організм. Серед них є засоби, які, викликаючи індукцію синтезу ферментів, підвищують інтенсивність власного метаболізму (автоіндукція). Це характерно для аміназину, мепробамату, нітрогліцерину тощо. Автоіндукція ферментів лікарського метаболізму лежить в основі толерантності.

Наслідки стимуляції активності синтезу ферментів лікарського метаболізму різноманітні. Вони обумовлені біохімічними і фармакологічними властивостями препаратів, на яких відбивається індукція. Дуже часто у зв'язку з підвищенням активності ферментів прискорюється метаболізм лікарських засобів, тому зменшується ступінь і тривалість їх фармакологічних ефектів і токсичність. Зменшується період напіввиведення їх, понижується величина сталої концентрації при тривалому використанні. У кінцевому результаті це призводить до зменшення ефективності фармакотерапії. У такій ситуації виникає необхідність у збільшенні доз лікарських засобів. Після припинення приймання засобу-індуктора період напіввиведення і рівень сталої концентрації зростають. У такому випадку, якщо не вдається до зменшення підвищених у процесі комбінованої фармакотерапії доз препаратів, різко зростає ризик появи токсичних ефектів.

Індукція ферментів може суттєво не відбиватися на фармакологічних ефектах лікарських препаратів. Це спостерігається тоді, коли активними є не тільки самі лікарські засоби, але й їх метаболіти. При цьому навіть збільшується ступінь і тривалість фармакологічних реакцій. Це характерно для тих засобів, які є малоактивними або неактивними, а фармакологічні ефекти виникають за рахунок продуктів їх метаболізму.

Підвищення активності ферментів лікарського метаболізму, яке обумовлене індукуючими агентами, може сприяти підвищенню токсичності препаратів, так як нерідко токсичність метаболітів вища вихідних речовин.

Тривалість індуктивної дії залежить від терміну знаходження індуктора у діючих концентраціях в організмі. У міру виведення його прояви індукції зникають. Механізм індукції ферментів – процес складний. Вважають, що індукуючі агенти стимулюють синтез ферментів шляхом збільшення транспорту інформаційної РНК до рибосом. Існують також дані про те, що індуктори можуть гальмувати процеси розпаду ферментів і таким чином сприяють продовженню терміну їх діяльності і підвищенню вмісту їх у рідинах і тканинах організму.

Навпаки, засоби з інгібуючою дією пригнічують активність ферментів лікарського метаболізму. Через це уповільнюється метаболізм лікарських засобів, збільшується період напіввиведення їх з крові, підвищується величина сталої концентрації при тривалому лікуванні. Це призводить до значного збільшення фармакологічних ефектів, як і підвищення ризику виникнення токсичних проявів.

Отже, в повсякденній клінічній практиці необхідно постійно рахуватися з наявністю у багатьох препаратів індуктивних і інгібуючих властивостей, які можуть суттєво впливати на ефективність фармакотерапії. Тому не будь-яке поєднання лікарських засобів, а лише науково обґрунтовані комбінації їх мають право на використання в програмах лікування кожного хворого.

Дослідження в галузі індуктивної і інгібуючої дії лікарських засобів на ферменти відкрили нові перспективи для регулювання концентрації ліків у крові для більш раціонального використання їх на практиці. За допомогою таких засобів можна підвищити або, навпаки, зменшити вплив їх на організм.

Принципово новим і перспективним є використання індуктивних і інгібуючих властивостей лікарських засобів у лікуванні спадкових захворювань обміну речовин. Виявлення індуктивних властивостей у деяких препаратів сприяло використанню їх за новим призначенням. Так, фенобарбітал почали широко використовувати для профі-

лактики ядерної жовтяниці у новонароджених дітей, лікування спадкових захворювань, які супроводжуються некон'югованою гіпербілірубінемією, ліквідації наслідків гострого вірусного гепатиту, деяких форм хронічних гепатитів тощо (А.М. Олійник і співавт. 1976; А.С. Логінов, 1976).

У дослідях на тваринах встановлена наявність індуктивної і інгібуючої дії в понад 200 лікарських препаратів. На людей такий вплив проявляє менш значна кількість цих середників. Ця невідповідність пояснюється тим, що тваринам лікарські засоби нерідко застосовують у дуже великих дозах, що недопустимо стосовно людей.

Регуляція активності мікросомних ферментів печінки здійснюється шляхом стимуляції їх синтезу, інгібування активності і стимулювання латентної активності (Park, 1977). Розрізняють наступні класи речовин, які можуть викликати індукцію цих ферментів. По-перше, це речовини, які індукують цитохром Р-450, як і НАДФН₂-цитохром-с-редуктазу (фенобарбітал, дифенін, пестициди тощо); б) речовини, які індукують цитохром Р-448 (канцерогенні, поверхнево активні); в) речовини, які підвищують активність НАДФН₂-цитохром-с-редуктази і швидкість відновлення цитохрому Р-450, не впливаючи на його утворення (стероїди і їх аналоги).

У тварин одним з об'єктивних показників істинної індукції мікросомних ферментів печінки є збільшення кількості цитоплазматичного білка. У людей про індукцію цих ферментів свідчить збільшення швидкості утворення метаболітів лікарських засобів, яке відбувається під впливом досліджуваної речовини. Існують і інші методи визначення ступеня індукції мікросомних ферментів печінки. Зокрема, запропоновано визначення екскреції Д-глюкарової кислоти з сечею. Так як виділення її характеризується відповідним добовим ритмом (максимум у ранній полудень, мінімум – вночі), то визначення вмісту цієї кислоти проводиться в добовій порції сечі. Визначається також активність γ -глутамілтрансферази в плазмі, 6- β -гідрокортизону в сечі тощо. Однак ні один з них не є точним.

У людей метаболізм лікарських засобів прискорюють барбітурати (фенобарбітал, барбітал, тіопентал, гексобарбітал), хлоралгідрат, ноксирон, дифенін, гризеофульвін, сульфадиметоксин, циклофосфан та ін (табл. 10).

Таблиця 10

Чужорідні речовини, які стимулюють метаболізм лікарських препаратів у людей

Індукуючий засіб	Засіб, метаболізм якого прискорюється
Фенобарбітал	Барбітурати, антипірін, амідопірін, хінін, натрію саліцилат, саліциламід, гризеофульвін, дигітоксин, похідні кумарину, дифенін, кортизон, естрадіол
Барбітал	Амідопірін
Тіопентал	Естрадіол
Гексобарбітал	Естрадіол
Хлоралгідрат	Похідні кумарину
Ноксирон	Амідопірін, ноксирон, похідні кумарину
Спирт етиловий	Фенобарбітал, бугамід, спирт етиловий
Мепротан	Мепротан
Дифенін	Кортизон, гексаметазон
Бугадіон	Амідопірін, дигітоксин, кортизон
Гризеофульвін	Похідні кумарину
Сульфадиметоксин	Естрадіол
Циклофосфан	Естрадіол

З барбітуратів найбільш активним індуктором мікросомних ферментів є фенобарбітал. Він стимулює утворення і активність УДФ-глюкуронілтрансферази, колагенази, альдегідгідрогенази, новокаїнестерази, етилморфіндемтилази, анілінгідроксилази та ін. Завдяки цьому активується метаболізм багатьох лікарських засобів, у результаті чого ступінь і тривалість їх дії зменшується. Зокрема, фенобарбітал сприяє більш активному метаболізму барбітуратів, антипірину, хініну та ін. (табл. 10). При поєднанні цих засобів з фенобарбіталом протягом 1-2 тижнів прогресивно зменшується їх фармакологічна дія, тому лікувальний ефект стає менш вираженим. Так, при поєднанні непрямих антикоагулянтів з фенобарбіталом, вплив на згортання крові

поступово зникає. При цьому індукція мікросомних ферментів печінки, які беруть участь у гідроксилуванні непрямих антикоагулянтів, зростає, досягаючи максимального рівня у кінці другого тижня. Через це стала концентрація цих препаратів у плазмі понижується на 30 % і більше. У таких умовах антикоагулянтна дія їх може не наступати або проявлятися у дуже слабкому ступені.

Виникнення толерантності в процесі лікування змушує збільшувати дози антикоагулянтів, у середньому в 2 рази. Ця міра на якийсь час забезпечує необхідний рівень лікувального ефекту. Однак тут прихована серйозна небезпека. Вона проявляється тоді, коли відміняється фенобарбітал, а приймання антикоагулянтів кумаринового ряду продовжується у підвищених дозах. Внаслідок зникнення індуктивного ефекту вплив цих препаратів на згортання крові швидко зростає. Можуть виникати крововиливи в мозок, травний канал, інші органи. У зв'язку з цим при відміні фенобарбіталу упродовж перших 2-3 днів під контролем визначення згортання крові необхідно зменшити дозу антикоагулянтів до початкової.

Клінічне значення має також поєднання фенобарбіталу з дифеніном. При цьому на початку лікування ефективність останнього зростає. Однак через декілька тижнів у хворих може проявлятися зменшення ефективності фармакотерапії. Напади епілепсії почашуються і стають тяжчими. При цьому знижується рівень сталої концентрації дифеніну через більш інтенсивний метаболізм. З підвищенням дози дифеніну ефективність лікування відновлюється. Але при відміні фенобарбіталу і продовженні приймання дифеніну у підвищених дозах можуть з'явитися ознаки інтоксикації: запаморочення, збудження, лихоманка, блювання, тремор, атаксія, сверблячка тощо.

У деяких хворих на епілепсію комбіноване лікування дифеніном і фенобарбіталом може призвести до появи негативної реакції вже в перші дні. Мабуть це обумовлено тим, що фенобарбітал витісняє дифенін із зв'язку його з

білками крові, що призводить до збільшення долі вільного дифеніну, зростання його дії.

Призначення бутадіону або фенобарбіталу у поєднанні з дигітоксином недоцільно, бо вплив його на міокард при серцевій недостатності зменшується.

Як вже зазначалось, індукуючі засоби, прискорюючи метаболізм лікарських препаратів, як і інших ксенобіотиків, можуть підвищувати їх токсичність. Зокрема фенобарбітал збільшує токсичність канцерогенних інсектицидних препаратів, парацетамолу, хлороформу, фторотану, чотирихлористого вуглецю та ін. Через підвищення активності мікросомних ферментів печінки у значних кількостях можуть накопичуватись такі метаболіти, як епоксиди, і вільні радикали. Вони, включаючись у механізм деструктивних цитотоксичних реакцій, можуть викликати гострі і хронічні ураження печінки. Так, при індукованому метаболізмі CC_{14} утворюються активні радикали, які прискорюють переокислення ліпідів мембран гепатоцитів з виникненням пероксидів ненасичених жирних кислот. Завдяки їх високій гепатотоксичності розвивається ураження печінки.

Засоби, що індукують синтез мікросомних ферментів, прискорюють метаболізм не тільки вказаних лікарських препаратів, але й деяких ендогенних речовин, зокрема, білірубін, стероїдних гормонів та ін. Барбітурати, циклофосфан і сульфадиметоксин стимулюють гідроксилування естрадіолу, фенобарбітал – тестостерону і дифеніну, бутадіон – кортизону. В таких умовах ефективність цих гормональних препаратів та оральних протизаплідних засобів різко зменшується.

На відміну від індуктивної дії, яка розвивається повільно, інгібуючий ефект виникає швидко, навіть протягом найближчих декількох годин. При поєднанні інгібіторів ферментів медикаментозного метаболізму з відповідними препаратами зростає їх фармакологічна дія, нерідко і токсичність (табл. 11).

Лікарські засоби, які гальмують метаболізм ксенобіотиків

Інгібуючий засіб	Лікарські засоби, метаболізм яких уповільнюється
Парацетамол	Дикумарин, неодикумарин, варфарин
Хінідин	Дикумарин, неодикумарин, варфарин
Бутадіон	Бутамід, дифенін
Антикоагулянти групи кумарину	Бутамід, дифенін
Левоміцетин	Бутамід, дифенін
Аміназин	Дифенін
Метеразин	Дифенін
Хлордіазепоксид	Дифенін
Ізоніазид	Дифенін
ПАСК	Дифенін
Циклосерин	Дифенін
Меридил	Дикумарин, неодикумарин, варфарин, дифенін
Тетурам	Дикумарин, неодикумарин, варфарин, дифенін, спирт етиловий
Кортизон	Нортриптилін

Небезпечна ситуація створюється, коли непрямі кумаринові антикоагулянти поєднуються з інгібіторами мікросомних ферментів, зокрема з парацетамолом, меридилом, тетурамом чи хінідином. При цьому через пригнічення активності цих ферментів метаболізм вказаних антикоагулянтів послаблюється, вміст їх в плазмі зростає, дія на згортальну систему крові підсилюється. Через це можуть виникати важкі геморагії.

Підвищення рівня дифеніну в крові, а звідси підсилення дії його у зв'язку з гальмуванням парагідроксилування, спостерігається при поєднанні цього препарату з непрямими антикоагулянтами, бутадіоном, хлосепідом, тетурамом, меридилом, аміназином, а також ізоніазидом, циклосерином і ПАСК. При застосуванні дифеніну, наприклад, з диоксикумарином, період напіввиведення його зростає в 4-4,5 разів. Проявляються такі побічні реакції і ускладнення як ністагм, порушення зору, атаксія.

При лікуванні хворих на діабет бутамідом інколи зростає його гіпоглікемізуюча дія через гальмування метаболізму непрямыми антикоагулянтами. В таких випадках період напіввиведення його може зростати в 3,5-4 разів. Метаболізм бутаміду гальмує також сульфафеназол, аж до виникнення гіпоглікемічної коми. У меншій мірі така небезпека виникає при поєднанні бутаміду з левоміцетином або бутадіоном.

У хворих на цукровий діабет, які лікуються бутамідом, під впливом сульфаніламідних препаратів також може виникнути гіпоглікемічна кома. Таке ускладнення комбінованої фармакотерапії може виникнути через те, що сульфанілами́ди і бутамід метаболізуються одним і тим самим способом, тобто гідроксилуванням у печінці. При поєднанні їх настає відвертання значної кількості гідроксильної системи на метаболізм сульфаніламідних препаратів. Це призводить до зниження інтенсивності окислення бутаміду, в зв'язку з чим концентрація його в плазмі різко зростає, що є безпосередньою причиною розвитку гіпоглікемічного стану.

Деякі речовини, наприклад етиловий спирт, одночасно можуть виступати в ролі індуктора й інгібітора ферментів лікарського метаболізму. У стані алкогольного сп'яніння в осіб, які не зловживають алкогольними напоями, фармакологічні ефекти медикаментозних засобів, які метаболізуються способом гідроксилування, зростають. Це зумовлено, ймовірно, конкуренцією за систему гідроксилування. В осіб, які хворі на алкоголізм, під час сп'яніння також зростає чутливість організму до деяких лікарських засобів, особливо до барбітуратів, непрямих антикоагулянтів, дифеніну та ін. (через інгібування дії етилового спирту на вказані ферменти). В здорових людей мікросомні ферменти індуються через повторне приймання алкоголю. Водночас метаболізм багатьох лікарських препаратів зростає, тому лікування ними стає малорезультативним. Так, при повторному прийманні алкоголю зростає інтенсивність метаболізму бутаміду. $T_{1/2}$ його зменшується майже вдвічі, тому вплив на обмін вуглеводів при цукровому діабеті знижується. Водночас бутамід, як і хлорпропамід, інгібує деякі ферменти, зокрема

альдегіддегідрогеназу. Тому при прийманні їх під час сильного сп'яніння може розвинутихся тяжкий антабус-синдром через значне підвищення концентрації ацетальдегіду у крові. Спостерігають гіперемію обличчя і верхньої частини тулуба, почуття тиснення в грудях і страху, утруднене дихання, серцебиття, інколи озноб, зниження кров'яного тиску тощо. Етиловий спирт, всупереч припущенням, не впливає на метаболізм непрямих антикоагулянтів, але гальмує синтез деяких факторів згортання крові, що може призвести до кровотеч. Особи, які вживають великі кількості алкоголю або приймають інші індуктори ферментів, тяжче переносять передозування парацетамолу. У них зростає інтенсивність гідроксилування барбітуратів, седативних засобів, як і самого етилового алкоголю (самоіндукція). Після 3-тижневого стримування інтенсивність окислення його зменшується до нормального рівня. Мабуть, до цього часу індуктивна дія алкоголю зникає.

Проблема індукції і інгібування ферментів лікарських засобів найтісніше пов'язана з проблемою індивідуальної реакції організму на їх введення. Як і в індивідуальній реактивності, так і в явищах індукції-інгібування важливу роль відіграють генетичні фактори. Про це свідчать результати численних спостережень.

Vesell і Page (1969) у 8 пар здорових близнят визначали активність антипиринредуктази посереднім шляхом, тобто за періодом напіввиведення антипірину з плазми, до і через 2 тижні після щоденного приймання фенобарбіталу у стандартній дозі (2 мг/кг). Поряд з цим, визначалась концентрація фенобарбіталу у крові через 156 і 212 год від початку дослідження (табл. 12). Період напіввиведення антипірину з плазми був у великих межах, що, як вже зазначалось, відображає індивідуальну реакцію організму на його введення. Причому у партнерів дизиготних близнят ці коливання залишалися значними, тоді як у монозиготних вони були однаковими. При наступному прийманні фенобарбіталу концентрація його в плазмі зростала у всіх близнят.

Таблиця 12.

Вплив фенobarбіталу на виведення антипірину з крові близнят

Пара близнят	Вік	Стать	T _{1/2} антипірину, год		Зменшення T _{1/2} , викликане фенobarбіталом, %		Рівень фенobarбіталу в плазмі через	
			до фенobarбіталу	після фенobarбіталу			156 год	212 год
Монозиготні								
1	22	ч	13,6	9,6	29,4	0	20,0	23,0
			13,6	9,6	29,4		20,0	23,2
2	35	ж	8,0	6,3	21,2	0	17,	18,0
		ж	8,0	6,3	21,2		15,0	16,0
3	23	ж	18,2	8,4	53,6	0	16,8	17,1
		ж	18,2	8,4	53,6		17,9	25,0
4	26	ж	10,8	7,3	32,4	2,6	16,0	23,4
		ж	11,4	7,4	35,0		17,4	24,4
Дизиготні								
1	49	ч	12,0	10,3	14,2	0	14,8	19,4
		ч	9,3	9,3	14,2		15,2	18,3
2	49	ч	17,5	5,5	68,6	8,6	-	23,0
		ч	14,5	5,8	60,0		-	19,0
3	47	ж	12,3	9,2	25,2	9,8	17,8	16,6
		ж	6,5	5,5	15,4		16,0	20,8
4	54	ж	15,0	6,9	54,0	30,7	20,0	29,0
		ж	9,0	6,9	23,3		20,0	30,0

На фоні дії фенobarбіталу період напіввиведення антипірину зменшувався у 15 близнят. Лише в одному випадку серед дизиготних близнят він залишався без змін. Тут індуктивний вплив фенobarбіталу на антипіринредуктазу не проявлявся. В інших 7 близнят він був значним, у середньому на 14,2-68,9 % і більше. При аналізі цих результатів слід звернути увагу на дві обставини. По-перше, ступінь зменшення T_{1/2} антипірину в значній мірі визначається вихідною величиною цього показника: чим вище фон, тим у більшій мірі проявляється дія фенobarбіталу, і навпаки. По-друге,

різниця між парами в реакції на фенобарбітал у дизиготних близнят залишалася значною в середньому на 8,6 – 30,7 %.

У монозиготних близнят реакція на фенобарбітал також залежала від вихідного фону $T_{1/2}$ антипірину. Зокрема, у 3-ї пари при вихідному $T_{1/2}$ в 18,2² год під впливом фенобарбіталу цей показник зменшувався на 53,6 %, у 2-ї пари при 8 год – на 21,2 %.

Однак на відміну від дизиготних близнят, дія фенобарбіталу у партнерів однієї і тієї ж пари монозиготних близнят проявляється в однаковій мірі. На фоні впливу цього індуктора мікросомальних ферментів значно зменшується діапазон періоду напіввиведення антипірину, зокрема у дизиготних близнят у середньому з 2,8-кратного до 1,8-кратного. Отже, за допомогою фенобарбіталу можна зменшити діапазон індивідуальних відхилень у чутливості організму на лікарські засоби.

Таким чином, індуктивна дія фенобарбіталу, як і інших засобів, знаходиться під генетичним контролем, а ступінь індукції вказаних ферментів визначається їх вихідною активністю. Так як величина $T_{1/2}$ лікарського засобу обернено пропорційна активності ферментів, які беруть участь у його кінетиці, то і ступінь індукції знаходиться в оберненій залежності від їх активності. Наявність такої закономірності дозволяє передбачити, в якій мірі буде проявлятися індуктивна дія лікарських препаратів у кожному конкретному випадку. У людей, в яких метаболізм лікарського засобу відбувається повільно, індуктивна дія буде сильнішою, ніж в осіб з високою інтенсивністю метаболізму. За інших умов використання засобів з індуктивною дією з метою зменшення токсичності лікарських препаратів найбільш ефективним буде в осіб, які повільно метаболізують. У свою чергу, при необхідності збереження високого рівня будь-якого препарату в крові при поєднанні його з індукуючими засобами максимум успіху буде досягнуто в осіб із швидким метаболізмом.

Спадкові фактори відіграють важливу роль не тільки в індуктивній, але й інгібуючій дії лікарських засобів. Про це свідчать результати спостережень, проведених на здорових

студентах-добровольцях у віці 21-24 років. У них визначали $T_{1/2}$ антипірину (18 мг/кг) і дикумарину (4 мг/кг) після однократного приймання. Після цього кожен студент отримував інгібітор нортриптилін (щоденно по 0,2 мг/кг 3 рази на день протягом 8 днів) або алопуринол (2,5 мг/кг 2 рази на день протягом 2 тижнів). Через добу після приймання одного з цих препаратів знову визначали $T_{1/2}$ антипірину чи дикумарину. Під час дослідження, як і за місяць до його початку, студенти не приймали інших лікарських препаратів.

Як подано на таблиці 13, у всіх випадках спостерігали збільшення $T_{1/2}$ антипірину. Цей показник зростав з $11,6 \pm 5,5$ год до $19,1 \pm 4,4$ год після 2-тижневого приймання алопуринолу і до $31,0 \pm 6,5$ год після 4-тижневого. Через 2 тижні після припинення приймання інгібітора $T_{1/2}$ антипірину зменшувався до вихідного рівня, тобто до $11,2 \pm 2,7$ год. Під впливом 8-денного приймання нортриптиліну цей показник зростав з $8,4 \pm 0,9$ год до $20,7 \pm 5,8$ год, або більш ніж вдвічі, а стандартне відхилення – у 6 разів. Аналогічні результати отримані і при використанні дикумарину.

Таблиця 13

Вплив алопуринолу на швидкість виведення антипірину з плазми студентів-добровольців

Добровольці	Вік	Стать	Маса тіла, кг	Час напіввиведення антипірину, год			
				Вихідний	Через добу після приймання алопуринолу протягом		Через 2 тижні після останнього приймання алопуринолу
					2 тижнів	4 тижнів	
T.G	23		68,7	6,0	19,0	35,0	13,5
Д.Н.	21		95,0	11,0	15,0	21,0	9,0
R.L	23		84,0	12,0	27,5	33,0	10,0
A.M	21		71,5	22,0	19,0	28,0	15,5
Y/V/	22		64,2	9,0	17,3	29,0	9,5
R.S.	22		67,5	9,5	17,0	40,0	9,5
M±m				$11,6 \pm 5,5$	$19,1 \pm 4,4$ p < 0,05	$31,0 \pm 6,5$ p = 0,003	$11,2 \pm 2,7$ p > 0,8

У цих спостереженнях спостерігали різке збільшення варіабельності показників $T_{1/2}$ антипірину і димедролу на фоні дії інгібіторів. Мабуть, це² обумовлено або різним рівнем нортриптиліну і алопуринолу в крові окремих досліджуваних осіб, або неоднаковою чутливістю мікросомних ферментів до одного і того ж рівня їх у крові.

Збільшення часу напіввиведення антипірину і дикумарину у студентів-добровольців під впливом нортриптиліну і алопуринолу, мабуть, є наслідком впливу їх на мікросомні ферменти печінки. Така дія чітко простежується в експериментах, поставлених на щурах лінії Sprague (табл. 14).

Таблиця 14

Вплив алопуринолу і нортриптиліну на кінетику мікросомальних ферментів і вміст цитохрому P-450 в печінці щурів

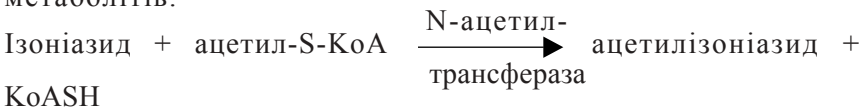
Показник кінетики	Контроль	Вплив	
		нортриптиліну	алопуринолу
Етилморфін-N-деметилаза, Km (mM) Vmax (m mole/mg/min)	0,420 11	0,339 8	0,340 5
Анілінгідроксилаза, Km (mM) Vmax (m mole/mg/min)	0,066 4,32	0,066 3,20	0,068 2,31
Цитохром P-450 (m mole/mg)	0,66	0,58	0,54

Виявилось, що алопуринол і нортриптилін знижують Vmax етилморфін-N-деметилази і анілінгідроксилази, але не впливають на Km. Рівень цитохрому P-450 дещо зменшується. Стійкість Km обох ферментів вказує на відсутність будь-яких змін у білках мікросом, а зменшення Vmax – на зниження активності ферментів.

5. Фармакогенетика лікарських препаратів, які метаболізуються N-ацетилтрансферазою

Вважають, що існує декілька (не менше двох) видів ацетилтрансферази, які беруть участь у метаболізмі ксенобіотиків. Найбільш вивчена N-ацетилтрансфераза, яка забезпечує біотрансформацію похідних гідразиду ізоніотинової кислоти (ГІНК), зокрема ізоніазиду, а також таких лікарських засобів, як сульфадимезин, апресин, фенелзин, диафенілсульфон.

Цей фермент локалізується в печінці людини, мавпи, щурів, кролів і інших тварин, а також у слизовій оболонці тонкої кишки, але з меншою активністю. Знаходиться він, ймовірно, не в цитоплазматичній сітці, а в мітохондріях. Активність N-ацетилтрансферази не змінюється під впливом агентів внутрішнього і зовнішнього середовища. Лише у новонароджених дітей інколи трапляється тимчасове уповільнення знешкодження ізоніазиду через дефіцит пантотенової кислоти – структурного елемента цього ферменту. Метаболізм вказаних лікарських засобів, який забезпечується ним, проходить шляхом передачі ацетильного радикала від ацетил-КоА до препарату з утворенням ацетилпохідних метаболітів.



Вивчення ролі N-ацетилтрансферази в метаболізмі лікарських засобів, як і їх фармакогенетики, почалось після введення в клінічну практику ізоніазиду, коли виникла необхідність у виявленні сутності відмінностей в індивідуальній реакції організму на його введення. Вже перші клінічні спостереження показали, що хворі на туберкульоз неоднаково реагують на цей хіміотерапевтичний препарат. Одні хворі переносять його добре, в інших набагато частіше

виникають такі небажані ефекти, як головний біль, запаморочення, подразливість, безсоння, нудота, блювання, втрата апетиту, біль за грудниною, тахікардія. У хворих на супровідну епілепсію можуть частіше виникати напади. Досить серйозними ускладненнями ізоніазидотерапії є поліневрит і гепатит. Причому ці відмінності не залежать ні від всмоктування, ні від розподілу і екскреції ізоніазиду. У всіх хворих на туберкульоз всмоктування цього препарату в шлунково-кишковому тракті проходить більш-менш з однаковою швидкістю. Не виявлено суттєвих особливостей в міцності зв'язку ізоніазиду з білками крові, розподіленні його по органах і тканинах і у виведенні нирками.

Виявилось, що в основі неоднакового реагування хворих на ізоніазид лежить різна інтенсивність його метаболізму. Встановлено, що після однократного перорального введення стандартної дози ізоніазиду (4 мг на 1 кг маси тіла хворого) в одних хворих виділяється з сечею близько 6-7 % введеної кількості препарату у вигляді ацетилізоніазиду, на добу в інших – майже вдвічі більше. Це зумовлено тим, що в першій групі хворих метаболізм ізоніазиду через ацетилювання здійснюється менш інтенсивно, ніж у іншій. Концентрація його в крові буде вищою у тих осіб, у яких цей процес проходить повільніше, нижчою – у хворих з високою інактивацією. Період напіввиведення ізоніазиду в осіб, які швидко інактивують його, становить 45-80 хв, у повільно знешкоджувальних – 140-200 хв і більше.

Встановлено, що відмінності в швидкості ацетилювання ізоніазиду у хворих зумовлені різною каталітичною активністю N-ацетилтрансферази: при швидкій інактивації вона висока, при зниженій – набагато нижча. Інші параметри цього ферменту, як-от константа Міхаеліса, субстратна специфічність, термостабільність залишаються однаковими. Тому слід вважати, що відмінності в каталітичній активності N-ацетилтрансферази є лише кількісними. Мабуть, у хворих зі швидкою інактивацією її синтезується більше, при повільній – менше.

Ознака швидкості ацетилювання ізоніазиду передається за спадковістю. Вважають, що вказані дві групи людей складають самостійні фенотипи. Фенотип повільних інактиваторів ізоніазиду відповідає гомозиготі рецесивним геном, який визначає ознаку метаболізму цього препарату методом ацетилювання. Фенотип швидких інактиваторів відповідає або гетерозиготному генотипу, що має один рецесивний ген, чи гомозиготному, який не має такого гена. Фенотип швидких інактиваторів ізоніазиду серед білого населення Європи і Америки становить близько 42 %, тоді як серед японців, китайців, корейців і ескімосів – 10 %. Клінічним тестом, який в наш час використовується для визначення швидкості ацетилювання ізоніазиду у хворих, є величина концентрації його в плазмі через 6 год після одноразового приймання його всередину в дозі 10 мг на 1 кг маси тіла. Якщо вміст ізоніазиду становить приблизно 1 мкг на 1 мл плазми, то хворого відносять до фенотипу швидких інактиваторів, а близько 5 мкг/мл – до фенотипу повільних інактиваторів. Бімодальність розподілу рівнів концентрації ізоніазиду в плазмі подана на рисунку 8.

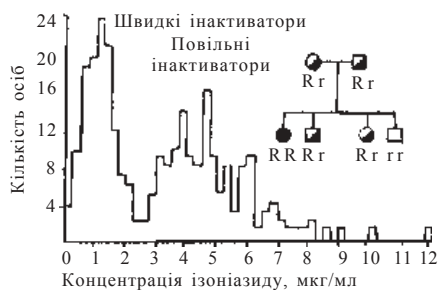


Рис. 8. Розподіл рівнів концентрації ізоніазиду в плазмі через 6 год після приймання в дозі 10 мг/кг; RR, Rr – швидкі інактиватори, rr – повільні інактиватори.

У людей метаболізм ізоніазиду проходить і іншим шляхом, зокрема з утворенням таких метаболітів, як моноацетилгідразин і діацетилгідразин. Виділення їх з сечею у повільних і швидких інактиваторів ізоніазиду також проходить з різною інтенсивністю. За даними Timbrell і співавторів, протягом 24 год після приймання 0,3 г ізоніазиду у швидких інактиваторів виділяється 46,3 % ацетилізоніазиду, 1,8 %

моноацетилгідазину і 23 % діацетилгідазину, а у повільних інактиваторів, відповідно, – 28,9 %, 2,5 % і 4,9 %.

Утворення ацетилгідазинів здійснюється у печінці, мабуть, під впливом залежної від цитохрому Р-450 монооксигенази. На відміну від інших метаболітів ізоніазиду ацетилгідазини дуже гепатотоксичні. Так як у швидких інактиваторів цих метаболітів утворюється набагато більше, ніж у повільних, у них значно частіше виникає таке ускладнення ізоніазидотерапії у хворих на туберкульоз, як гепатит. Він виникає здебільшого під час приймання ізоніазиду у великих дозах – більше 10 мг/кг на добу, особливо у жінок. Це зумовлено тим, що у жінок інтенсивніше утворюються токсичні ацетилгідазини через більш високу активність цитохрому Р-450 гепатоцитів.

Потенціє ізоніазидові ураження печінки, особливо у повільних інактиваторів, рифампіцин. При такому поєднанні протитуберкульозних препаратів ризик виникнення такого ускладнення різко зростає. Це зумовлено тим (як вважає більшість дослідників), що рифампіцин має властивість індукувати ферменти печінкового метаболізму ксенобіотиків, зокрема монооксигенази. У зв'язку з цим інтенсивніше метаболізується ізоніазид, у більшій мірі накопичуються ацетилгідазини у печінці. Крім того, гепатотоксичність цих метаболітів зростає через часткове окислення їх у нестабільні високотоксичні продукти. Вони, фіксуючись на макромолекулах гепатоцитів (переважно білках і ферментах) пошкоджують їх. Вважають, що за таким механізмом проявляється гепатотоксичність хлороформу, чотирихлористого вуглецю, фторотану, парацетамолу, циклофосфану тощо.

Деяка кількість ізоніазиду в організмі гідролізується до ізонікотинової кислоти, ізонікотинілгліцину і аміаку. Решта виділяється із сечею у незміненому вигляді: у швидких інактиваторів – біля 3 % добової дози, у повільних – до 30 %.

Хіміотерапевтична дія ізоніазиду при щоденному прийманні в однаковій мірі проявляється у всіх хворих на туберкульоз, незалежно від швидкості метаболізму. Однак під час приймання його 1-2 рази на тиждень лікувальна дія в більшій мірі проявляється у повільних інактиваторів. Тому такий

спосіб лікування хворих, які відносяться до фенотипу швидких інактиваторів ізоніазиду, слід вважати нераціональним.

Визначення швидкості ацетилювання ізоніазиду має велике практичне значення не тільки з прогнозування негативних реакцій хіміотерапії, але й у зв'язку з необхідністю індивідуалізації лікування. Хворим, які відносяться до фенотипу швидких інактиваторів ізоніазиду, цей препарат, як і інші засоби, які метаболізуються N-ацетилтрансферазою, призначають в більших дозах, ніж тим, які є повільними інактиваторами. Зокрема хворим на туберкульоз ізоніазид призначають у добовій дозі 0,9 г швидким інактиваторам, а 0,6 г – повільним. Крім того, призначення цього протитуберкульозного засобу хворим, в яких метаболізм здійснюється повільно, доцільно поєднувати його з вітаміном B₆ (піридоксину гідрохлоридом), бо він попереджує виникнення таких ускладнень, як поліневрит, гепатит тощо.

Для сульфадимезину, апресину і діафенілсульфону також характерна бімодальність, навіть тримодальність кривих розподілу концентрації. Так, у повільних інактиваторів період напіввиведення апресину з плазми після одноразового приймання всередину в дозі 0,05 г не перевищує 2,57 год, у швидких – 2,18 год. Під час тривалого приймання цього препарату по 0,025 г на добу у перших встановлюється стійка концентрація в плазмі в межах 57,3 – 228 нг/мл, в інших – 33,4-147,6 нг/мл. При застосуванні апресину всередину по 0,025 г 4 рази на добу у швидких інактиваторів після 12-го приймання концентрація його у крові досягає 106 нг/мл, у повільних – 206 нг/мл, а період напіввиведення, відповідно, – 2,5 год і 3,3 год. Ацетильованих метаболітів цього препарату у крові в швидких інактиваторів виявлено більше, у повільних – менше. У випадку введення сульфадимезину всередину по 10 мг/кг тривалість періоду напіввиведення у швидких інактиваторів становить 1,3-3,2 год, у повільних – 3,6-11,3 год. Після одноразового приймання цього засобу за 8 год з організму виділяється 27 % сульфадимезину у швидких інактиваторів і лише 15 % – у повільних.

У зв'язку з наявністю поліморфізму в швидкості метаболізму цих препаратів необхідно враховувати можливість конкурентних взаємозв'язків і у зв'язку з цим підвищення токсичності при поєднаному застосуванні ізоніазиду і, наприклад, апресину чи сульфадимезину.

На здорових добровольцях і хворих на лепру вивчена порівняльна інтенсивність ацетилювання ізоніазиду і сульфадимезину, з одного боку, і діафенілсульфону – з іншого. Співставлення отриманих результатів показало наявність поліморфізму ацетилювання всіх трьох засобів. У фенотипі повільних інактиваторів метаболізм діафенілсульфону перебігає повільніше, ніж у тих осіб, які відносяться до фенотипу швидких інактиваторів ізоніазиду. Для цього лікарського засобу, як і для ізоніазиду і сульфадимезину, середні величини інтенсивності метаболізму у швидких інактиваторів у 3-5 разів перевищують аналогічні у повільних. Співвідношення вмісту метаболіту 4-аміно-4-ацетамідодифенілсульфону до вмісту діафенілсульфону в плазмі може бути використано для визначення фенотипу ацетилювання (табл. 15).

Таблиця 15

Ацетилювання ізоніазиду, сульфадимезину і діафенілсульфону

Показник ацетилювання	У швидких інактиваторів		У повільних інактиваторів		Співвідношення показників ацетилювання
	n	(M±m)	n	(M±m)	
$T_{1/2}$ ізоніазиду	5	62±10	6	211±23	0,29
Співвідношення 4-аміно-4-ацетамідодифенілсульфону до діафенілсульфону в плазмі через 4 год	9	1,08 ±0,15	10	0,20 ±0,02	5,4
Співвідношення ацетилсульфадимезину до вільного сульфазину в сечі					
0 - 24 год	5	8,7 ± 1,9	5	2,0±0,1	4,4
4 - 64 год	6	9,2±1,1	7	1,7±0,3	5,4

Побічні реакції, які зумовлені прийманням фенелзину, виникають у швидких і повільних інактиваторів. Однак найважкі ускладнення, зокрема психози, розвиваються переважно у повільних інактиваторів. Периферичні нейропатії і синдром, що нагадує системний червоний вовчак, через тривале лікування апресином виникають лише у тих осіб, які повільно ацетилюють ізоніазид.

Фенотип ацетилювання позначається на токсичності не тільки ізоніазиду, апресину, сульфадимезину і діафенілсульфону, але й новокаїнамідом і салазосульфадіридину. Це в першу чергу впливає на швидкість виникнення такого ускладнення, як утворення протиядерних антитіл у зв'язку з тривалим лікуванням новокаїнамідом. Встановлено, що у 40 % хворих вони виникають протягом перших 6 місяців лікування і майже у всіх хворих протягом року. Насамперед це ускладнення розвивається у повільних інактиваторів. Тривалість лікування новокаїнамідом, протягом якого у 50 % хворих утворюються антиядерні антитіла, у повільних інактиваторів становить в середньому 2,9 місяця, у швидких – 7,3 місяця.

Тривале лікування новокаїнамідом може призводити до виникнення синдрому, який нагадує системний червоний вовчак, у 29 % хворих. Таке ускладнення у повільних інактиваторів ізоніазиду виникає значно раніше, ніж у осіб, у яких ацетилювання його проходить швидко. Існує також корекція між фенотипом ацетилювання і рівнем новокаїнамідом в плазмі. При одному і тому ж режимі лікування і однаковій дозі концентрація новокаїнамідом у повільних інактиваторів ізоніазиду встановлюється на більш високому рівні, ніж у швидких інактиваторів. Це зумовлено неоднаковою швидкістю метаболізму і екскреції новокаїнамідом.

Синдром системного червоного вовчачка може виникнути також у хворих, які тривало лікувалися апресином чи похідними ГІНК. Причому цей синдром, як і периферичні нейропатії, у зв'язку з лікуванням апресином, виникає лише у повільних інактиваторів.

Мабуть, усі ароматичні аміно- і гідразинопохідні речовини або їх метаболіти сприяють виникненню синдрому системного червоного вовчачка. За клінічною картиною цей синдром дуже нагадує спонтанний системний червоний вовчак, хоча перебігає м'яко і при відміні провокуючого препарату незадовго зникає.

У хворих, які складають фенотип повільних інактиваторів ізоніазиду, салазосульфапіридин частіше викликає появу таких негативних реакцій, як ціаноз, гемоліз і прехідний ретикулоцитоз, особливо під час приймання його по 4 г і більше на добу.

Отже, визначення швидкості ацетилювання лікарських препаратів, метаболізм яких забезпечує N-ацетилтрансфераза, необхідно не тільки для раціонального використання їх у клінічній практиці. Такі дані необхідні також для прогнозування ускладнень фармакотерапії під час призначення інших препаратів, зокрема дифеніну, новокаїнамідю, салазосульфапіридину і поєднання ізоніазиду з рифампіцином.

6. Генетичні порушення, при яких значно зростає фармакологічна дія лікарських засобів

Існує ряд спадкових захворювань (генетичних дефектів), при яких різко зростають фармакологічні ефекти лікарських засобів. Серед них особливе клінічне значення мають: недостатність сироваткової бутирилхолінестерази, недостатність мікосомальних гідроксилаз, фенілкетонурія, недостатність гіпоксантин-фосфорибозилтрансферази, родинна дисавтономія тощо.

6.1. Недостатність сироваткової бутирилхолінестерази

Ферменти естеразної дії (естерази) відіграють важливу роль в обміні речовин і в метаболізмі лікарських засобів, які за своєю хімічною будовою є ефірами. Вони містяться в усіх органах і рідинах організму. Ще недавно вважали, що недостатність будь-якої із неспецифічних естераз не відображається на метаболізмі лікарських засобів через їх невелику субстратну специфічність. Деякі дослідники стверджували: якщо одна естераза втрачає свою активність, то інші негайно компенсують її недостатність. Однак введення в клінічну практику міорелаксанту дитиліну змусило змінити цю точку зору. Виявилось, що недостатність неспецифічних естераз, зокрема сироваткової бутирилхолінестерази, не може бути компенсована іншими ферментами.

У сироватці людини міститься два ферменти, які забезпечують гідроліз дитиліну і інших ефірів холіну, так звані холінестерази. Один з них – справжня холінестераза, або ацетилхолінестераза. Вона відіграє важливу роль у метаболізмі медіатору холінергічних нервів – ацетилхоліну. Інший

фермент – несправжня холінестераза, або бутирилхолінестераза (БХЕ), має більш широку субстратну специфічність. Він гідролізує ефіри холіну і різних аліфатичних і ароматичних кислот, зокрема бензоїлхолін, бутирилхолін, сукцинілдихолін, гексаноїлхолін та ін., а також новокаїн і ацетилсаліцилову кислоту.

За допомогою електрофорезу на крохмальному або на поліакриламідному агаровому гелі виділено 4 молекулярні форми бутирилхолінестерази, фракції C_1 - C_4 . Фракція C_4 рухається в напрямку до анода повільніше за інших, але фарбується на фореграмах інтенсивніше. Вона забезпечує близько 90 % активності цього ферменту. Активність ізоферментів C_1 - C_3 – дуже низька.

Крім цих ізоферментів, у крові 5-10 % населення європейських країн і деяких інших районів Земної кулі міститься ізофермент C_5 . Каталітична активність його не перевищує 25 % активності ізоферменту C_4 . Наявність ізоферменту C_5 суттєво не відображається на долі і фармакологічній активності дитиліну та інших препаратів, які гідролізуються сироватковою БХЕ. Це зумовлено багатьма причинами, зокрема значною індивідуальною варіабельністю активності цього ферменту. Однак при американському варіанті (варіант *Synthiana*) сумарна активність БХЕ в 3 рази перевищує активність звичайної. Носії такого ферменту досить резистентні до дитиліну й інших ефірів холіну, бо гідролізуються дуже швидко. Фізико-хімічні й кінетичні властивості цього варіанту БХЕ знаходяться в межах норми.

Прийнято вважати, що ізоферменти C_1 - C_4 кодуються генами локусу E_1 , а C_5 – локусу E_2 . Так як цей ізофермент виявляється не в усіх людей, то допускають існування, крім активного E_2^+ , неактивного E_2^- .

Зменшення активності сироваткової БХЕ спостерігають при деяких захворюваннях печінки, отруєннях фосфорорганічними сполуками (ФОС), опіках, дистрофії, рахіті, черепномозкових травмах, недостатності паразитоподібних залоз та ін. Навпаки, вона зростає при нефрозах, тирео-

токсикозі, шизофренії, гіпертонії. У таких випадках різких відхилень в інтенсивності метаболізму і тривалості дії дитиліну може не наставати. Однак, при отруєнні ФОС, захворюваннях печінки, гіпохромній анемії і виснаженні вони можуть бути значними.

Гідроліз дитиліну бутирилхолінестеразою проходить в два етапи: спочатку від його молекули відщеплюється одна частина – сукцинілмонохоліну, потім – ще одна. Ці продукти метаболізму дитиліну суттєво не впливають на нервово-м'язову передачу імпульсів. Так як гідроліз цього міорелаксанту здійснюється швидко – дія його у людей нетривала (2-5 хв).

Бувають випадки, в середньому один на 2500-3200 осіб, коли розслаблення скелетної мускулатури і апное під впливом дитиліну продовжується до 2 год і більше. При цьому не порушується чутливість Н-холінорецепторів м'язів до препарату, як і його фармакокінетика, за винятком метаболізму. Через низьку активність БХЕ гідроліз дитиліну проходить дуже повільно, тому концентрація його у крові і м'язовій тканині різко зростає, дія продовжується.

В осіб з атиповою реакцією на дитилін виявляється різке зниження спорідненості БХЕ до субстрату, що є безпосередньою причиною зменшення інтенсивності гідролізу дитиліну у крові. Зменшеною виявилась і чутливість БХЕ до інгібуючого впливу на неї таких препаратів, як дибукаїн (совкаїн), фторид натрію, новокаїн, аміназин, прозерин, фізостигмін та ін. Причому інгібуючий вплив їх у людей з атиповою реакцією на дитилін проявляється в неоднаковій мірі. Звідси виникла думка про існування не одного, а декількох варіантів сироваткової БХЕ, які відрізняються один від одного як відношенням до субстрату (дитиліну), так і до інгібіторів. Зокрема, було встановлено, що за одних і тих самих умов активність сироваткової БХЕ у здорових осіб гальмується дибукаїном на 80 %, а в осіб з атиповою реакцією на дитилін – лише на 20 % (табл. 16).

Таблиця 16.

Молекулярні форми бутирилхолінестерази і чутливість їх до дитиліну

Генотип	Тип ферменту	Частота в популяціях Європи	Рівень ферменту, %	Число дибукаїнове	Число фторидне	Реакція на дитилін
E₁ локус						
E ₁ ^u E ₁ ^u	Звичайний (u)	95 %	100	80	64	Нормальна
E ₁ ^a E ₁ ^a	Атиповий (a)	1:3200	25	20	23	Пролонгована
E ₁ ^f E ₁ ^f	Фторидрезистентний (f)	дуже рідко	50	67	34	Пролонгована
E ₁ ^s E ₁ ^s	Мовчальний (s)	1:170000	0	-	-	Дуже пролонгована
E ₁ ^u E ₁ ^a	Проміжний (u + a)	4 %	78	62	48	Деяко пролонгована
E ₁ ^s E ₁ ^u	Звичайний (u)	1 : 150	65	80	64	
E ₁ ^s E ₁ ^a	Атиповий (a)	1: 800	20	20	23	Пролонгована
E ₁ ^f E ₁ ^u	Атиповий (f + u)	?	80	76	52	Нормальна
E ₁ ^f E ₁ ^a	Атиповий (f + a)	Дуже рідко	60	50	30	?
E ₁ ^f E ₁ ^s	Фторидрезистентний (f)	?	Ще не описаний			
E₂ локус						
E ₂ ⁺	C ₅ ⁺ (цей компонент наявний)	1:10	Індивіди мають на 25 % більш високу активність бутирилхолінестерази, ніж особи, в яких компонент C ₅ ⁺ відсутній			
E ₂ ⁻	C ₅ ⁻ (компонент C ₅ ⁺ відсутній)	9:10	Активність визначається ферментами локусу алеля E ₁ ⁺ .			
Варіант Chynthiana, генетичний локус не встановлено	---	Дуже рідко	Резистентний через дуже швидкий гідроліз дитиліну			

Відношення сироваткової БХЕ до своїх інгібіторів лягло в основу методів виявлення атипових варіантів цього ферменту. Найбільш глибоко вивчена інгібуюча дія на нього дибукаїну і фториду натрію. Ступінь пригнічення БХЕ у відсотках виражається, відповідно, дибукаїновим і фторидним числом. Цифрові позначення цих показників БХЕ відповідають відсотку пригнічення її активності. Так, при дибукаїновому числі 80 пригнічення БХЕ, яке викликає розчин дибукаїну в концентрації 1×10^{-6} М, становитиме 80 %. Ступінь пригнічення активності ферменту в середовищі (сироватці) не залежить від його концентрації.

Всебічне генетичне вивчення багатьох родин, серед членів яких були пробанди з нормальною і підвищеною чутливістю до дитиліну, показало, що різні варіанти атипової БХЕ успадковуються за законами Менделя. Існують гени, які передають інформацію щодо варіантів цього ферменту. Ці гени є кодомінантними: кожний з них може бути наявним окремо, передаючи нащадкам гомозиготність за типовою чи атиповою БХЕ, або в поєднанні один з іншим, обумовлюючи гетерозиготність за цим ферментом. У такому випадку в крові буде знаходитись два варіанти БХЕ. Природно, що в батьків, гомозиготних за двома різними варіантами БХЕ, всі діти будуть гетерозиготними. У них синтезується одночасно два варіанти ферменту. Причому кількісне співвідношення між ними може коливатися в значних межах. Звичайно атипової БХЕ у гетерозиготних осіб буде близько 30-70 %.

Вважають, що типовий і атиповий варіанти БХЕ успадковуються чотирма алельними генами: E_1^u , E_1^a , E_1^f і E_1^s . Нормальну БХЕ кодує алельний локус E_1^u . У гомозиготних осіб ($E_1^u E_1^u$) сироваткова БХЕ характеризується високою активністю, дибукаїнове число її становить 80, фторидне – 60 (табл. 17). Гідроліз дитиліну здійснюється швидко, тому тривалість дії його невелика. У таблиці 17 подана інформація щодо тривалості дії дитиліну у чоловіків з нормальною і атиповою активністю БХЕ залежно від дози міорелаксанту.

У сироватці осіб з цим генотипом електрофоретично визначається 4 варіанти БХЕ (C_1 - C_4). Ізофермент C_5 цього ферменту кодується іншим локусом (E_2^+).

Таблиця 17.

Тривалість апное у чоловіків з нормальною і атиповою БХЕ після одноразового введення дитиліну у вену

Доза препарату, мг	Середня тривалість апное, хв	
	з нормальною БХЕ	з атиповою БХЕ
10	0 (0-1,3)	13 (11-15)
40	2,2 (1,6-3,2)	31 (27-36)
100	4,2 (3,0-5,9)	56 (47-65)
400	10,0 (7,1-14,1)	136 (119-157)

Локус E_1^a кодує атипову дибукаїн-резистентну БХЕ. У гомозиготних за цією ознакою осіб ($E_1^a E_1^a$) фермент характеризується пониженою гідролітичною активністю через зменшення спорідненості до дитиліну і інших ефірів холіну. Тут дибукаїнове число ферменту становить приблизно 20, фторидне – 20-30.

У більшості популяцій, зокрема європейських, частота гетерозиготних за алелем E_1^a атипової БХЕ індивідів не перевищує 2-4 %. Клінічно значуща частота гомозиготних носіїв у цих популяціях становить близько 1:2500. Однак в деяких популяціях частота гетерозиготних носіїв алеля E_1^a значно вища: серед чехів і словаків – приблизно 7 %, євреїв Ірану та Іраку – 10 %. Частота гомозиготних носіїв у них також набагато вища – близько 1:400.

Особи, сироваткова БХЕ яких має дибукаїнове число (62 ± 4), становлять проміжний фенотип ($E_1^u E_1^a$). Частота його серед європейських популяцій досягає 3 %. У таких людей синтезується зразу 2 ферменти: типовий і атиповий, причому не завжди в однакових кількостях. У зв'язку з тим, що у таких осіб активність типової БХЕ залишається нормальною, чутливість їх до дитиліну суттєво не порушується. Як і в осіб з типовим ферментом, електрофорез

сироватки людей з проміжним фенотипом дає можливість виділити чотири, а не 8 фракцій БХЕ. Мабуть кожна з них складається із типового і атипового варіантів. Вважають, що тут мутація уражає активний центр ферменту, або ділянку, яка знаходиться біля нього.

Наступним генетичним варіантом сироваткової БХЕ вважають стійкий до фториду натрію ізофермент. Він кодується алелем E_1^f . У гомозигот ($E_1^f E_1^f$) сироваткова БХЕ характеризується меншою гідролітичною активністю порівняно з типовою, але більшою ніж $E_1^a E_1^a$. Фторидне число її різко знижено, але досить високе дибукаїнове. Алель стійкої до фториду натрію БХЕ може поєднуватись з алелями E_1^a і E_1^u . Трапляється він дуже рідко.

Існує ще один алель БХЕ, четвертий, який передає повну відсутність гідролітичної активності цього ферменту, так званий "сплячий", "дрімаючий" чи "німий" ген (silent). У гомозиготних осіб за цим геном ($E_1^s E_1^s$) тривалість дії дитиліну досягає декількох годин. Їх сироватка характеризується повною відсутністю бутирилхолінестеразної активності. При цьому активність ацетилхолінестерази залишається нормальною.

У гетерозигот за цим геном, наприклад, $E_1^u E_1^s$ або $E_1^a E_1^s$, активність БХЕ буде нижчою, ніж, відповідно, у $E_1^u E_1^u$ і $E_1^a E_1^a$, становлячи в середньому 2/3 від них. Вважають, що ця форма ензимопатії БХЕ є наслідком мутації гена-регулятора. При ній неможливий синтез активної БХЕ навіть у мінімальній кількості. Однак у тих випадках, коли у хворих визначають залишки гідролітичної активності БХЕ, допускають наявність мутації структурного гена.

Гомозиготи $E_1^s E_1^s$ в європейських популяціях зустрічаються дуже рідко (1:1000000-1:170000), тоді як в Південній Індії – 2,5 %, серед ескімосів Аляски – 1 %, а генотип $E_1^u E_1^s$ – у 25 %.

Існує також ряд інших рідкісних варіантів локусу E_1 , зокрема алель E_1^k (на честь відомого фармакогенетика Kelow). Він визначає активність БХЕ на рівні 70 % норми.

Дещо пізніше описаний алель E_1^N , який детермінує виключно високий ступінь гальмування активності БХЕ дибуканом при використанні в якості субстратів сукцинілдитіохоліну і бензоїлхоліну.

При інших рівних умовах найбільш тривалий параліч скелетних м'язів після введення дитиліну буде у генотипів $E_1^a E_1^a$, $E_1^a E_1^s$ і особливо $E_1^s E_1^s$. В меншій мірі це виявляється у $E_1^a E_1^f$, $E_1^f E_1^f$, і $E_1^f E_1^s$.

В осіб з недостатністю БХЕ зростає чутливість не тільки до дитиліну, але і до інших ефірів холіну, зокрема бензоїлхоліну. Однак ферментний гідроліз цих речовин добре корелює в межах одного і того самого фенотипу, але не різних фенотипів. Зокрема, сироватка осіб фенотипу $E_1^s E_1^s$ не гідролізує ні дитилін, ні бензоїлхолін, тоді як сироватка осіб $E_1^a E_1^a$, $E_1^a E_1^s$ незначно руйнує дитилін, але в значній мірі – бензоїлхолін.

При недостатній активності БХЕ менш інтенсивно, порівняно з дитиліном, метаболізується кислота ацетилсаліцилова і новокаїн. Але це суттєво не впливає на тривалість їх дії.

Особливо складна ситуація виникає, коли перед введенням дитиліну хворі з атиповою БХЕ приймають антихолінестеразні засоби (фізостигмін, прозерин і ін.), або знаходяться в контакті з ФОС. У них через дуже високу чутливість розвивається важка картина отруєння ФОС, навіть у таких дозах, які не впливають на людей з типовою БХЕ. Тому людей з атиповою БХЕ не можна допускати до виробництва ФОС і роботи з ними. Недоцільно також призначати їм антихолінестеразні препарати, оскільки вони навіть у терапевтичних дозах викликають дуже небезпечні наслідки.

Недостатність БХЕ в крові звичайно поєднується з дефіцитом активності її в органах, зокрема у печінці. Вважають, що цей фермент крові і внутрішніх органів кодується одним і тим самим локусом.

Перед застосуванням дитиліну доцільно у хворих і членів родини зібрати анемнез відносно чутливості до цього міоре-

лаксанту, визначити активність БХЕ і її тип. При виявленні у них атипових варіантів використання дитиліну недопустиме. Його слід замінити іншим міорелаксантом – тубокурарином тощо. Детальне пояснення хворому і членам його родини про наявність генетичного дефекту буде сприяти попередженню ускладнень у майбутньому.

У випадку виникнення тривалого апное через введення дитиліну проводять штучне дихання і негайну інфузію у вену свіжої однокрупної або 1 групи крові, взятої у донорів з нормальною активністю БХЕ. Ці заходи негайно припиняють дію дитиліну, тому що наявна в перелитій крові БХЕ руйнує його. Ефективно також введення у вену нормальної сироватки.

Генетично обумовлену атипову реакцію на дитилін необхідно відрізнити від алергічної реакції на цей препарат, при якій активність БХЕ залишається нормальною.

6.2. Недостатність мікосомальних цитохром Р-450-залежних монооксигеназ

Як вже зазначалось, ці ферменти, особливо ті, що локалізуються в мембранах гепатоцитів, відіграють провідну роль у метаболізмі лікарських і інших чужорідних речовин (ксенобіотиків). Вони забезпечують їх біотрансформацію способом гідроксилювання. Порівняно недавно описана спадкова недостатність цих ферментів. Вона відбивається на метаболізмі і дії дифеніну, непрямих антикоагулянтів і фенацетину.

Як відомо, дифенін широко використовується в якості протиепілептичного засобу, головним чином при великих судомних випадках. Застосовується також при пароксизмальній тахікардії. Чутливість хворих до дифеніну коливається у великих межах. Передозування його призводить до появи запаморочення, збудження, лихоманки, ністагму, тремору, атаксії, гіперрефлексії тощо. Може розвинути

гіперглікемія з відносною гіпоінсулінемією. Ступінь прояву негативних реакцій дифеніну знаходиться в прямій залежності від концентрації препарату в крові (рис. 9).

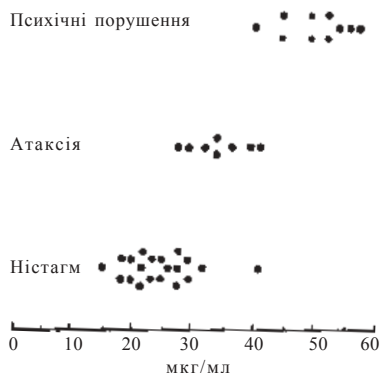


Рис. 9. Залежність між вмістом дифеніну в плазмі і проявами токсичної дії.

Дифенін метаболізується головним чином шляхом парагідроксилування одного із фенільних радикалів до феніл-5-параоксифеніл-5-гідантоїну, який, в свою чергу, кон'югується з глюкуроною кислотою, і в цьому вигляді виводиться з сечею. У незміненому вигляді виділяється лише близько 3 % денної дози. Високі концентрації дифеніну в крові окремих осіб, звичайно, поєднуються з низькою екскрецією вказаного метаболіту, що свідчить про невисокий рівень парагідроксилування в печінці.

Описані випадки дуже високої родинної чутливості до дифеніну у зв'язку з недостатністю його метаболізму (рис. 10). Парагідроксилування інших лікарських засобів у таких осіб залишається нормальним. Мабуть це обумовлено тим, що парагідроксилування дифеніну здійснюється одними ферментами цитоплазматичного ретикулу, а, наприклад, фенобарбіталу або феніланіну – іншими. Вважають, що цей фармакогенетичний дефект успадковується за автономно-домінантним типом, хоч не виключається і полігенне успадкування.

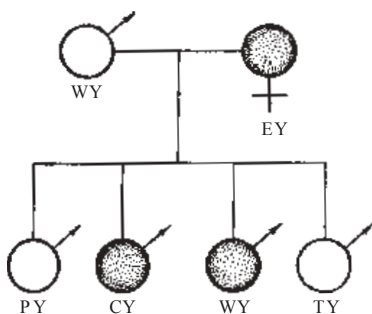


Рис. 10. Родовід недостатності парагідроксилування дифеніну, який простежений у хворого W.Y., його брата (C.Y.) і матері (E.Y.).

У випадку виникнення проявів інтоксикації у зв'язку з прийманням дифеніну в невеликих дозах слід запідозрити недостатність його парагідроксилування. Тоді не слід відмінити препарат, а лише зменшити дозу, при якій фармакологічний ефект залишиться високим, а побічні реакції не проявляться.

Чутливість людей до непрямих антикоагулянтів кумаринового ряду (дикумарину, неодикумарину, варфарину) також коливається в значних межах. Тому застосування їх повинно проводитись під обов'язковим контролем за вмістом протромбіну і інших факторів згортальної системи крові.

Підвищена чутливість організму до кумаринових антикоагулянтів виникає при дефіциті вітаміну К, прискореному обороті протеїнів плазми, захворюваннях печінки, при яких порушується синтез протромбіну, проконвертину, інших факторів згортання крові. Вона зростає під впливом деяких лікарських засобів, які викликають дефіцит вітаміну К, наприклад, у зв'язку з пригніченням мікрофлори кишечника (антибіотики широкого спектра дії, сульфаніламіді і ін.), ураженням печінки (наприклад, цинхофеном) або виникненням холестатичного гепатиту через приймання похідних фенотиазину, анаболічних стероїдів, естрогенів.

При поєднанні непрямих антикоагулянтів з барбітуратами, особливо фенobarбіталом, настає поступове зменшення їх протромбіногенної дії, що звичайно компенсується збільшенням дози. Відміна в такій ситуації фенobarбіталу,

як правило, може призвести до різкого зниження згортальності крові, появи небезпечних кровотеч.

Описані випадки спадкової підвищеної чутливості організму до препаратів групи кумарину. Правда, вони трапляються дуже рідко.

Фенацетин у здорових осіб, тим більше в терапевтичних дозах, не впливає на метгемоглобіноутворення. Приймання його однократно в дозі 2 г призводить до окислення лише приблизно 2,8 % гемоглобіну. Крім того, індукування мікросомних ферментів печінки фенобарбіталом не підвищує метгемоглобіноутворювальну активність цього препарату. Однак в осіб зі схильністю до фенацетинової метгемоглобінемії дія фенацетину на цей процес різко зростає: виникає значна метгемоглобінемія, яка перебігає на фоні значних неврологічних проявів.

Вважають, що первинним дефектом, який призводить до фенацетинової метгемоглобінемії, є недостатність печінкових мікросомальних гідроксилаз, зокрема О-дезоксилази – ферменту, який забезпечує дезетилування фенацетину в ацетамідофенол. Замість цього настає гідроксилювання фенацетину в окси-2-фенетидин і окси-2-фенацетин, які мають метгемоглобіноутворювальні властивості. Ймовірно, з гідроксильованих метаболітів фенацетину найбільш значна метгемоглобіноутворювальна активність характерна для окси-2-фенетидину.

Профілактика фенацетинової метгемоглобінемії полягає в абсолютному протипоказанні до призначення цього препарату особам з високою чутливістю до нього.

6.3. Фенілкетонурія (фенілпіровиноградна олігофренія)

Це захворювання, в основі якого лежить порушення метаболізму фенілаланіну. Під впливом фенілаланін-гідроксилази фенілаланін гідроксильється в тирозин, який

є попередником меланіну, гормонів щитоподібної залози і мозкового шару надниркових залоз. Цей процес здійснюється в мітохондріях гепатоцитів. Тирозин шляхом декарбоксилування перетворюється в тирамін – вихідний продукт для синтезу адреналіну і норадреналіну, з одного боку, і в дийодтирозин, з іншого. Крім того, внаслідок метаболізму феніلالаніну утворюється меланін (рис. 11).

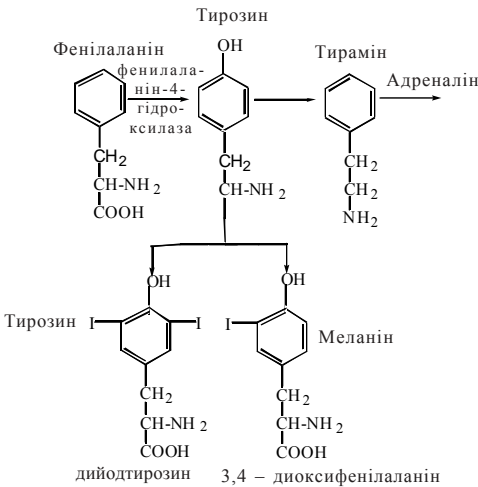


Рис. 11. Схема синтезу адреналіну, тироксину і меланіну.

Метаболізм феніلالаніну порушується у зв'язку з недостатністю активності феніلالанінгідроксилази (гіперфеніلالанінемія I типу, або класична фенілкетонурія), недостатністю активності дигідробіоптеридин-редуктази (гіперфеніلالанінемія II і III типів), а також через порушення біосинтезу дигідробіоптерину (гіперфеніلالанінемія IV і V типів). Інші типи гіперфеніلالанінемії трапляються дуже рідко (табл. 18).

При генетично обумовленій недостатності фенілаланінгідроксилази різко порушується окислення феніلالаніну в тирозин. У зв'язку з цим, рівень його у крові і спинномозковій рідині зростає, тирозину – зменшується. Зростає також вміст у крові і сечі таких метаболітів, як феніл-

піровиноградна кислота (продукт дезамінування феніланіну), фенілмолочна кислота (продукт відновлення фенілпіровиноградної кислоти) і фенілоцтова кислота – продукт декарбоксилування і окислення фенілпіровиноградної кислоти (В. Родуелл, 1993).

Таблиця 18

Типи гіперфенілаланінемії, причини захворювання і методи лікування

Тип. Назва хвороби	Причина хвороби	Метод лікування
I. Фенілкетонурія (ФКУ)	Відсутність активності фенілаланінгідроксилази	Дієта з низьким вмістом фенілаланіну
II. Стійка гіперфенілаланінемія	Зниження активності фенілаланінгідроксилази	Спостереження або періодична дієтотерапія
III. Короткочасна легка гіперфенілаланінемія	Низька активність фенілаланінгідроксилази в період розвитку	Спостереження або періодична дієтотерапія
IV. Недостатність активності дигідроптеридинредуктази	Повна або часткова відсутність активності дигідроптеридинредуктази	ДОФА, 5-гідрокситриптофан, карбі-ДОФА
V. Ненормальна функція дигідробіоптерину	Порушення в системі синтезу дигідробіоптерину	ДОФА, 5-гідрокситриптофан, карбі-ДОФА
VI. Стійка гіперфенілаланінемія і тирозинемія	Катаболізм тирозину	Дієта з низьким вмістом фенілаланіну
VII. Короткочасна тирозинемія у новонароджених	Інгібування п-гідроксифенілпіруватоксидази	Вітамін С
VIII. Спадкова тирозинемія	Недостатня активність пгідроксифенілпіруватдиоксигенази, -цитоплазматичної тирозинамінотрансферази, недостатність фумарилацетоацетату	Дієта з низьким вмістом тирозину + ін'єкції глутатіону

Фенілкетонурія відрізняється значним клінічним поліморфізмом. Найбільш важка форма – типова ФКУ (тип 1А). У хворих рівень гіперфенілаланінемії досягає 30 % і більше. Відмічається глибоке відставання у розумовому розвитку (нижче 70 балів за стандартним тестом для дітей старшого віку). Р.А. Ібрагімова (1976) виявила два крайніх типи розладів поведінки хворих і ряд "проміжних" синдромів. Атипова ФКУ (тип ІІВ) характеризується частковим дефіцитом фенілаланінгідроксилази, незначним відставанням розумового розвитку, невисокою гіперфенілаланінемією і нормальною тирозинемією. Латентна форма (тип 1С) може бути спровокована навантаженням фенілаланіну або іншими факторами. У частини хворих можуть спостерігати розумову відсталість. У новонароджених (тип ІІ) може відмічатися порушення трансамінування фенілаланіну. Захворювання проявляється або легкою гіперфенілаланінемією без ФКУ і без порушення розумового розвитку (тип ІІА), або у вигляді запізнення у дозріванні фенілтрансаміназ і тимчасової гіперфенілаланінемії. Тип ІІІ ФКУ спостерігається у новонароджених дітей. У них порушено окислення тирозину. В міру росту дитини цей дефект поступово зникає.

Клінічний поліморфізм ФКУ обумовлений гетерогенністю монолокусних мутацій гена, який кодує структуру фенілаланінгідроксилази. Підтвердженням цього є атипові гомо- і гетерозиготні носії гена ФКУ з незначним пониженням активності ферменту.

Частота ФКУ серед населення не перевищує 1:7000-17000, гетерозиготного носійства – 1:50. Захворювання успадковується за автосомно-рецесивним типом.

При фенілкетонурії різко зростає чутливість адренорецепторів судин до катехоламінів (адреналіну, норадреналіну). У здорових осіб ін'єкція у вену розчину адреналіну гідрохлориду у дозі 0,25 мг звичайно призводить до підвищення артеріального тиску в середньому на 30 % від вихідного. У хворих на фенілкетонурію АТ зростає в 3 рази. Через це при відповідних показаннях адреналін чи норадрен-

налін хворим на фенілкетонурію призначають у мінімальних дозах. У міру усування клінічних проявів захворювання шляхом дієтичного лікування реакція судин на ці засоби нормалізується. При ранньому лікуванні прояви ФКУ можуть не розвинути. Прогресуючий розвиток розумової недостатності у дітей попереджується дієтою з дуже низьким вмістом фенілаланіну. Коли діти досягають 6-ти років, таку дієту можна відмінити, бо з цього часу підвищена концентрація фенілаланіну і його метаболітів перестав проявляти від'ємний вплив на мозок. Позитивні результати можуть бути досягнуті застосуванням анаболічних стероїдів. Так, введення хворим дітям ретаболілу у м'язи по 25-75 мг на тиждень і метандростенололу по 4 мг на добу протягом 2 років може сприяти нормалізації вмісту фенілаланіну і тирозину у крові, до покращення психоневрологічного стану.

6.4. Недостатність гіпоксантин-фосфорибозилтрансферази

Гіпоксантин-фосфорибозилтрансфераза є провідним ферментом пуринового обміну. Він забезпечує перетворення гуаніну і гіпоксантину у відповідні нуклеотиди. Бере участь також у метаболізмі меркаптопуринау й азатіоприну і алопуринолу.

Недостатність гіпоксантин-фосфорибозилтрансферази трапляється у 0,5 % хворих на подагру, а також на синдром Леш-Ніхана. При цьому синдромі виявляється нульова активність ферменту, а при подагрі вона не перевищує 1 % від нормального рівня. Цей дефект, мабуть, успадковується як зчеплена з X-хромосомою рецесивна ознака.

При недостатності гіпоксантин-фосфорибозилтрансферази лікування хворих на подагру алопуринолом небезпечно через можливе утворення ксантинових каменів. Це обумовлено тим, що через збільшення інгібуючої дії алопуринолу на ксантиноксидазу гальмується окислення

ксантину. Внаслідок цього вміст його в крові і сечі зростає до рівня, при якому можливе випадання ксантину в осад у сечі з наступним утворенням каменів. Тому хворим на спадкову недостатність цього ферменту призначення алопуринолу протипоказане.

6.5. Дисавтономія родинна (синдром Райлі-Дея)

Це спадкове захворювання, яке характеризується різними нервовими проявами, пригніченням секреції слізних залоз, виразками рогівки, пітливістю тощо. У хворих порушується терморегуляція, знижується больова чутливість, координація рухів. Трапляється у деяких районах Східної Європи, уражаючи переважно єврейські родини. Успадковується за автосомно-рецесивним типом.

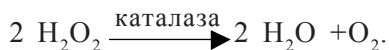
Хворі на дисавтономію проявляють високу чутливість до інгаляційних засобів – фторотану і метоксифлурану, а також до холіноміметика метахоліну. Суть цього фармакологічного ефекту залишається незрозумілою. Реакція на метахолін дуже нагадує реакцію денервованих органів на дію ацетилхоліну. Вважають, що при цьому захворюванні метаболізм метахоліну не сповільнюється, а різко зростає чутливість М-холінорецепторів органів і систем до холіноміметиків. У зв'язку з цим, значно зростає фармакологічна дія фторотану, метоксифлурану і метахоліну. Тому легко виникає їх передозування. Наркоз у таких хворих небезпечний через емоційну нестійкість, гіперсаливацію, можливу аспірацію слини, блювання тощо. При зміні положення тіла часто розвивається ортостатичний колапс, навіть зупинка серця. Негативні реакції з боку вегетативної нервової системи, які виникають після введення метахоліну, запобігаються або знімаються атропіном і анаприліном.

7. Генетичні порушення, при яких дія лікарських засобів зменшується або не проявляється

7.1. Акаталазія

Це спадкове захворювання, при якому дія каталази не проявляється через відсутність її активності в крові, інших рідинах та в органах. Каталаза – один з давно відомих ферментів. У 1818 році він був описаний під назвою гемаза і супероксидаза. Як гемопротеїд, складається з термостабільного коферменту геміну і термолабільного специфічного білка із 18 амінокислот. Відносна молекулярна маса – 248000.

Каталаза міститься майже у всіх органах і рідких середовищах людини, тварин і рослин. Особливо багато її в печінці, менше в нирках, еритроцитах. Функція цього ферменту полягає у розщепленні пероксидів, які утворюються в організмі в процесі обміну речовин або під дією екзогенних факторів.



У результаті такої реакції утворюється величезна кількість дрібних пухирців молекулярного кисню. На ньому ґрунтується використання розчинів пероксиду водню у медичній практиці, зокрема, для обробки гнійних ран, виразок тощо.

Каталаза – один з найбільш активних ферментів. Одна молекула її легко руйнує 5 млн. молекул пероксиду водню за 1 хв. Така швидкість цієї реакції має велике фізіологічне (захисне) значення. Зокрема, при нормальній активності каталази ендо- чи екзогенні пероксиди не встигають окислювати різні речовини, як наприклад, гемоглобін, інші біологічно активні сполуки. Крім пероксидів, каталаза бере участь у метаболізмі етилового і метилового спиртів.

На активність каталази впливають різні фактори довкілля: дієта, білки, деякі вітаміни (В₁₂, фолієва кислота),

лікарські й інші хімічні речовини (сульфаніламід, препарати ртуті, сполуки миш'яку). Іонізуюча радіація також гальмує активність ферменту. Активність його понижена при туберкульозі, деяких формах лейкозу. Однак ступінь пригнічення ніколи не знижується до патологічного рівня. Тимчасова недостатність активності каталази може бути наслідком незрілості ферменту у новонароджених дітей.

Перший випадок уродженої недостатності каталази був описаний японськими дослідниками Takahara і Miyamoto в 1948 р. Хворою виявилась 11-літня дівчинка-японка, яка мала гангренозну гранулому синуса носа. Після відповідного хірургічного втручання дія розчину пероксиду водню, нанесеного на рану, не супроводжувалась утворенням пухирців кисню. Але змішування його з кров'ю цієї хворої призводило до окислювання гемоглобіну в метгемоглобін. Колір крові набував коричнево-чорного відтінку. Виникло припущення про наявність недостатності активності каталази. Додаткові дослідження вказали на відсутність цього ферменту не тільки в крові, але й в слизовій оболонці рота і носа, печінці, кістковому мозку. Це захворювання було названо акаталазією (хворобою Такагара).

Невдовзі японські дослідники з 8 тис. обстежених виявили 60 осіб з паталогією каталази. Серед них були особи з відсутністю ферменту (акаталазні) і особи з пониженою на 50 % активністю (гіпокаталазні).

Старанний генетичний аналіз 25 сімей, в яких були особи з цими формами патології каталази, показав, що акаталазія є автосомно-рецесивне захворювання, яке викликається рецесивним алелем автосомного гена. Частіше це захворювання трапляється в сім'ях з єдинокровними шлюбами. У батьків, які генетично здорові, завжди народжуються діти з нормальною активністю каталази: якщо в одного з них активність її нормальна, а в іншого понижена, то можливе народження дітей здорових і гіпокаталазних. При здоровому і акаталазному батьках всі діти будуть гіпокаталазними. У тому випадку, коли чоловік і жінка мають пониженою актив-

ність каталази, тобто є гіпокаталазними, їх діти можуть бути акаталазними, гіпокаталазними і здоровими. Якщо один з батьків хворіє на гіпокаталазію, а інший на акаталазію, у їх дітей можлива акаталазія і гіпокаталазія; народження здорових дітей виключається.

Отже, патологія каталази виникає лише при наявності в одного чи в обох батьків мутантних генів, які відповідають за синтез ферменту. Якщо мутація гена є лише в одного з них – можливе народження дітей з гіпокаталазією. Якщо і батько, і мати є носіями мутантних генів, то не виключене народження дітей з акаталазією.

У літературі є дані про те, що акаталазію можуть зумовлювати як мутації структурних, такі регуляторних генів. Вважають, що наслідками мутації цих генів може бути повна відсутність каталази, синтез каталази з пониженою активністю і атипової неактивної каталази.

Акаталазія, звичайно, виникає в підлітковому віці. Серед японців вона існує в трьох клінічних формах: легкій, помірній і різко вираженій (злюкисній). Легка форма проявляється виразками ясен, помірна – наявністю альвеолярної гангрени, злюкисна – розповсюдженням гангрени на м'які тканини щелеп, атрофією альвеолярних відростків з оголюванням шийки зубів, їх втратою. Процес може розповсюджуватись на слизову оболонку носа і додаткові порожнини верхньої щелепи. Може виникнути сепсис, розвинутих гіполіпідемія через знижений синтез ліпідів у печінці. Значних змін з боку еритроцитів не настає, бо дефіцит каталази компенсується іншими ферментами.

Акаталазія трапляється не тільки у населення на Далекому Сході, зокрема в Японії і Кореї, але й в Європі. У Швейцарії, наприклад, при обстеженні 18 459 осіб було виявлено 2 родини, серед членів яких у 8 була виявлена акаталазія, а у 30 – гіпокаталазія. При обстеженні 73 661 проб крові, взятих у призовників швейцарської армії, лише у 3, практично здорових, була виявлена акаталазія. Було встановлено також, що швейцарці з акаталазією відрізняються від

каталазних японців тим, що у них повної відсутності каталази в тканинах і рідинах організму не буває. Цим, мабуть, пояснюється той факт, що японці з акаталазією часто хворіють на запальні захворювання слизової оболонки рота, носа, допоміжних пазух, у них інколи буває навіть сепсис. Таких супровідних захворювань у швейцарців звичайно не буває. Це зумовлено тим, що у гомозигот-японців активність каталази дуже низька, в середньому не перевищує 0,23 % від нормальної, у швейцарців – в 3 рази вище (0,57 %). У гетерозиготних носіїв вона при японському типі дефекту становить близько 50 %, а при швейцарському – 65-85 %. На наявність відмінності між цими формами генетичної патології вказують також особливості кінетичних властивостей ферменту. Зокрема, у гетерозигот при японському типі термостабільність каталази виявилась значно вищою.

Діагностика акаталазії ґрунтується на даних анамнезу і результатах відповідних лабораторних досліджень. Слід враховувати наявність у минулому частих запальних процесів у порожнині рота, захворювань ясен і зубів, виразок, альвеолярної гангрені при огляді.

Необхідно також враховувати, що особи з гіпокаталазією і особливо з акаталазією відрізняються високою чутливістю до алкогольних напоїв через зменшення швидкості окислення етилового спирту. Поряд із цим, в осіб з акаталазією наслідки отруєння метанолом (метиловим спиртом) будуть менш вираженими. Це зумовлено тим, що у таких осіб метанол метаболізується менш інтенсивно. Тому в організмі вміст токсичного формальдегіду – проміжного продукту окислення цього спирту – не досягає високого рівня.

Відсутність каталази в крові і тканинах при дослідженні будь-якими методами свідчить про наявність акаталазії. Найпростішим методом є додавання розчину пероксиду водню до крові обстежуваного хворого. Темно-коричневе забарвлення, що з'являється при цьому, вказує на наявність генетичного дефекту. Через півгодини воно зникає і випадає в біло-жовтий осад. Це – денатуrowаний білок.

Специфічного лікування акаталазії не існує. Були спроби використання в якості замісної терапії капсул з каталазою. При наявності запальних вогнищ використовуються антибіотики, сульфаніламідні препарати. Місцево застосовують антисептики. Слід вчасно ліквідувати гнійно-запальні вогнища: видаляти уражені зуби, мигдалики, розтинати абсцеси тощо. Профілактика полягає в дотриманні гігієни рота, носа, носоглотки. Прогноз акаталазії сприятливий. Переважно з настанням статевої зрілості ознаки захворювання зникають.

7.2. Спадкова толерантність до препаратів кумарину

Інколи трапляються випадки, коли застосування антикоагулянтів групи кумарину (дикумарину, неодикумарину, варфарину) в терапевтичних дозах залишається не ефективним. Різка толерантність організму до цих препаратів може мати спадкове походження. Вперше генетично залежну стійкість до варфарину описано О'Reilly і співавторами (1964). У чоловіка віком 71 року після перенесеного інфаркту міокарда цей препарат в дозі 20 мг на день не впливав на рівень протромбіну в крові, тоді як у 105 інших хворих він в дозі (6,5+2,8) мг викликав чітку антикоагулянтну дію. Лише при збільшенні дози варфарину до 145 мг/день вдалось ліквідувати гіперпротромбемію. Стійкість до цього засобу була виявлена ще у членів трьох поколінь родини цього хворого – чоловіків і жінок (рис. 12). Було також встановлено, що всі вони проявляли високу стійкість не тільки до варфарину, але й до інших препаратів групи кумарину, а також до феніліну – похідному індандиону. При цьому чутливість до гепарину не порушувалась. Отже, спостерігалась толерантність лише до непрямих антикоагулянтів, причому похідних двох різних хімічних груп. Поряд із цим, в обстежувальних осіб виявлена висока

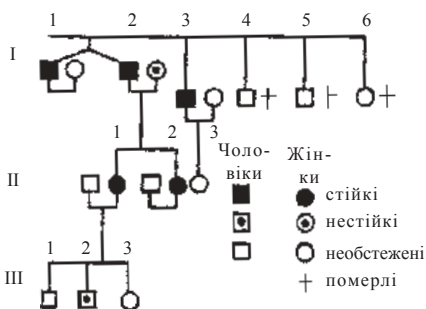


Рис. 12. Родовід родини М., який вказує на частоту стійкості до антикоагулянтів групи кумарину.

чутливість до філохінонів (вітаміну К). Їх протромбіноністимулювальна дія проявлялась у таких дозах, при яких у здорових осіб ніяких змін не було.

Дослідження, проведені на особах зі спадковою толерантністю до варфарину, показали, що в них не виявлено жодних порушень з боку їх фармакокінетики – всмоктування в шлунково-кишковому тракті, зв'язування з альбумінами плазми, концентрації в крові, метаболізму і екскреції. Мабуть, дефект, який визначає спадкову толерантність організму до непрямих антикоагулянтів, локалізується в рецепторах гепатоцитів, з якими вони взаємодіють і з вікасолем. Причому спорідненість цих рецепторних структур печінки до філохінонів, як до природних агентів, необхідних для синтезу II, VII, IX і X факторів згортання крові, зростає, але знижується до непрямих антикоагулянтів, тобто до антагоністів філохінонів. Успадковується ця ознака за автосомно-рецесивним типом.

Толерантність організму до непрямих антикоагулянтів може виявитися не тільки як спадкова ознака, але й при ряді захворювань і станів. Протромбінопенічна дія цих засобів інколи зменшується при вагітності, хронічній недостатності серця, деяких хворобах печінки, при лікуванні хворих з гіперфункцією щитоподібної залози пропілтіоурацилом. Толерантність до препаратів кумаринового ряду в основному зростає при поєднаному їх застосуванні з лікарськими засобами, які є індукторами мікросомальних ферментів:

фенобарбіталом, грізеофульвіном, ноксироном, хлоралгідратом тощо. В таких випадках зростає інтенсивність метаболізму кумаринових антикоагулянтів, що перешкоджає досягненню необхідної концентрації їх в організмі.

7.3. Спадкові тіамінозалежні захворювання

Тіамін у вигляді тіаміномонофосфату (ТМФ), тіамінодифосфату (ТДФ) і тіаміотрифосфату (ТТФ) використовується організмом для синтезу багатьох ферментів, які беруть участь в обміні вуглеводів, білків і жирів. Ферменти, коферментом яких є ТДФ, забезпечують окислювальне декарбоксілювання піровиноградної, α -кетоглутарової і таких кетокислот, як α -кетоізовалеріанова, α -кетометилвалеріанова і α -кетоізокапронова (рис. 13).

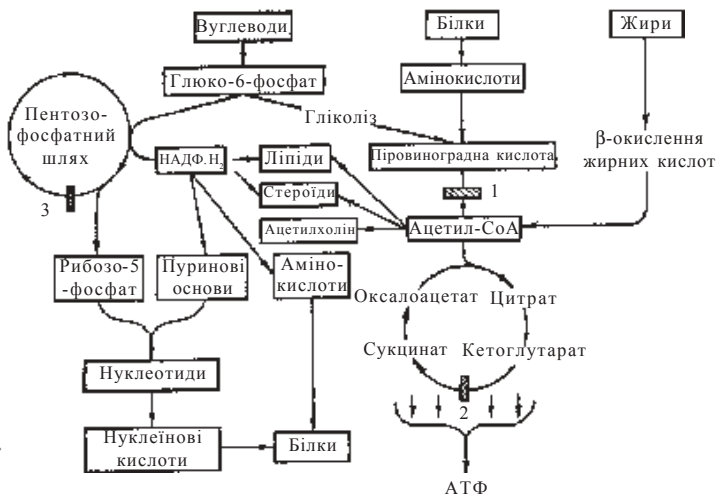


Рис. 13. Роль реакцій, які каталізуються ТДФ-залежними ферментами, в обміні речовин (В.Є. Спиричев, Ю.И. Барашнев, 1977).

1 – окислювальне декарбоксілювання піровиноградної кислоти; 2 – окислювальне декарбоксілювання α -кетоглутарової кислоти; 3 – транскетолазна реакція.

Зокрема, піруватдегідрогеназа входить до складу піруватдегідрогеназного комплексу, який забезпечує окислювальне декарбоксілювання пірвіноградної кислоти – однієї з ключових реакцій в обміні вуглеводів. Подальше окислення продуктів її здійснюється в циклі трикарбонових кислот, а ацетил-КоА, який при цьому утворюється, стає донатором оцтової кислоти для біосинтезу жирних кислот, фосфоліпідів, холестерину, стероїдних гормонів. Фермент α -кетоглутаратдегідрогеназа каталізує окислювальне декарбоксілювання α -кетоглутарової кислоти в циклі трикарбованих кислот, де здійснюється гідроксилювання продуктів розщеплення жирів, білків і вуглеводів. Транскеталаза бере участь у пентозо-фосфатному циклі розщеплення вуглеводів, який є основним джерелом відновленого НАД \times Н $_2$ і рибозо-5-фосфату. В свою чергу НАД \times Н $_2$ як донатор електронів і водню використовується в багатьох окислювально-відновних реакціях синтезу і розпаду, а рибозо-5-фосфат входить до складу нуклеотидів, які використовуються на утворення нуклеїнових кислот і білків.

Важливу роль в обміні речовин і функціонуванні нервової тканини відіграють ферменти, кофактором яких є ТТФ.

Дефіцит тіаміну призводить до важких наслідків, особливо з боку нервової, серцево-судинної і травної систем. Поряд із цим, існує ряд спадкових захворювань, які є наслідком дефіциту деяких тіамінозалежних ферментів, зокрема підгостра некротизуюча енцефаломієлопатія, дефект піруватдегідрогеназного комплексу, тіамінозалежна форма хвороби "сеча із запахом кленового сиропу".

Підгостра некротизуюча енцефаломієлопатія (хвороба Лея). Сутність цього спадкового захворювання, можливо групи захворювань, які відрізняються за первинним біохімічним дефектом або їх комбінаціями, ще не встановлена. Припускають, що підгостра некротизуюча енцефаломієлопатія виникає у зв'язку з припиненням синтезу ТТФ. У здорових осіб цей фактор відіграє важливу роль у забезпеченні проведення нервових імпульсів шляхом впливу на проникність мембран нервових клітин або на транспорт через них іонів натрію і калію. Утворення ТТФ здійснюється

в мітохондріях мозку, печінки та інших органів з ТДФ під впливом ферменту ТДФ-АТФ-фосфотрансферази. При цьому захворюванні такий процес у мозку не відбувається у зв'язку з появою фактору, який пригнічує його активність.

Існує інша точка зору. Вважають, що підгостра некротизуюча енцефаломієлопатія – це захворювання, зумовлене дефіцитом піруваткарбоксилази, яка каталізує перетворення пірвіноградної кислоти в щавлево-оцтову. У зв'язку з цим, настає накопичення в крові і тканинах хворих пірвату, лактату і аланіну як одного із попередників пірвіноградної кислоти. Правда, такі порушення виявляються не у всіх хворих.

Підгостра некротизуюча енцефаломієлопатія успадковується, мабуть, за автосомно-домінантним типом. Захворювання проявляється протягом перших 2 років життя. У хворих дітей зникає апетит, виникає блювання, утруднюється дихання, смоктання та ковтання, втрачається здатність тримати голівку, сидіти, стояти, пересуватися. Можливі порушення зору, слуху, голосу, судоми. На ураження стовбура головного мозку та інших його відділів вказують ністагм, анізокорія, птоз верхньої повіки, параліч лицевого нерва, атрофія зорового нерва тощо.

Важливою особливістю підгострої некротизуючої енцефаломієлопатії є висока толерантність до препаратів тіаміну. На тимчасове поліпшення клінічного стану хворих можна розраховувати лише при застосуванні їх в дуже великих (так званих мегавітамінних) дозах, в середньому до 1500 мг на добу. Ремісія може продовжуватися від 3 місяців до 2 років. У процесі лікування знижується вміст пірвату і лактату, але зростає вміст щавлево-оцтової кислоти і β -оксибутирату в крові.

Не вважаючи на активне лікування тіаміном, у мозку хворих не з'являється ТДФ, хоча із сечі зникає інгібітор ТДФ-АТФ-фосфотрансферази. Мабуть, специфічна функція ТДФ тимчасово замінюється дією інших факторів, зокрема ТДФ і ТМФ, концентрація яких в тканині мозку під впливом тіаміну зростає в десятки разів.

У зв'язку з наявним прискоренням окислювального декарбокислювання пірвіноградної кислоти з наступною нормалізацією вмісту пірвату і лактату в крові, деякі дослідники основним у лікувальній дії тіаміну вважають підвищення активності пірватдегідрогеназного комплексу. Він, як вже зазначалось, нормалізує обмін пірвіноградної кислоти шляхом окислювального декарбокислювання. Важливим ферментом цього комплексу є пірватдегідрогеназа. Доведено, що у хворих з некротизуючою енцефаломієлопатією під впливом мегавітамінних доз тіаміну різко зростає вміст ТДФ. Цей фактор гальмує перетворення ферменту в неактивну фосфорильовану форму.

Поліпшення стану хворих може бути досягнуто також лікуванням L-глутаматом (по 150 мг кожні 3 год) і перидоксином (по 25 мг 4 рази на день) протягом 2 тижнів.

Дефіцит пірватдегідрогеназного комплексу – спадкове захворювання, зумовлене різким гальмуванням зв'язаного з тіаміном окислювального декарбокислювання пірвіноградної кислоти. Зниження інтенсивності цього процесу може наступати через різке зменшення активності ТДФ-залежної пірватдегідрогенази, або ліпоацетилтрансферази, тобто з двох перших компонентів пірватдегідрогеназного комплексу (рис. 13). Мабуть, при цьому захворюванні відсутній один з ізоферментів пірватдегідрогенази. Функціонування циклу трикарбонових кислот не порушується. У зв'язку з уповільненням метаболізму пірвіноградної кислоти, вміст її у крові і екскреція з сечею зростають. Частина накопиченого пірвату перетворюється в лактат, тому концентрація його в крові і аланіну – попередника пірвіноградної кислоти зростає. Дефект пірватдегідрогеназного комплексу успадковується за автосомно-рецесивним типом.

Основними клінічними проявами дефекту пірватдегідрогеназного комплексу є переміжна атаксія і атрофія зорових нервів, а з біохімічних показників – значне підвищення вмісту пірвіноградної кислоти, лактату і аланіну в крові і сечі.

При цьому захворюванні дефіциту тіаміну і його фосфорних ефірів (ТТФ, ТДФ і ТМФ) не відмічається. Шляхом

призначення тіаміну хлориду у великих дозах (300-600 мг на добу) вдається поліпшити як обмін пірвіноградної кислоти, так і психомоторний розвиток хворих дітей. При цьому понижується вміст пірвату, лактату і аланіну в крові і сечі, наявний дефект пірватдегідрогеназного комплексу не усувається. Мабуть, як і при підгострій некротизуючій енцефаломієлопатії, так і тут під час лікування тіаміну хлоридом гальмується інактивація ферментів пірватдегідрогеназного комплексу.

Тіамінозалежна форма хвороби "сеча із запахом кленового сиропу" (лейциноз) – важке спадкове захворювання, генетично гетерогенне. Розрізняють класичну, переміжну і проміжну форми. Описана також так звана тіамінозалежна форма, при якій всі біохімічні порушення різко послаблюються під впливом препаратів тіаміну. Від інших ця форма захворювання відрізняється більш м'яким клінічним перебігом і меншою глибиною хімічних порушень.

При цьому захворюванні метаболічний дефект полягає в гальмуванні окислювального декарбоксілювання продуктів дезамінування валіну, ізолейцину і лейцину, тобто α -кетозовалеріанової, α -кетометилвалеріанової і α -кетозокапронової кислот. У зв'язку із цим, зростає їх вміст у крові й сечі. Вважають, що при цьому не порушується синтез і зв'язування відповідних коферментів. Мабуть, порушується синтез білків, які входять у структуру ферментних комплексів, що забезпечують окислювальне декарбоксілювання вказаних кетокислот.

Успадковується лейциноз за автосомно-рецесивним типом. Це захворювання проявляється вже в перші дні після народження дитини і нерідко закінчується летально в перші тижні життя. У новонароджених виникає блювання, регідність м'язів, клонічні і тонічні судоми, опістотонус, порушується дихання, розвивається ціаноз. Характерний запах сечі. Він нагадує "запах кленового сиропу". Смерть хворих зумовлюється прогресуючими дистрофічними змінами головного мозку. Описаний варіант тіамінозалежної форми лейцинозу у дорослої людини. Під впливом лікування

тіаміном у великих дозах (50-100 мг на добу) невдовзі нормалізується вміст амінокислот у крові, зменшуються неврологічні прояви, зникає характерний запах сечі. Застосування ТДФ, ліпоєвої кислоти, КоА, НАД, ФАД виявилось неефективним. Поліпшення стану хворих настає під впливом замінних переливань крові, перитонеального діалізу і дієти.

7.4. Спадкові піридоксиназалежні синдроми

Піридоксин у вигляді коферменту піридоксаль-5-фосфату входить до складу піридоксалевих ферментів, які беруть участь в обміні амінокислот і деяких інших азотистих сполук. Вони забезпечують реакції переамінування і декарбоксілювання амінокислот, утворення ω-амінолевулінової кислоти, синтез і розпад цистатіоніну, метаболізм кінуреніну і 3-окскінуреніну тощо. Схематично роль цих ферментів в обміні триптофану і сірковмісних амінокислот подана на рисунках 14-15.

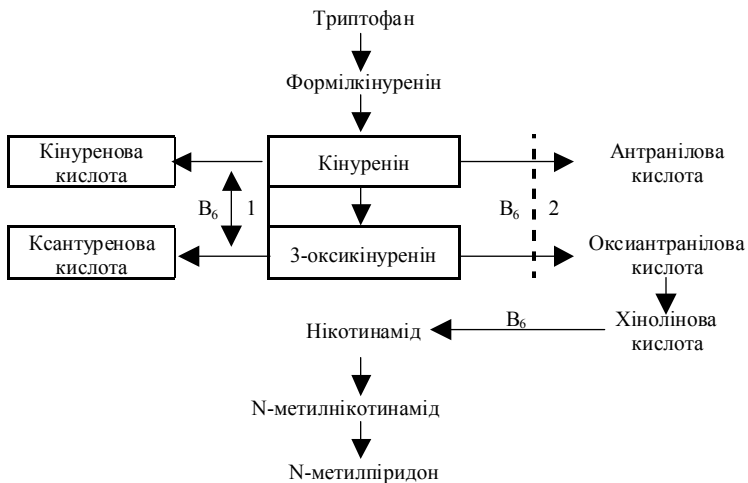


Рис. 14. Обмін триптофану і участь у ньому піридоксалевих ферментів: 1- трансаміназа кінуреніну, 2 – кінуреніназа.

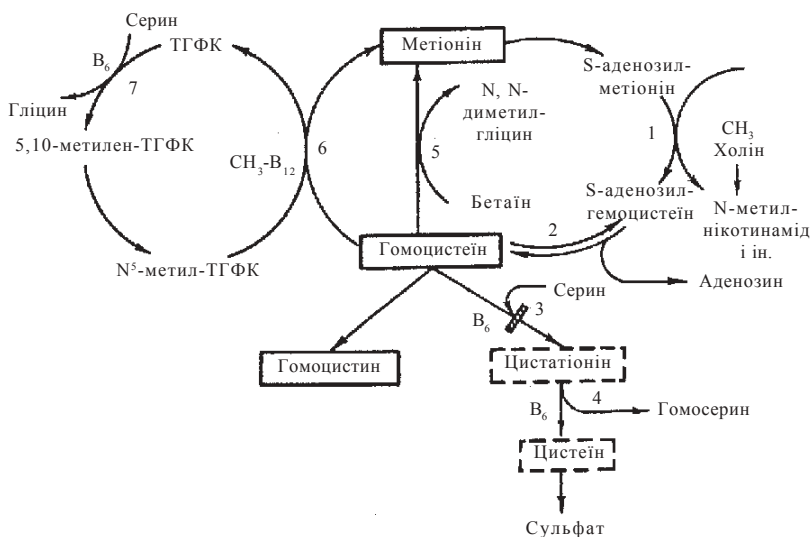


Рис. 15. Обмін сірковмісних амінокислот:

1 – реакція трансметилування за участю S-аденозилметіоніну; 2 – гідроліз S-аденозилгомоцистеїну; 3 – цистатіонінсинтаза; 4 – цистатіоназа; 5 – бетаїн-гомоцистеїнметилтрансфераза; 6 – N-метил-ТГФК-гомоцистеїнметил-трансфераза; 7 – серин-ТГФК-оксиметилтрансфераза. Заштрихованим прямокутником показано місце ферментативного блока при гомоцистинурії. У суцільні рамки поміщені речовини, які нагромаджуються через блок, а пунктирні – метаболіти, утворення яких порушено.

Ще не відомі спадкові дефекти, при яких повністю виключались би всі функції піридоксину в обміні речовин, наприклад, у зв'язку з неможливістю всмоктування його, перетворення в коферментну форму. Мабуть, такі дефекти несумісні з життям. Однак описано багато станів, так званих піридоксиназалежних синдромів, які характеризуються частковим або повним випаданням лише окремих функцій цього вітаміну в обміні речовин. Кожен такий синдром виникає на фоні нормальної забезпеченості організму піридоксином, має свою біохімічну і клінічну специфіку проявів.

Піридоксиназалежні синдроми – наслідок спадкових дефектів відповідних піридоксалевих ферментів. Серед них

розрізняють піридоксиназалежні і піридоксинорезистентні стани. У хворих з піридоксиназалежною формою захворювання дефект відповідного ферменту має неповний характер або проявляється в частковому зниженні спорідненості білкової частини його до піридоксаль-5-фосфату. У такому випадку біохімічні і клінічні прояви піддаються повній або частковій корекції піридоксином чи піридоксаль-5-фосфатом у великих дозах. У хворих з піридоксинорезистентною формою лікування піридоксином завжди неефективне. Це обумовлено тим, що у них генетичний дефект зумовлює утворення повністю неактивного ферменту.

Найбільш вивченими є наступні піридоксиназалежні спадкові синдроми: гомоцистинурія, цистатіонінурія, ксантурурія, піридоксальзалежний судомний синдром і сидероахрестична анемія.

Гомоцистинурія. Залежно від природи первинного ферментного дефекту розрізняють декілька форм цього захворювання. Одна з них зумовлена дефектом цистатіоніну-β-синтази – ферменту, який забезпечує утворення цистатіоніну шляхом конденсації гомоцистеїну і серину (рис. 15). У зв'язку з блоком цієї реакції гомоцистеїн накопичується в тканинах і крові. Зростає його екскреція з сечею переважно у вигляді гомоцистину. Вміст цистатіону в крові і сечі різко знижується, аж до нульових позначок. У сечі в значних кількостях визначаються аномальні продукти обміну сірковмісних амінокислот, змішані дисульфіди гомоцистеїну і цистеїну, S-аденозил-гомоцистеїну та ін. Дуже характерним для цього захворювання є збільшення вмісту метіоніну в організмі через підсилення процесу перетворення частини гомоцистеїну в цю амінокислоту. Після перорального чи внутрішньовенного навантаження метіоніном підвищений вміст його в крові залишається протягом 3 і більше діб, тоді як у здорових осіб – близько доби.

Клінічно захворювання виявляється в дитячому чи підлітковому віці. Уражається орган зору: підвищених кришталика, може розвинути катаракта, атрофія зорового нерва,

відшарування сітківки, міопатія тощо. У багатьох хворих розвивається генералізований остеопороз, кіфосколіоз, зростає ламкість кісток, дефекти зубів, "чаплінська" постановка ніг і ін. У деяких дітей уповільнюється психомоторний розвиток, виникають судомні напади. Досить шкідливими проявами гомоцистинурії є артеріальні і венозні тромбози.

Використання піридоксину у великих дозах для лікування хворих на гомоцистинурію, яка зумовлена недостатністю активності цистатіонін- β -синтази, сприяло виділенню двох форм цього захворювання: піридоксिनозалежної і піридоксинорезистентної. У хворих на піридоксिनозалежну форму приймання піридоксину у великих дозах (250-500 мг і більше на добу) призводить до нормалізації порушених біохімічних процесів: знижується або повністю зникає гомоцистин з крові і сечі, відновлюється нормальний рівень метіоніну в крові і ін. У них під впливом піридоксину активність цистатіонін- β -синтази зростає в середньому в 4 рази.

Призначення цього вітаміну хворим на піридоксинорезистентну форму гомоцистинурії (навіть в дозі 1000-1200 мг на добу тривалий час) не поліпшує стану і не нормалізує біохімічні процеси. При цьому виявити наявність активної цистатіонін- β -синтази в гомогенатах печінки не вдається.

Вважають, що при піридоксинорезистентній гомоцистинурії генетичний дефект проявляється в повній відсутності апоферменту цистатіонін- β -синтази або в такій зміні його структури, при якій він стає неактивним (В.Б. Спірічев, Ю.І. Барашнев, 1977).

Піридоксिनозалежна, як і піридоксинорезистентна форми гомоцистинурії успадковується як автосомно-рецесивна ознака. У гетерозиготних носіїв мутантного гена гомоцистинурії, не дивлячись на знижену активність цистатіонін- β -синтази (в середньому до 20-40 %), вміст метіоніну у крові знаходиться в межах норми, а гомоцистин крові і сечі не визначаються.

Основним методом лікування піридоксिनозалежної форми гомоцистинурії є призначення піридоксину гідрохлориду (25-

250 мг і більше на добу, тривало). Навіть без обмеження метіоніну в дієті таке лікування в багатьох випадках призводить до значного зниження рівня, або зникнення гомоцистину з крові і сечі, підвищення цистину, зменшення концентрації метіоніну в крові. Клінічне поліпшення залежить від строків початку лікування. Найбільш ефективне воно безпосередньо після народження дітей. Терапія ж у зрілому віці суттєво не відображається на інтелектуальному розвитку хворого, поліпшення зору, тим більше не усуває деформації скелета. Після припинення приймання піридоксину стан хворих погіршується.

Лікування хворих на піридоксинорезистентну форму гомоцистинурії полягає в зменшенні вмісту метіоніну в дієті до 20-40 мг на 1 кг маси тіла і призначення L-цистину (по 150 мг/кг на день).

У деяких хворих на гомоцистинурію резистентність до піридоксину зумовлена наявним дефіцитом фолієвої кислоти. У таких випадках ліквідація цього дефіциту досягається призначенням фолієвої кислоти, що створює умови для подальшого лікування піридоксином. Результати такого лікування поліпшуються під впливом ціанокобаламіну.

Цистатіоніурія. Це захворювання зумовлене недостатністю активності цистатіонази. Цистатіонін в організмі утворюється шляхом конденсації гомоцистеїну з серином. Під впливом цистатіонази, коферментом якої є піридоксаль-5-фосфат, настає розщеплення цистатіону на цистеїн і гомосерин (рис. 15). У зв'язку з цим, у здорових осіб цистатіонін у сечі не виявляється. При недостатності активності цистатіонази відбувається накопичення цистатіоніну в організмі, виникає цистатіоніурія – провідна біохімічна ознака цистатіонінурії. З крові цистатіонін виводиться вільно, тому цистатіонінемія ніколи не буває значною. Поряд із цим, дещо знижується вміст цистеїну в крові і зменшується екскреція неорганічного фосфору з сечею.

Вторинна цистатіоніурія відмічається при гепатиті, гепатомі, цирозі печінки, механічній жовтяниці, а також

при галактоземії, нейробластомах, тирозинозі, лейцинозі, гіпервітамінозі Д, дефіциті вітаміну В₆. Цистатіоніурія при цих захворюваннях легко усувається фізіологічними дозами піридоксину. На відміну від нього спадкова цистатіоніурія розвивається на фоні нормального забезпечення організму піридоксином і ліквідується лише після приймання цього препарату в великих дозах – по 25-400 мг і більше на добу.

Серед хворих на спадкову цистатіоніурію є особи, не чутливі до піридоксину, навіть до дуже великих його доз. Звідси виникла думка про існування двох форм хвороби – піридоксиназалежної (синдром Кнаппа) і піридоксинорезистентної (синдром Комровера). Вважають, що в основі першої лежить обумовлене генною мутацією таке порушення структури апоферменту цистатіонази, для якого характерне різке утруднення взаємодії з піридоксаль-5-фосфатом. У свою чергу, при піридоксальрезистентній формі, мабуть, синтез апоферменту взагалі не відбувається або синтезується білок аномальної структури, який не має каталітичної активності і антигенних властивостей цистатіонази.

Піридоксиназалежна і піридоксинорезистентна цистатіоніурія успадковується за автосомно-рецесивним типом. У гетерозиготних носіїв мутантного гена біохімічних порушень в обміні сірковмісних амінокислот не відмічається, але на відміну від здорових людей після навантаження метіоном (100 мг на 1 кг маси) зростає екскреція цистатіоніну з сечею, в середньому до 2 г на добу, і підвищується концентрація метіоніну в крові з 0,3-0,6 ммоль/л до 1,4 ммоль/л.

Необхідність у фармакотерапії хворих на цистатіоніурію поділяється не всіма дослідниками. При піридоксиназалежній формі захворювання, не дивлячись на високу толерантність до піридоксину, цей препарат у дозах 40-400 мг на добу може ліквідувати характерні біохімічні порушення. Зростає також активність цистатіонази. Клінічні ж прояви, які, ймовірно, є наслідком поєднання цистатіоніурії з іншими захворюваннями, залишаються без змін. При цьому захворюванні рекомендується також обмеження в дієті продуктів, багатих на метіонін.

Ксантуренурія (синдром Кнаппа-Комровера) – спадкова недостатність активності кінуренінази. Цей фермент бере участь в обміні триптофану, забезпечуючи перетворення продуктів обміну, зокрема кінуреніну і оксикінуреніну, відповідно в антранілову і оксиантранілову кислоти (рис. 14). Кофактором кінуренінази є піридоксаль-5-фосфат. При спадковій ксантуренурії використання його для синтезу кінуренінази утруднено, тому активність її знижується в 3-6 разів. У крові і тканинах накопичується кінуренін і оксикінуренін, з яких внаслідок дезамінування бокового ланцюга утворюється, відповідно, кінуренова і ксантуренова кислоти. В надмірних кількостях вони виділяються нирками. При цьому гальмується також перетворення триптофану в нікотинову кислоту у зв'язку з недостатністю утворення оксиантранілової кислоти (рис. 14).

Зниження активності кінуренінази відмічається також при дефіциті піридоксину, ранньому токсикозі вагітності, деяких захворюваннях печінки і ін. Призначення таким хворим піридоксину, навіть у невеликих дозах (2,5-15 мг/день), призводить до швидкого зникнення клінічних проявів дефіциту вітаміну В₆, нормалізації активності кінуренінази тощо.

При спадковій ксантуренурії біосинтез піридоксаль-5-фосфату не змінюється. Надлишкові кількості його, введені в гомогенати печінки хворих, сприяють нормалізації активності кінуренінази. Мабуть, пониження активності цього ферменту при ксантуренурії є наслідком порушення структури апоферменту, у зв'язку з чим утруднюється процес взаємодії його з піридоксаль-5-фосфатом. Не виключається і зменшення стабільності білкової частини кінуренінази в умовах низького вмісту кофактора в середовищах організму.

При піридоксинорезистентній формі захворювання активність кінуренінази не виявляється, майже повністю змінюється ендогенний синтез нікотинової кислоти із триптофану. Призначення піридоксину не призводить до віднов-

лення порушень біохімічних процесів обміну триптофану і поліпшенню стану хворих.

Клініка спадкової ксантуренурії дуже поліморфна. Для неї характерно поєднання психоневрологічних розладів з явищами алергії. У хворих порушується інтелект, відмічається схильність до істеричних реакцій, нападів психомоторного збудження, судомів тощо. Нерідко розвивається себорейний дерматит, фотодерматит, екзема, стоматит, глосит, хейлоз, бронхіальна астма. Значна ксантуренурія може траплятися і в практично здорових осіб.

Поліпшення, навіть повне зникнення клінічних і біохімічних порушень, досягається шляхом призначення хворим на синдром Кнаппа піридоксину у великих дозах, в середньому від 60 до 120 мг на добу. Більш ефективним засобом є піридоксаль-фосфат (від 3 мг до 30 мг на добу). Після відміни цих препаратів стан хворих починає погіршуватись.

Хворим на синдром Комровера доцільно застосовувати нікотинамід також у великих дозах (в середньому біля 50 мг на добу). Таке лікування не супроводжується нормалізацією обміну триптофану, але стан хворих поліпшується.

Піридоксинозалежний судомний синдром – спадкове захворювання, зумовлене дефектом ферменту глутаматдекарбоксилази, який забезпечує декарбоксилювання глутамінової кислоти і утворення γ -аміномасляної. Остання проявляє гальмівний вплив на нервову систему. У випадку спадкового дефекту глутаматдекарбоксилази синтез цієї кислоти утруднюється, що призводить до підвищення збудливості центральної нервової системи. Внаслідок цього у дітей виникає схильність до нападів клонічних і тонічних судом. На відміну від судом, зумовлених дефіцитом піридоксину, вони розвиваються на фоні нормального забезпечення організму цим вітаміном і не зникають під впливом протисудомних засобів, але швидко зникають після приймання піридоксину у великих дозах. Мабуть, при цій патології дефіцит полягає в різкому зниженні спорідненості апоферменту з піридоксаль-5-фосфатом.

Клінічні прояви піридоксиназалежного судомного синдрому виявляються в перші дні, навіть години, після народження дитини. Спостерігається прогресуюча рухова збудливість і підвищена чутливість до дотику і звуків, виникає ністагм, слинотеча, ціаноз, апное. Без лікування хворі, як правило, вмирають.

Ліквідувати судоми й інші прояви захворювання можливо тільки піридоксином, який призначається у великих дозах в середньому по 10-80 мг на добу. Після припинення регулярного приймання цього препарату виникає рецидив.

Спадкова сидероахрестична анемія. При цьому захворюванні встановлена недостатність активності δ -амінолевулінат-синтази, коферментом якої є піридоксаль-5-фосфат. Цей фермент забезпечує синтез δ -амінолевулінової кислоти з гліцину і сукциніл-КоА у мітохондріях. У подальшому вона використовується для синтезу порфіринів.

При спадковій недостатності каталітичної активності δ -амінолевулінатсинтази пригнічується синтез порфіринів, внаслідок чого розвивається стійка мікроцитарна гіпохромна анемія при високому вмісті заліза в крові. Залізо в значних кількостях накопичується в еритроцитах кісткового мозку, а у формі гемосидерину – в міокарді, нирках, селезінці, підшлунковій залозі, інших органах. Така анемія не піддається лікуванню препаратами заліза, кислоти фолієвої і ціанокобаламіном, але виліковується піридоксином. Гемотрансфузії проявляють лише тимчасовий ефект. Успадкування рецесивне, зчеплене з X-хромосомою.

Піридоксин призначається хворим у великих дозах, дорослим в середньому – по 300-800 мг на добу протягом 2-3 тижнів, звичайно в комбінації з вітаміном B_{12} (200 мкг/добу). Курс такого лікування призводить до розвитку ретикулоцитарного кризу і гематологічної ремісії. Закріплюється досягнутий ефект підтримуючою терапією, бажано піридоксаль-5-фосфатом.

7.5. Спадкові порушення обміну нікотинової кислоти

Нікотинова кислота у вигляді коферментів НАД і НАДФ входить до складу багатьох дегідрогеназ, які беруть участь в окисленні різноманітних чужорідних речовин, а також амінокислот, вуглеводів, ліпідів і ін. Ці коферменти є проміжними акцепторами електронів і водню.

Спадкові порушення обміну і функції нікотинової кислоти різноманітні, що пояснюється багатьма причинами. По-перше, НАД- і НАДФ-залежні ферменти здійснюють свою функцію у тісному зв'язку з іншими дегідрогеназами, наприклад, з ГбФД. Тому ензимопатії суттєво відбиваються на функції нікотинамідних дегідрогеназ, про що ще буде сказано. По-друге, обмін нікотинової кислоти тісно пов'язаний з обміном триптофану, з якого в організмі синтезується значна кількість нікотинаміду – вітаміну РР (рис. 14). Це призводить до того, що при спадкових порушеннях обміну триптофану виникає дефіцит вітаміну РР через різке гальмування його синтезу. Такі наслідки характерні для недостатності кінуренінази, триптофанпірролази та інших ферментів. По-третє, біосинтез нікотинової кислоти із триптофану порушується також при хворобі Хартнупа.

Хвороба Хартнупа – спадкове захворювання, обумовлене гальмуванням всмоктування триптофану в кишечнику, що в значній мірі обмежує ендogenous синтез нікотинової кислоти. Триптофан, що не всмоктується, під впливом мікроорганізмів розщеплюється з утворенням серину і індольних сполук (індикану, індол-3-оцтової кислоти). Ці сполуки проявляють токсичну дію на проксимальні ниркові каналці. У зв'язку з цим, підсилюється екскреція серину, гістидину, аспарагіну, глутаміну, лейцину, ізолейцину, тирозину, а також триптофану.

При навантаженні організму триптофаном втрата амінокислот з сечею зростає, але знижується екскреція кінерекіна і N-метилнікотинаміда. Виділення з сечею індикану, індо-

лоцтової і індолмолочної кислот, ацетглютаміну і індолілактоїлгліцину зростає.

Успадковується хвороба Хартнупа за автосомно-рецесивним типом. Клінічні прояви і перебіг її різноманітні. Частими ознаками (схожими на пелагру) є дерматити, періодичні напади мозочкової атаксії, психічні розлади, затримка розумового розвитку, гіпераміноацидурія і підвищена екскреція з сечею індольних сполук. Призначення антибіотиків широкого спектра дії або неоміцину призводить до різкого зменшення екскреції індольних речовин з організму і збільшення виведення триптофану з калом. Інші прояви, зокрема дерматити, не зникають.

Основним засобом фармакотерапії хвороби Хартнупа є кислота нікотинова або її амід (вітамін РР). Однак у зв'язку з досить вираженою толерантністю хворих до цих препаратів призначають їх у великих дозах (по 40-200 мг на добу). Під впливом нікотинової кислоти поліпшується загальний стан хворих і зникають симптоми захворювання. У період загострення вдаються до призначення інших вітамінів групи В, особливо піридоксину, який відіграє важливу роль в обміні триптофану. Призначення похідних гідразиду ізонікотинової кислоти протипоказано, бо вони є антагоністами нікотинової кислоти.

7.6. Спадкові порушення обміну фолієвої кислоти

Фолієва кислота входить до складу багатьох ферментів, які беруть участь в обміні серину, гліцину і гістидину, а також у біосинтезі метіоніну, пуринових і піримідинових речовин.

Описано декілька спадкових захворювань, для лікування яких фолієву кислоту призначають в дуже великих дозах.

При спадковому порушенні всмоктування фолатів у тонкому кишечнику виникає дефіцит фолієвої кислоти, який проявляється картиною фолатозалежної мегалобластичної анемії. У дітей вже в перші місяці життя відмічається блі-

дість шкіри, діарея, стоматит, глосит, затримка росту, макроцитарна мегалобластична анемія. Вміст фолатів у плазмі зменшується з 20-50 мкг/л по 2,5-4,7 мкг/л. Вважають, що у зв'язку з втратою специфічного механізму активного транспорту фолієвої кислоти в кишках призначення її в дозах, що відповідають фізіологічній потребі організму (100-200 мкг/день), не призводить до клінічного ефекту. Він досягається лише при введенні цієї кислоти внутрішньом'язово або всередину в дозах 10-40 мг/день. Мабуть, в таких умовах дефіцит її усувається за рахунок пасивної дифузії. Нирково-психічні розлади при цьому захворюванні можуть бути попереджені лише в тому випадку, коли пероральне приймання препарату комбінується з періодичними внутрішньом'язовими ін'єкціями. Мегалобластична анемія при спадковому порушенні всмоктування фолатів у тонких кишках не піддається терапії ціанокобаламіном.

7.7. Спадкові порушення обміну біотину

Пропіонатацидемія – захворювання, яке зумовлене спадковим дефектом пропіоніл-КоА-карбоксилази – біотинозалежного ферменту, який каталізує перетворення пропіоніл-КоА в метилмалоніл-КоА. При дефекті цього ферменту настає значне (в сотні разів) підвищення вмісту пропіонової кислоти в крові, а також утворення аномальних жирних кислот з непарним числом атомів вуглецю у зв'язку з тим, що надлишковий пропіонат-КоА включається в синтез жирних кислот, замість ацетил-КоА. В сечі хворих виникають такі довголанцюгові кетони, як бутанон, пентанон і гексанон.

Це захворювання виявляється вже в перші дні-тижні життя новонароджених дітей. Виникає блювання, гіпотонія, сонливість, коматозний стан, обезводнення організму. Періодичні напади кетоацидозу провокуються прийманням багатої на білок їжі, а також метіоніном, треоніном, лейцином, ізолейцином і валіном. Затримується психічний розвиток, відмічається схильність до судом тощо.

Для захворювання характерна також висока толерантність організму до біотину. Розрізняють біотинозалежну і біотинорезистентну форми захворювання. Приймання біотину в підвищених дозах (наприклад, по 5 мг 2 рази щоденно протягом 5 днів) призводить до нормалізації біохімічних показників і деякого поліпшення клінічного стану. Мабуть, у таких хворих різке зниження каталітичної активності пропіоніл-КоА-карбоксилази зумовлено утрудненням включення біотину в активний центр ферменту через дефект відповідної біотинлігази або зміною структури апоферменту, що утруднює взаємодію його з коферментом.

У хворих на біотинорезистентну форму пропіонатацидемії біотин не стимулює активність пропіоніл-КоА-карбоксилази і не поліпшує їх стан. Мабуть, у них відсутній апофермент пропіоніл-КоА-кокарбоксилази або різко порушена його структура з повною втратою каталітичної активності.

β -метилкротоноілгліцинурія – спадкове захворювання, яке зумовлене дефектом активності метилкротоноіл-КоА-карбоксилази. Цей фермент бере участь в обміні лейцину, забезпечуючи карбоксилювання β -метилглутатоніл-КоА (рис. 15). Він є біотинозалежним ферментом. Через дефіцит метил-кротоноіл-КоА-карбоксилази розвивається метаболічний кетоацидоз. У сечі хворих дітей виникають такі аномальні метаболіти β -метилкротоноіл-КоА, як β -оксиізовалеріанова кислота і β -метилкротоноілгліцин тощо. Сеча набуває запаху "котячої сечі". Виникає стійке блювання, тяжкий метаболічний ацидоз, часте дихання, різко зростає екскреція β -метилкротоноілгліцину.

Лікування β -метилкротоноілгліцинурії біотином у великих дозах (10 мг/день) призводить до швидкого поліпшення стану хворих і нормалізації біохімічних порушень.

Мабуть, при біотинозалежній формі захворювання недостатність у синтезі метилкротоноіл-КоА-карбоксилази зумовлена порушенням у взаємодії біотину з апоферментом. Допускається існування і біотинорезистентної форми β -метилкротоноілгліцинурії.

7.8. Спадкові порушення обміну і функції холекальциферолу

Поряд із змінами, які виникають через аліментарний дефіцит кальциферолу, трапляються генетично детерміновані порушення обміну і функції цього вітаміну. Такими захворюваннями є: спадковий гіпофосфатемічний вітамін Д-резистентний рахіт, глюкозамінофосфатдіабет і гіпофосфатазія. Для них характерні не тільки подібність клінічних проявів, але й у тій чи іншій мірі толерантність до препаратів, які містять натуральні вітаміни (ергокальферол і холекальциферол) або їх синтетичні аналоги.

Гіпофосфатемічний вітамін Д-резистентний рахіт (фосфатдіабет). При цьому захворюванні є генетично детермінований дефіцит реабсорбції неорганічних фосфатів у проксимальних ниркових канальцях, що призводить до розвитку гіпофосфатемії. Мабуть, порушується структура тих білків, які забезпечують активний транспорт фосфатів в епітеліальних клітинах ниркових канальців. При цьому вміст кальциферолу в крові і тканинах, утворення в печінці і нирках його активних метаболітів, тобто 25-гідрохолекальциферолу і 1,25-дигідрохолекальциферолу, як і інші ланки його обміну, не змінюються.

Провідним біохімічним проявом фосфатдіабету є гіпофосфатемія. У деяких хворих вона може залишатися єдиним симптомом захворювання. При клінічній картині фосфатдіабету подібний до вітаміну Д-дефіцитного рахіту. Однак, процеси остеοїдної гіперплазії, як і остеοмаляції, в найбільшій мірі виражені в кістках нижніх кінцівок. У деяких осіб активність лужної фосфатази може зростати в 2-4 рази.

У дорослих спадкова гіпофосфатемія може поєднуватися з остеοмаляцією. Клінічно вона проявляється болем у кістках, м'язах, зменшенням росту через здавлювання хребців. Рівень кальцію у крові не порушується, але наявний від'ємний кальцій-фосфорний баланс.

Розвиток фосфатдіабету визначається домінантним геном, зчепленим з Х-хромосомою. Гетерозиготні жінки

передають дефектну Х-хромосому половині своїх дітей незалежно від їх статі, тоді як гемозиготні чоловіки – тільки дітям жіночої статі. У чоловіків фосфат-діабет перебігає значно важче. У них гіпофосфатемія переважно поєднується з рахітом і остеомаліцією. У гетерозиготних жінок захворювання проявляється лише гіпофосфатемією. Тільки у гомозиготних за мутантним геном жінок, що трапляється дуже рідко, захворювання перебігає так само важко, як і у чоловіків.

При спадковому гіпофосфатемічному вітамін Д-резистентному рахіті відмічається різка толерантність до препаратів ергокальциферолу. Призначення їх в дозах, що відповідають фізіологічній потребі, або які використовуються для лікування рахіту, обумовленого дефіцитом вітаміну, не призводить ні до підвищення вмісту фосфатів у крові, ні до зменшення клінічних проявів рахіту чи остеомаліції. Тому для лікування фосфатдіабету необхідно призначати ергокальциферол у великих дозах (в середньому по 30000-100000 МО і більше на добу). Різниця в ефективності холекальциферолу і ергокальциферолу при цьому захворюванні не виявлено. Можна використовувати дигідротакістерол у дозах 0,5-1,5 мг на день.

У процесі лікування цими препаратами підвищується резорбція кальцію в кишках, поліпшується баланс кальцію і фосфору, зменшується активність лужної фосфатази, мабуть внаслідок інгібуючої дії великих доз вказаних препаратів. У зв'язку з цим, прояви рахіту і остеомаліції затишають. Однак екскреція фосфатів із сечею не зменшується. Тому рівень їх у крові залишається зниженим, а ріст хворих не нормалізується.

Якість лікування хворих фосфатдіабетом великими дозами ергокальциферолу чи дегідротакістеролу варіює від досить вираженого клінічного ефекту до майже повної його відсутності. Тому важливою умовою ефективного лікування слід вважати індивідуалізацію дозування цих препаратів, як і раціональне поєднання їх з іншими засобами, особливо з солями фосфорної кислоти.

Зі солей фосфорної кислоти для лікування хворих на фосфатдіабет найбільш доцільне застосування одно- і двозамінних Na- і K-фосфатів у молярному співвідношенні 1:4. Застосовуються вони досередини по 0,25-0,5 г 4-6 разів на день. При такому лікуванні в поєднанні з ергокальциферолом або дигідротакістеролом у великих дозах вдається підвищити рівень фосфатів у крові, усунути прояви рахіту або остеомалачії і нормалізувати ріст дітей. Ефективними є також такі активні метаболіти ергокальциферолу, як 25-гідрохолекальциферол і 1,25-дигідрохолекальциферол. Проте ці препарати не мають переваг перед холекальциферолом, ергокальциферолом і дигідротакістеролом.

Псевдодефіцитний вітамін Д-залежний рахіт. Первинним метаболітним дефектом цього спадкового захворювання, мабуть, є порушення утворення в нирках 1,25-дигідрохолекальциферолу – провідної активної форми ергокальциферолу. У тонкому кишечнику гальмується всмоктування кальцію і фосфору. Розвивається гіпокальціємія, яка призводить до вторинного гіперпаратиреозу і генералізованої гіпераміноацидурії. Вміст фосфатів у крові порушується в меншій мірі. Може знижуватись рівень неорганічних фосфатів за рахунок недостатнього надходження в організм і підвищеної екскреції з сечею. Екскреція кальцію зменшується. Відмічається постійне різке підвищення активності лужної фосфатази.

За клінічною і рентгенологічною картиною, а також біохімічними проявами це захворювання нагадує класичний рахіт, що розвивається через дефіцит кальциферолу. Звичайно виявляється протягом першого року життя, інколи – пізніше.

Це захворювання успадковується за автосомно-рецесивним типом. Визначальною активністю спадкового псевдодефіцитного вітамін Д-залежного рахіту є висока ефективність лікування великими дозами ергокальциферолу. Індивідуальна чутливість хворих до Д-вітамінних препаратів коливається в дуже великих межах. Тому лікування

ними починається з порівняно невеликих доз (5000-10000 МО), поступово підвищуючи їх інколи до 150000 МО/день. У процесі лікування зникають рентгенологічні, біохімічні і клінічні прояви захворювання, нормалізується ріст і розвиток дітей.

Глюкозамінофосфатдіабет (синдром Де Тоні-Дебре-Фанконі) Це спадкове захворювання, при якому порушена реабсорбція амінокислот, калію, фосфатів, бікарбонату і глюкози в звивистих ниркових канальцях. Відмічається гіперфосфатурія, глюкозурія і гіпераміноацидурія. Мабуть первинний дефект знаходиться в системі білків, які здійснюють активний транспорт цих речовин у ниркових канальцях.

У зв'язку зі значною втратою фосфатів з сечею і ацидозом розвивається рахіт або остеомаліяція, гіпофосфатемія. Активність лужної фосфатази зростає. На деяке поліпшення стану хворих, як і біохімічних показників, можна розраховувати лише при лікуванні препаратами ергокальциферолу у великих дозах (50000-400000 МО/день). Ефективність цих препаратів зростає при поєднанні їх з прийманням солей фосфорної кислоти і кальцію.

Гіпофосфатазія – спадкове захворювання, яке характеризується різким порушенням мінералізації кісток. Відмічається часткове зниження активності лужної фосфатази аж до повної відсутності її в рідких середовищах і тканинах організму. У плазмі і сечі підвищується вміст фосфоетаноламіну. Може розвинути гіперкальціємія і нефрокальциноз, можливо, у зв'язку з розвитком вторинного гіперпаратиреозу.

Порушення мінералізації кісткової тканини обумовлено, мабуть, дефіцитом активності лужної фосфатази або інших ферментів, які беруть участь у здійсненні впливу ергокальциферолу на процеси відкладання кальцію в кістках.

Важливою особливістю гіпофосфатазії є різка толерантність організму до ергокальциферолу. Призначення його навіть у дуже великих дозах не сприяє видужанню. При цьому легко розвивається гіпервітаміноз Д.

7.9. Спадкові захворювання, при яких проявляється толерантність до гормональних препаратів

До цієї генетичної патології відносяться, перш за все, псевдогіпаратиреоїдизм і толерантність до кортикотропіну.

Псевдогіпаратиреоїдизм – захворювання, при якому відмічається висока резистентність організму до паратгормону – основного гормону паращитоподібних залоз. Введення його хворим на псевдогіпаратиреоїдизм не призводить до виникнення фосфатурії внаслідок втрати нирковими каналцями здатності реагувати на ін'єкцію паратиреоїдину.

Механізм цієї патології залишається не зрозумілим. Функція паращитоподібних залоз залишається нормальною або навіть підвищується. Через затримку в організмі кальцію і фосфатів настає кальцифікація шкіри і підшкірної клітковини, виникають екзостози, вкорочення метатарзальних або метакарпальних кісток тощо. Хворі скаржаться на часті тонічні судоми кінцівок, звичайно, без втрати свідомості. Характерна надмірна вгодованість, короткі кінцівки, округлість лиця із збідненою мімікою, двостороння катаракта, підвищені сухожилкові рефлексії, позитивні симптоми Хвостека, Труссо. Мабуть, резистентність до паратгормону при псевдогіпаратиреозі є наслідком гіпокаліємії, яка виникає через підвищення відкладання кальцію і фосфору в кістках і шкірі при гіперфосфатемії.

Лікування хворих на псевдогіпаратиреоїдизм препаратами паращитоподібних залоз не ефективне, тоді як 1-гідрохолекальциферол або 1,25-дигідрокальциферол сприяють нормалізації вмісту кальцію в крові, зникненню судомних нападів і інших проявів хвороби.

Толерантність до кортикотропіну (АКТГ). Описано ряд сімей, серед членів яких відмічалась спадкова нечутливість кори надниркових залоз до кортикотропіну. У таких хворих утворення глікокортикостероїдів здійснюється в недостатній мірі при нормальному рівні синтезу альдостерону. У відпо-

відь на ін'єкцію кортикотропіну підвищення екскреції 17-оксикортикостероїдів або рівня глікокортикостероїдів не відмічається. При цьому секреція АКТГ в передній частині гіпофіза залишається підвищеною, інколи – в декілька разів.

Толерантність до кортикотропіну виникає вже в період новонародженості. Відмічається зригування, блювання, судоми. Типовим проявом захворювання вважають гіперпігментацію шкіри.

Лікують хворих глікокортикостероїдними препаратами тривалий час.

7.10. Інші генетичні порушення

Толерантність організму до відповідних лікарських засобів відмічається також при спадковій підвищеній активності сироваткової бутирилхолінестерази, недостатній активності гіпоксантин-фосфорибозилтрансферази, нефромегальному глікогенозі тощо.

При підвищеній активності сироваткової бутирилхолінестерази (варіант *Cinthisiana*) метаболізм дитиліну, як і інших ефірів холіну, різко прискорюється. При цьому варіанті активність вказаного ферменту в 3 рази вища, ніж у здорових осіб.

Фармакологічна дія деяких лікарських засобів зумовлюється не їх молекулярною формою, а відповідними метаболітами, які утворюються в організмі в процесі біотрансформації. Це, зокрема, відноситься до меркаптопурина і азатиоприну, які застосовуються в онкологічній і трансплантаційній практиці. Їх дія проявляється лише після того, коли вони в організмі перетворюються в свої метаболіти. Ці метаболічні процеси здійснюються під впливом гіпоксантин-фосфорибозилтрансферази. При спадковій недостатності цього ферменту фармакологічно активний меркаптопурин-рибонуклеотид не утворюється, тому терапевтична дія не проявляється. В популяції знаходиться

близько 0,3 % осіб з відсутністю активності цього ферменту, 11 % мають проміжну і 88 % – високу активність. Успадковується за автосомно-моногенним типом з кодомінуванням алелей низької активності.

При нефромегальному глікогенозі (глікогенозі 1 типу, хворобі Гірке) порушується процес відщеплення вільної глюкози від глюкозо-6-фосфату через недостатність або повну відсутність глюкозо-6-фосфатази. Через це відбувається накопичення глікогену в печінці і нирках, а глюкозо-6-фосфату – в еритроцитах. Виникає гіпоглікемія, особливо натще, але збільшується вміст ліпідів, холестерину і сечової кислоти в крові. При цьому енергетична потреба організму задовольняється за рахунок більш енергійного метаболізму жирів. Це призводить не тільки до гіперліпідемії, але й до жирової дистрофії печінки, нирок і ксантоматозу.

Захворювання успадковується за автосомно-рецесивним типом. При гомозиготності за мутантним геном воно проявляється безпосередньо після народження або у немовлят. У хворих зникає апетит, виникає блювання, гіпоглікемічні судоми, інколи тяжкий ацидоз, жовтяниця, уповільнюється ріст. Відмічається схильність до ожиріння, анемії, глюкозурії, аміноацидурії. У гетерозиготних осіб клінічні ознаки захворювання відсутні. У хворих на нефромегальний глікогеноз після ін'єкції адреналіну чи глюкагону гіперглікемія не розвивається. Це зумовлюється тим, що при недостатності глюкозо-6-фосфатази не відбувається відщеплення глюкози від глюкозо-6-фосфату, який утворюється при розпаді глікогену. Навантаження галактозою також не призводить до гіперглікемії. На цій фармакогенетичній особливості оснований використання адреналіну, глюкагону і галактози як тестів для діагностики нефромегального глікогенозу. Гіпоглікемія, що виникає при нефромегальному глікогенозі, попереджується шляхом частого приймання їжі і введенням глюкози не тільки вдень, але й вночі. Ацидоз попереджується натрію гідрокарбонатом.

8. Генетичні порушення, при яких зростає токсичність лікарських засобів

При багатьох спадкових захворюваннях можуть виникати атипові, переважно негативні, реакції організму на лікарські засоби. Атиповість таких реакцій проявляється в двох варіантах. По-перше, при збереженні характерної фармакодинаміки значно зростає токсичність, навіть при застосуванні їх у мінімальних терапевтичних дозах. По-друге, лікарські засоби можуть викликати загострення спадкового захворювання, яке до приймання їх мало латентний або в'ялий перебіг. Такий характер негативного ефекту медикаментозного засобу нами визначений як "провокуюча дія ліків".

У значній мірі зростає токсичність лікарських засобів при спадковій недостатності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФД), тобто при гемолітичній анемії з гемоглобінурією, фавізмі, хронічній (несфероцитарній) гемолітичній анемії, а також при спадковій недостатності глутатіонредуктази, нестабільних гемоглобінозах тощо (табл. 3).

8.1. Спадкова недостатність активності Г6ФД

Це спадкове захворювання, при якому приймання лікарських препаратів з високим окислювальним потенціалом спричиняє масивне руйнування еритроцитів (гемолітичні кризи) через суттєве зменшення вмісту в них відновленого глутатіону і дестабілізацію їх мембран. Відноситься до найбільш поширених ензимних аномалій людей. Носіями цього генетичного дефекту є понад 100 млн., можливо 200-300 млн. чоловік.

Г6ФД відіграє провідну роль в окислювально-відновних реакціях. Зокрема, вона забезпечує окислення глюкозо-6-фосфату в 6-фосфоглюконат. Атоми водню, які при цьому виділяються, відновлюють НАДФ у НАДФ \times H₂. Останній, як

донатор водню, забезпечує відновлення глутатіону, метгемоглобіну і багатьох інших речовин, зокрема лікарських препаратів і їх метаболітів. У зв'язку з цим, Г6ФД у комплексі з іншими ферментами (глутатіонредуктазою, метгемоглобінредуктазою, рядом тіолових ферментів) і глутатіоном забезпечує проникність мембран еритроцитів на нормальному рівні.

Г6ФД еритроцитів людини існує в тетрамерній, димерній і неактивній мономерній формах, молекулярна маса яких становить, відповідно, 205 000, 102 000 і 51 000. За результатами електронної мікроскопії, мономерна форма Г6ФД являє собою витягнутий паличкоподібний утвір, діаметр якого досягає 34-68А, димерна форма має V-подібну конфігурацію, а тетрамерна – тетраедричну. Тетрамерна форма ферменту може дисоціювати на дві димерні, а димерна – на дві мономерні субодиниці. На взаємоперетворення цих форм Г6ФД впливають рН, іонний склад внутрішнього середовища, вміст НАДФ у мікосомі, співвідношення в них НАДФ і НАДФ \times Н $_2$ і інші фактори.

Г6ФД характеризується великим поліморфізмом. До 1970 року вже було відомо близько 30 варіантів цього ферменту, до 1980 р. – більше 150. Через структурні зміни варіанти Г6ФД відрізняються один від одного за кінетичними властивостями, термостабільністю, каталітичною активністю. Нормальними варіантами Г6ФД еритроцитів вважають В $^+$, А $^+$, Medison, Baltimore (С $^+$) та Ibadan-Austin. Найчастіше трапляються перші два. Каталітична активність їх неоднакова: в осіб з варіантами В $^+$ і Medison вона найвища (100 %), з А $^+$ – 88-100 %, С $^+$ – 75 % і Ibadan-Austin – 72 %. Не дивлячись на це, чутливість здорових людей до лікарських засобів з високим окислювальним потенціалом, в загальному, однакова. Правда, встановлено, що у носіїв варіанта Ibadan-Austin частіше буває неспецифічна анемія.

Для фармакогенетики особливо важливими є ті варіанти Г6ФД, які трапляються частіше і характеризуються значною недостатністю каталітичних властивостей. Це, перш

за все, варіанти A⁻, B⁻, Canton, Uhicago, особливо A⁻ і B⁻. Варіант A⁻ (африканський) дуже поширений у населення районів, що прилягають до Сахари, а також серед негрів США (біля 10-11 %). Для нього характерна висока електрофоретична рухливість; каталітична активність знижена, особливо в старих еритроцитах. У крові вона досягає 8-20 % від норми. Серед деяких груп населення Африки цей варіант трапляється у кожного четвертого жителя. Варіант B⁻ (або середземноморський) виявляється серед жителів півдня Італії, Сардинії, греків і східних євреїв. Фермент має нормальну електрофоретичну рухливість, але дуже низьку каталітичну активність (в середньому 0-4 %).

Вважають, що локус, який контролює активність Г6ФД, знаходиться в X-хромосомі, в одній з кінцевих ділянок її, поряд з локусами, що безпосередньо визначають колір очей і гемофілію А. Цьому гену відповідає система численних алелів, які контролюють синтез різних форм Г6ФД. Зокрема, алель C^Bα контролює синтез варіанту В з нормальною активністю, алель C^Aα детермінує створення варіанту А з майже нормальною активністю (90 % активності варіанта В), алель C^A-α визначає продукцію варіанту А із значно зниженою активністю Г6ФД у негрів. Аналогічну роль у мешканців Середземномор'я відіграє алель C_a середземноморський.

Варіанти Г6ФД, які характеризуються різкою каталітичною недостатністю, трапляються не тільки серед населення Африки і Середземномор'я, але й Середнього Сходу, Індії і Південно-Східної Азії. За даними ВООЗ, більш ніж у 1 % людей недостатність активності Г6ФД виявляється серед чоловіків таких національностей, як араби (Єгипет, Кувейт, Ліван), індійці, індонезійці, китайці, курди, малазійці, новогвінейці, пакистанці, перси, румуни, сицилійці, таї, філіпінці і народів, предки яких проживали в Африці (американські негри, пуерториканці). В одній і тій самій групі населення можуть виникати різні варіанти Г6ФД, особливо у Греції, Таїланді, Філіпінах. На території колишнього СРСР дефіцит активності Г6ФД трапляється набагато частіше, ніж про

це думали раніше. Носійство патогенного гена описано в росіян, особливо азербайджанців, таджиків, грузинів тощо.

Ензимопатії Г6ФД найбільш розповсюджені в місцевостях, де раніше були спалахи малярії. На основі цього зробили висновок про можливу перевагу осіб-носіїв атипових варіантів Г6ФД у природному доборі. У літературі є багато повідомлень про можливу захисну роль таких варіантів Г6ФД при малярії, особливо в осіб, які хворіють на фавізм. Зокрема, встановлено, що у крові жінок, гетерозиготних за африканським типом недостатності активності Г6ФД, знаходиться два типи еритроцитів: нормальний і дефіцитний за Г6ФД. При захворюванні таких жінок на малярію в значно більшій мірі збудниками пошкоджуються нормальні, а не дефіцитні еритроцити. Летальний результат від малярії частіше буде в осіб, які не мають ензимопатії Г6ФД. У африканських дітей з цією ензимопатією тяжкі форми малярії трапляються рідше, ніж у дітей без цієї спадкової патології.

Особи, які мають атипові варіанти Г6ФД з низькою каталітичною активністю, відрізняються підвищеною чутливістю до лікарських препаратів з окислювальними властивостями. До них відносяться: протималярійні (хінін, плазмохін, примахін, хіноцид, хінгамін), сульфаніламіді (стрептоцид, норсульфазол, сульфазин, сульфадіазин, сульфадимезин, сульфацил, салазосульфопіридин, сульфатіазол), а також букарбан та інші протидіабетичні сульфаніламідні препарати, нітрофурани (фурацилін, фуразолідон, фуразолін, фурацин), ПАСК і похідні ГІНК (ізоніазид, тубазид, фтивазид), ряд антибіотиків і ненаркотичних знеболювальних засобів тощо. Може бути підвищена чутливість до вакцин і деяких рослинних продуктів: кінських бобів, вербени гібридної, горошку польового, папоротника чоловічого, буяхи, чорниці.

Такі засоби викликають гостру гемолітичну кризу у зв'язку з внутрішньосудинним гемолізом. Він виникає через значне підвищення проникності мембран еритроцитів, бо при

дії речовин-окислювачів зменшується вміст відновлених форм НАДФ і глутатіону. В такій ситуації втрачають свою активність тіолові ферменти, порушується їх стабільність, зменшується кількість АТФ в еритроцитах, змінюється калій-натрієвий градієнт.

Дефіцит АТФ спричиняє втрату клітиною K^+ , в еритроцити енергійно проникають Na^+ і вода, у зв'язку з чим втрачається іонна рівновага, набрякають еритроцити і настає гемоліз. Можливо, в цьому процесі має значення пошкодження мембран еритроцитів шляхом прямої взаємодії гемолітичних середників з їх елементами. При неповноцінності Г6ФД під впливом засобів-окислювачів руйнуються не всі еритроцити. Гинуть лише ті, які протягом свого існування використали фермент Г6ФД. При багатьох атипових варіантах Г6ФД молоді еритроцити, які багаті на цей фермент, не руйнуються. Загибель при недостатності Г6ФД лише еритроцитів, а не інших клітин, зумовлена тим, що вони не мають ядер. Тому в них не синтезуються білки, ферменти, не відновлюється їх втрата.

Недостатність активності Г6ФД характеризується чіткою залежністю від статі. У чоловіків речовини-окислювачі звичайно викликають тяжку форму гемолітичної кризи, нерідко з летальним кінцем, тоді як у жінок такі наслідки бувають нечасто. Це зумовлено тим, що генетична патологія локалізується в Х-хромосомі. Тому в крові чоловіків з недостатністю Г6ФД наявна єдина популяція еритроцитів з дефіцитом активності цього ферменту. У них можливий тільки гемізиготний варіант як за нормальним, так і за мутантним геном. У чоловіків з ензимопатією африканського типу активність Г6ФД не перевищує 5-20 % від норми.

На протигагу чоловікам, жінки можуть бути як гомозиготними, так і гетерозиготними. У гомозиготних жінок у крові також наявна єдина популяція еритроцитів з низькою активністю або повною відсутністю активності Г6ФД. У гетерозиготних жінок є дві популяції еритроцитів: одна нормальна, інша – з дефіцитом Г6ФД. Співвідношення між

ними коливається в досить широких межах: від 50:50 до 99:1 %. Якщо еритроцити лише з дефіцитом активності ферменту чутливі до речовин-окислювачів, то у більшості гетерозиготних жінок гемоліз, спричинений лікарськими препаратами, перебігає в легкій формі. Лише в однієї третини гетерозиготних жінок він може досягати більш-менш вираженого ступеня.

У чоловіків гемолітична криза, як правило, має тяжкий перебіг, як і у гомозиготних жінок. При африканському варіанті дефіциту активності Г6ФД молоді еритроцити, тим більше ретикулоцити, мають нормальну активність цього ферменту, тому вони достатньо захищені від речовин-окислювачів. Більш старі еритроцити, звичайно, бідні на фермент, тому вони легко руйнуються. У зв'язку з цим, якщо гемоліз і розвивається, то в значно слабшій формі, ніж в осіб із середземноморським варіантом.

При африканському варіанті ймовірність летального результату значно менша і лише декілька препаратів є потенційно небезпечними. У таких осіб гемоліз самообмежується, не дивлячись на те, що приймання таких лікарських засобів може продовжуватися.

Вважають, що африканська форма недостатності Г6ФД є наслідком такої мутації Х-хромосоми, яка призводить до порушення синтезу ферменту не в активному центрі молекули, а на другорядних ділянках його структури. Тому швидкість синтезу і активність Г6ФД не змінюються, але значно падає стабільність. На відміну від цього варіанту при середземноморській формі недостатності Г6ФД гемоліз не самообмежується. Тут руйнуються як молоді, так і старі еритроцити. З кожним прийманням небезпечного лікарського засобу лізується нова партія клітин. Випадки гемолізу проявляються у постійно прогресуючій тяжкій формі. Тому при цій формі ензимопатії наслідки будуть більш серйозними. Для неї характерно також значне зниження активності Г6ФД лейкоцитів і клітин інших органів, не дивлячись на те, що вони мають ядра. Вважають, що в даному випадку

мутація гена знаходиться у тій його частині, яка забезпечує синтез активного центру молекули ферменту.

Клінічними формами недостатності ГбФД є гостра медикаментозно спровокована гемолітична анемія з гемоглобінурією, фавізм, гемолітична хвороба новонароджених, спадкова хронічна (несфероцитарна) гемолітична анемія. Деякі з цих форм, зокрема фавізм і гостра медикаментозно спровокована гемолітична анемія з гемоглобінурією, мають латентний перебіг. Наявність цієї патології виявляється тільки після приймання відповідних лікарських препаратів, а при фавізмі – і після вживання кінських бобів, агрусу, червоної смородини, контакту з квітами або пилком цих рослин. Хронічна (несфероцитарна) гемолітична анемія має перебіг внутрішньоклітинної анемії з постійною гіпербілірубінемією. Це захворювання виникає в осіб, у яких понижена стабільність і каталітична активність ГбФД (табл. 19).

Таблиця 19

Варіанти недостатності ГбФД, при яких може виникнути хронічна (несфероцитарна) гемолітична анемія

Варіант	Трапляється в популяціях
Ohio	Італійській
Torrance	США
Bat-Yam	Іракських євреїв
Albuduergue	США, серед білого населення
Bangkok	Таї
Oklahoma	Населення Західної Європи
Duarte	США, серед білого населення
Hong Kong	Китайській
Chicago	Населення Західної Європи
Fripler	США, серед білого населення
Alhambra	Фінсько-шведській
Milwaukee	Пуерториканській, серед білого населення
Ramat, Gan	Іракських євреїв
Ashdod	Євреїв Північної Африки
Freiburg	Німецькій
Worcester	США, серед білого населення

Компенсація з віком не виникає. У новонароджених дітей дефіцит ГбФД проявляється у вигляді гемолітичної хвороби, не зв'язаної з резус- або груповою недостатністю крові. Захворювання перебігає без гемоглобінурії.

При всіх клінічних формах ензимопатії ГбФД приймання лікарських засобів, які мають окислювальні властивості, поєднане з небезпекою виникнення гемолітичної кризи через гемоліз. Така дія найбільш характерна для похідних хіноліну, сульфаніламідів, нітрофуранів, ненаркотичних анальгетиків, протитуберкульозних засобів, деяких антибіотиків тощо.

Гемолітична дія медикаментозних і інших чужорідних засобів може спостерігатися як при прийманні всередину однократно, особливо повторно, так і при попаданні їх на шкіру, а тим більше при вдиханні парів (наприклад, нафталіну).

Гемолітична криза в осіб з дефіцитом ГбФД, зокрема при гострій медикаментозно-спровокованій анемії, звичайно, починається на 2-3-й день після приймання терапевтичної дози хініну, примахіну або будь-якого іншого з вказаних препаратів. Виникають сильний головний біль, біль у животі, попереку і в інших частинах тіла, загальна слабкість, в'ялість, задишка, підвищується температура тіла, часто невгамовне блювання, колаптоїдний, навіть коматозний стан, анурія з уремічними явищами. У хворих шкіра набуває оливково-жовтого кольору (жовтяниця), виникає метгемоглобінемія. Вміст гемоглобіну в сироватці крові може досягнути 200-300 мг %, а білірубіну – 10-15 мг %, звичайно за рахунок його некон'югованої форми. Сеча набуває кольору чорного пива або міцного розчину калію перманганату через наявність в ній гемоглобіну і продуктів його розпаду: гемосидерину і уробіліну. При значному гемолізі може визначатися масивна гемоглобінемія і виражена анемія, які інколи призводять до шоку і ниркової недостатності. Кількість еритроцитів зменшується до $1-2 \times 10^6$ мм³.

У немовлят гемоліз через недостатність ГбФД зростає при наявності дефіциту активності глутатіонредуктази, яка

виникає, ймовірно, у зв'язку з дефіцитом рибофлавіну в материнському молоці. Аналогічне значення може мати і недостатність глутатіонпероксидази.

Стадія гострої гемолітичної кризи продовжується протягом тижня, змінюючись на період видужання. Поступово зростає вміст гемоглобіну в крові, зменшується ретикулоцитоз, особливо на 8-10-й дні.

Перелом у стані хворих пояснюється не змінами в метаболізмі ліків, а порушеннями в складі еритроцитів. Провідне значення має поновлення крові молодими клітинами з порівняно високою, навіть нормальною активністю ГбФД, зокрема при африканському варіанті, що є основою для нейтралізації окислювальної та осмотичної дії ліків і їх метаболітів.

Повторна гемолітична криза, спровокована лікарськими засобами, може виникнути лише через 4-6 тижнів, тобто тоді, коли в крові кількість "постарілих" еритроцитів стає значною.

Прояви фавізму виникають через декілька годин, частіше через добу, рідше – через декілька днів після вживання кінських бобів. При вдиханні квіткового пилку цієї рослини симптоми захворювання виникають ще раніше. Приймання хворими ліків-окислювачів викликає ознаки фавізму також через декілька днів, рідше – годин. У немовлят ці симптоми можуть виникнути після споживання кінських бобів їх матерями.

У хворих на фавізм після вживання кінських бобів або ліків розвивається загальна слабкість, озноб, підвищується температура тіла, виникає головний біль, біль у попереку, сонливість. Характерні біль у животі, анорексія, нудота, блювання, може розвинутися анурія з уремією. Збільшується селезінка, падає рівень гемоглобіну в крові, виникає ретикулоцитоз і з'являються тільця Гейнца. На другому тижні стан хворих покращується. Картина крові нормалізується в кінці 3-4 тижня.

У гетерозиготних дівчаток за ГбФД з невисоким вмістом ензимопенічних еритроцитів гемолітична криза клінічними

симптомами не проявляється або вони мінімальні. У новонароджених дітей з недостатністю ГбФД гемоліз провокує гіпоглікемія, похідні нафтохінону, а також препарати деяких рослин. Клінічно ця форма захворювання не відрізняється від гемолітичної хвороби, зумовленої несумісністю крові за резус-фактором або за системою АВО. Основними проявами є анемія і жовтяниця, яка нерідко може ускладнитися ядерною жовтяницею. "Пізня" жовтяниця може виникнути при використанні вказаних медикаментів, а також пелюшок, оброблених нафталіном.

Нерідко спадкова хронічна (несфероцитарна) гемолітична анемія є продовженням гемолітичної хвороби новонароджених. У решти випадків вона діагностується пізніше, через декілька місяців, навіть років. Характеризується досить низькою активністю ГбФД, перебігає вона за типом внутрішньоклітинної анемії з постійною гіпербілірубінемією. У жовчних шляхах і жовчному міхурі хворих часто виявляються білірубінові камені. Як наслідок внутрішньосудинної аглютинації еритроцитів і гемолізу в нижніх кінцівках можуть виникати хронічні виразки гомілок.

Вираженість гемолітичної дії ліків залежить як від їх гемолітичного потенціалу і дози, так і від ступеня дефіциту активності ГбФД, статі, наявності супровідних захворювань. Зокрема, примахін викликає внутрішньосудинний гемоліз у дозі 30 мг, метиленовий синій – 390 мг, кислота ацетилсалицилова – 4-5 г на добу. При африканському варіанті дефіциту ГбФД примахін в дозі менше 15 мг на день викликає слабкий гемоліз без ознак анемії, 15 мг – помірний гемоліз і легку анемію. З підвищенням дози до 30 мг гемоліз стає вираженим, а анемія – гострою, до 45 мг гемолітична анемія буде життєвонебезпечною.

Гемолітичний потенціал ліків зростає при функціональній недостатності печінки і нирок, діабетичному ацидозі, вакцинації, інтоксикаціях, інфекції тощо. Можливо, при інфекційній лихоманці активність мікросомних ферментів печінки й інших органів зростає, а інтенсивність метаболізму ліків

прискорюється. За цих обставин в організмі збільшується кількість метаболітів з окислювальними властивостями, що сприяє гемолізу. При захворюваннях печінки і нирок гемолітичний потенціал у порівняно безпечних речовин може сильно зрости.

Провідне значення у виникненні від'ємної дії ліків-окислювачів в осіб з дефіцитом ГбФД має ступінь недостатності каталітичної активності і стабільності цього ферменту. Однак при різних варіантах ензимопатії ГбФД клінічна картина негативних наслідків має свої особливості, інколи значні. Зокрема, при легкій формі дефіциту ГбФД африканського типу приймання, наприклад, примахіну щоденно по 30 мг може не призводити до появи зовнішніх ознак, за виключенням потемніння сечі. У тяжчих випадках відмічається слабкість, біль у животі і попереку, жовтяничність тощо. Проте в осіб з середземноморським типом недостатності ГбФД приймання медикаментів з окислювальним характером дії спричиняє важку гемолітичну кризу.

Провідною попередньою умовою досягнення надійної профілактики цього важкого ускладнення фармакотерапії є наявність інформації про частоту розповсюдження дефіциту активності ГбФД в популяції. У зв'язку з цим велике значення має масове обстеження населення щодо виявлення таких осіб. Рекомендується також обстеження всіх стаціонарних хворих, яких госпіталізують з популяцій з високим ступенем ризику.

Профілактика полягає в неприпустимості призначення і приймання ліків з окислювальними властивостями особам, у яких наявний дефіцит активності ГбФД. Їх слід попередити про необхідність виконання такої вимоги, як відмовлення від лікування препаратами з гемолітичними властивостями. При середземноморському варіанті дефіциту ГбФД необхідно виключити з харчового раціону кінські боби, агрус, червону смородину і контакт з квітами цих рослин.

Різним пробандам, а також всім особам, у яких при популяційних дослідженнях виявлений дефіцит ГбФД,

необхідно мати пам'ятку-список протипоказаних лікарських засобів. Протипоказані будь-які щеплення. Слід уникати вірусних захворювань і малярії, виключати перебування в малярійній місцевості. Особам з дефіцитом активності Г6ФД необхідно пояснити, що деякі з їх дітей також можуть мати аналогічний дефіцит. Зокрема, при недостатності Г6ФД в еритроцитах у батька і нормальній активності ферменту у матері в їх дочок звичайно буде низька активність Г6ФД, тоді як всі сини будуть здорові. В тому випадку, коли батько здоровий, а в матері є недостатність цього ферменту, аналогічна патологія буде у половини синів і дочок.

Профілактика ядерної жовтяниці у плодів вагітних жінок з дефіцитом активності Г6ФД полягає у невживанні будь-яких лікарських засобів у другій половині вагітності і в призначенні їх новонародженим.

При вирішенні питання про застосування того чи іншого потенційно гемолітичного засобу слід враховувати тип недостатності Г6ФД, стать хворого, тяжкість основного захворювання, необхідність у використанні цього засобу, наявність у нього замінників. Так, левоміцетин можна без застереження призначати при черевному тифі хворим з недостатністю Г6ФД типу Кантон. Однак цей антибіотик ні в якому разі не можна приймати хворим чоловічої статі з недостатністю Г6ФД середземноморського типу, бо в них виникне тяжкий гемоліз. Тут відмічається синергізм між недостатністю Г6ФД і черевнотифозною інфекцією. У таких хворих левоміцетин доцільно замінити ампіциліном.

Особливу обережність слід проявляти при лікуванні хворих на такі хвороби, як печінкова і ниркова недостатність, діабетичний ацидоз, бо при цих захворюваннях гемолітичний потенціал ліків з окислювальними властивостями зростає.

При легкому гемолізі, який виник у зв'язку з прийманням ліків-окислювачів, лікування зайве. Але подальше застосування таких засобів неприпустиме. У випадку тяжкого гемолізу, особливо при наявності гемоглобінурії, необхідно припинити приймання будь-яких ліків, підтримувати суворий

баланс рідини, обмежити приймання рідини при олігурії, особливо при анурії. Вкрай необхідні заходи боротьби з гострою нирковою недостатністю, включаючи гемодіаліз, перитонеальний діаліз, при зниженні гематокриту показано переливання крові або еритроцитної маси.

Лікування в гострий період гемолітичної кризи має на меті усунути найбільш небезпечні прояви: колапс, анурію, блювання. Коли під час гемолітичної кризи відсутня анурія, слід провести повторне переливання одногрупної резус-сумісної крові або еритроцитної маси по 150-250 мл, а в особливо тяжких випадках – по 300-500 мл, в загальній кількості до 1-1,5 л, максимум до 2-3 л на добу. У цій стадії захворювання необхідно щоденно вводити у вену по 1-2 л високомолекулярних (протишокових) плазмозамінників. З інших протишокових препаратів застосовують морфіну гідрохлорид, омнопон, а також адреналіну гідрохлорид, кофеїну-бензоат натрію, при наявності задишки – кисень, у вену – розчини глюкози (по 50-100 мл 40 % розчину, по 500-1000 мл 5 % розчину протягом дня), всередину – багато лужного пиття. З метою ущільнення мембран еритроцитів застосовують глікокортикостероїди (ін'єкції гідрокортизону по 0,1-0,2 г, всередину преднізолон по 25-50 мг на добу). Ці засоби стимулюють також еритропоез і тромбоцитопоез. Рекомендується тепло на ділянку нирок – зігрівальні компреси або діатермію.

З метою профілактики ураження нирок у вену слід вводити 5 % розчин свіжовиготовленого натрію гідрокарбонату. Для прискорення виведення з крові білірубіну застосовують осмотичні діуретичні засоби, особливо сечовину (у вену 30 % розчин, свіжовиготовлений на 10 % розчині глюкози з розрахунку 1 г на 1 кг маси).

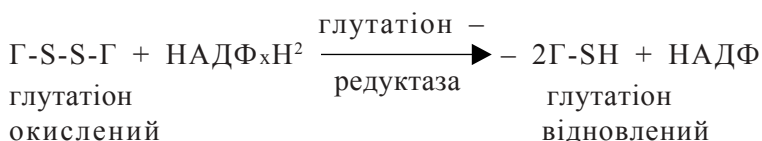
При особливо тяжких випадках гемолітичної кризи, яка супроводжується анурією і нирковою недостатністю, гемотрансфузію проводити не можна. Якщо консервативне лікування залишається безрезультатним, то необхідно проводити гемодіаліз. У новонароджених з виявленим дефіцитом

активності Г6ФД і жовтяницею при білірубінемії вище 18 мг % проводяться замінні переливання крові.

Після гострого періоду захворювання лікування повинно бути направлено на відновлення загального стану хворих і нормалізацію кровотворення (вітаміни, особливо ціанокобаламін, препарати заліза тощо).

8.2. Спадкова недостатність активності глутатіонредуктази еритроцитів

Глутатіонредуктаза, подібно і поряд з Г6ФД, відіграє важливу роль у захисті еритроцитів від окислювальної дії ендогенних і численних екзогенних речовин, зокрема лікарських. Вона захищає від окислення ферменти, глобін і білки строми еритроцитів, які мають сульфгідрильні групи, забезпечуючи відновлення глутатіону, метгемоглобіну й дигідроаскорбінової кислоти.



Разом з Г6ФД і каталазою, глутатіонредуктаза забезпечує нормальну проникність мембран, цілісність еритроцитів. Крім еритроцитів, вона знаходиться в лейкоцитах, тромбоцитах, клітинних елементах багатьох органів: печінці, селезінці, міокарді, нирках, мозку, скелетних м'язях.

Глутатіонредуктаза складається з двох фракцій: повільно мігруючої і швидко мігруючої. Однак їх каталітична активність, як і співвідношення, – однакові. Тому при відсутності однієї з них активність ферменту залишається високою (40-60 % від нормальної). Індукторами глутатіонредуктази є рибофлавін і нікотинова кислота. Активність її значно зменшується під впливом гепарину.

Глутатіонредуктаза відрізняється надмірною стабільністю. На відміну від Г6ФД, з віком еритроцитів активність її не змінюється. Лише у новонароджених дітей інколи трапляється тимчасова недостатність. Не виявлено ні расових, ні статевих відмінностей в активності. Лише при деяких захворюваннях вона може порушуватися. Зокрема, активність її збільшується в тканинах злоякісних новоутворів, при цукровому діабеті, уремії, подагрі, гепатитах, гіперхромній анемії, ензимопатії Г6ФД, гострій порфірії, але зменшується при таласемії, отруєнні грибами, у хворих, які перенесли холецистектомію тощо.

Спадкова недостатність активності глутатіонредуктази трапляється рідко, переважно в Європі. Ензимопатія цього ферменту лише в половині випадків має безсимптомний перебіг. У решти відмічається гемоліз. Він може виникати спонтанно, тобто без впливу на організм окислювальних факторів. Це зумовлено значним зменшенням вмісту відновленого глутатіону в еритроцитах і тромбоцитах. Настає денатурація і випадання гемоглобіну у вигляді тілець Гейнца, а також порушення проникності мембран еритроцитів, що призводить до їх руйнування. Розвивається тромбо- і панцитопенія. Ці процеси зростають під впливом речовин з окислювальними властивостями. При ензимопатії глутатіонредуктази гемолітичну кризу спричиняють ті ж лікарські засоби, що й при ензимопатії Г6ФД.

Слід враховувати, що при недостатній активності глутатіонредуктази гемоліз, спровокований медикаментозними засобами і отрутами, не самообмежується. Тому при появі ознак гемолітичної кризи наступне приймання ліків, які зумовили її, – неприпустиме. Доцільно призначити таким хворим кортикостероїди і анаболічні препарати. Вони, стабілізуючи мембрани еритроцитів, попереджують подальший гемоліз. Крім того, слід призначати індуктори глутатіонредуктази: нікотинову кислоту і рибофлавін.

8.3. Спадковий дефект у синтезі глутатіону

Глутатіонредуктаза свою фізіологічну роль у захисті еритроцитів здійснює через відновлений глутатіон. Рівень його в еритроцитах залежить, з одного боку, від швидкості синтезу, з іншого, – від інтенсивності розпаду, а також від активності глутатіонредуктази, яка відновлює окислений глутатіон. Синтезується він із l-глутамату і l-цистеїну під впливом L-глутамілцистеїнсинтетази при наявності АТФ. Спочатку утворюється глутамілцистеїн, потім під впливом глутатіонсинтетази при наявності АТФ – глутатіон з глутамілцистеїну і гліцину.

Із ферментів, які беруть участь у синтезі глутатіону, спадкова недостатність описана для глутамілцистеїнсинтетази і глутатіонсинтетази. При цьому рівень глутатіону в еритроцитах може не перевищувати 5 % від нормального.

Особи із спадковим дефектом у синтезі глутатіону відзначаються дуже високою чутливістю до середників-окислювачів. Виникаюча під їх дією гемолітична криза має досить тяжкий перебіг. Відміна ліків, які викликають її, звичайно, не призводить до поліпшення стану хворих. Він прогресивно погіршується, аж до смерті. Тому при спадковому дефекті в синтезі глутатіону дуже важливе значення має профілактика. Вона полягає в недопущенні використання з лікувальною метою препаратів з окислювальною дією.

8.4. Нестабільні форми гемоглобіну (гемоглобінози)

У людей виявлено декілька сотень варіантів атипового гемоглобіну. Найбільш поширеною аномалією його є невідповідність, порівняно з нормальними варіантами за однією амінокислотою в парі поліпептидних ланцюгів. Менш поширеними є заміщення більшої кількості амінокислот. Місце і природа структурної аномалії визначають характер

порушень фізико-хімічних і фізіологічних властивостей гемоглобіну. Нерідко заміщення однієї амінокислоти іншою не супроводжується значними порушеннями властивостей гемоглобіну. Однак трапляються такі атипові його варіанти, при яких значною мірою змінюються як фізико-хімічні, так і біологічні властивості. Може порушуватись стабільність гемоглобіну, що призводить до його преципітації, подальшого пошкодження мембрани еритроцитів і виникнення хронічної гемолітичної анемії.

Серед аномальних варіантів гемоглобіну існують так звані нестабільні варіанти, кількість яких перевищує 50. Для деяких з них характерно дуже високе споріднення до кисню і схильність до легкого утворення метгемоглобіну. Під впливом речовин-окислювачів, особливо сульфаніламідних препаратів, легко настає денатурація гемоглобіну з утворенням тілець Гейнца. Тривалість життя еритроцитів, які містять нестабільні гемоглобіни, нерідко скорочена.

В осіб, еритроцити яких мають нестабільні гемоглобіни, легко настає гемоліз під впливом лікарських засобів з окислювальними властивостями. При такій патології порушень з боку каталітичної активності ферментів еритроцитів може не бути. Активність деяких з них може навіть зростати, зокрема ГбФД при гемоглобінопатії Zurich у зв'язку з наявністю в крові значної кількості ретикулоцитів. Гемоглобін легко преципітується і розпадається як під впливом лікарських засобів, так і інших факторів зовнішнього середовища (температури тощо).

Нестабільність гемоглобінів зумовлена наявністю змін у структурі поліпептидних ланцюгів. У гемоглобіні Zurich, наприклад, у 63 позиції β -ланцюга, тобто в місці приєднання гема, замість гістидину наявний аргинін. В α -ланцюзі Hb Torino замість фенілаланіну є валін.

Період напівіснування еритроцитів з Hb Zurich не перевищує 11-13 діб проти 30 діб у нормі. Під час гемолітичної кризи, спровокованої засобами-окислювачами, наприклад, сульфаніламидами чи примахіном, цей період скорочується

до 1,5 доби. Близько 9-12 діб становить він для еритроцитів осіб з гемоглобінопатією, перелитих здоровим особам, водночас аналогічний показник еритроцитів здорових осіб, перелитих реципієнтам з гемоглобінопатією Zurich, виявляється нормальним.

За електрофоретичною рухливістю Нв Zurich займає проміжне місце між Нв А і Нв F, з одного боку, і Нв S, – з іншого. Характерна також наявність у еритроцитах включень типу тілець Гейнца. На відміну від ензімопеній (ГбФД, глутатіонредуктази), вони виявляються в препаратах крові, які фарбуються звичайними методами (за Романовським, діамант-крезоловим синім). У період гемолізу ці тільця виявляються практично в усіх еритроцитах і в ретикулоцитах, тоді як при недостатності ГбФД – лише в "дорослій" популяції еритроцитів.

8.5. Схильність до злоякісної гіпертермії

Це генетична аномалія скелетних м'язів при якій під впливом деяких лікарських засобів порушується фіксація Ca^{2+} на актоміозині і загальний кислотно-основний стан. Злоякісна гіпертермія являє собою досить важке, часто смертельне, ускладнення наркозу, особливо у дітей і підлітків. Виникає тільки в осіб із спадковою схильністю до злоякісної гіпертермії під впливом фторотану, метоксифлурану, ефіру для наркозу і ін., а також ін'єкцій дитиліну і декаметонію. При застосуванні цих міорелаксантів і наркозних засобів замість розслаблення скелетних м'язів розвивається їх ригідність. Початкові ознаки захворювання, його клінічна картина й наслідки дуже варіабельні. Нерідко вже перший контакт такої людини з цими лікарськими засобами призводить до летального результату. В інших осіб такі наслідки розвиваються під час другого чи третього введення препарату. Мабуть, це залежить від властивостей препаратів. Вважають, що ті інгаляційні наркозні засоби,

які здатні в найбільшій мірі потенціювати кофеїнову контрактуру скелетних м'язів, є самими активними тригерами злоякісної гіпертермії. Це, перш за все, хлороформ, фторотан і метоксифлуран, в меншій мірі – циклопропан, ефір для наркозу і закис азоту.

Характерними ранніми проявами злоякісної гіпертермії є відсутність розслаблення м'язів щелеп після ін'єкції розчинів дитиліну, тахікардія, задишка, ціаноз, нерідко серцева аритмія. Виникає гіпоксія навіть у випадку вдихання кисню у зв'язку із значним підвищенням споживання його скелетними м'язами. Розвивається гіперкапнія та ацидоз, підвищується вміст глюкози, лактату, фосфатів і калію в крові. Рівень кальцію спочатку зростає, потім спадає. У крові появляється міоглобін і ферменти м'язів, зокрема креатинкіназа. Швидко зникають запаси глікогену в м'язах, різко зростає утворення енергії через посилення гліколізу. Стрімко підвищується температура тіла до 43°C і більше (у середньому на 2°C за годину). Паралельно з цим розвивається ригідність: тіло хворого ципеніє, нерідко переходячи в трупне залякання. Смерть настає майже в 2/3 випадків, звичайно, в результаті серцевої слабкості і недостатності нирок через міоглобінемію. Під час розтину виявляють численні крововиливи в серце, набряк легень і печінки, гіперемію нирок і селезінки. Гістологічні дослідження вказують на гострі дисемінуючі вогнища некрозу і некробіозу в міокарді і скелетних м'язах.

Вперше на генетичний характер схильності до злоякісної гіпертермії вказали Denbrough і співавтори (1962). Вони описали родину, серед 38 членів якої у 10 осіб, які були піддані дії наркотичних засобів, розвинулась злоякісна гіпертермія з прогресуючою м'язовою ригідністю. Це ускладнення під час наркозу трапляється з частотою 1:20 тис. Частіше хворіють діти (1:5-7 тис), рідше – дорослі (1:14000-75000). Ступінь м'язової ригідності у хворих неоднакова, що вказує на генетичну гетерогенність дефекту. Допускається автосомно-моногенне успадкування при домінуванні дефектного алеля.

Вважають, що синдром злякисної гіпертермії виникає звичайно у членів тих родин, в яких за рецесивним чи домінантним типом передається спадкова міопатія, перебіг якої може залишатися безсимптомним. В окремих осіб, як і їх близьких родичів, вона може проявитися у вигляді аномалії окорухових м'язів (наприклад, опущення верхньої повіки), м'язової дистрофії плечового пояса і нижніх кінцівок, спонтанного скорочення окремих м'язів з наступною утрудненою релаксацією. Нерідко параклінічним проявом схильності до злякисної гіпертермії є підвищення активності сироваткової креатинкінази, що вказує на порушене функціонування мембран скелетних м'язів. Проте це виявляється не у всіх осіб. У родинах, схильних до злякисної гіпертермії, часто відмічаються сколіози, кифози, звичні вивихи колінних чашечок, плечових і кульшових суглобів, клишоногість, високе піднебіння, деформація носа і ін. В анамнезі таких людей нерідко бувають переломи кісток, рентгенологічно виявляється, що довгі кістки дещо тонші, ніж у здорових осіб, частіше виникає карієс через потоншення емалі. У кістках вміст кальцію понижений, особливо у чоловіків у віці до 16 і після 60 років. Часто виявляються грижі, особливо пахові, зниження резистентності еритроцитів, інколи – психічна загальмованість, гіпотиреоз, крипторхізм тощо.

Суть і локалізація генетичного дефекту все ще залишаються недостатньо зрозумілими. Наявні дані, переважно непрямі, дають право на припущення, що первинне порушення знаходиться в саркоплазматичному ретикулумі скелетної мускулатури. Зокрема, відомо, що накладання джгута на кінцівку, яка виключає попадання наркозних засобів, попереджує виникнення ригідності м'язів цієї кінцівки. Кураре не знімає ригідність м'язів, що розвинулась.

Крім того, певним доказом генетичного генезу цього дефекту можуть слугувати й деякі фармакологічні тести. Так, в осіб після перенесеної злякисної гіпертермії упродовж року і більше виявляється підвищена чутливість

м'язових волокон, взятих при біопсії, до кофеїну порівняно з реакцією м'язів у здорових людей. На рисунку 16 подана викликана кофеїном контрактура ізольованих скелетних м'язів у здорових осіб і у людей, які були вилікувані від злоякісної гіпертермії, а на рисунку 17 – в тих самих умовах, але з додаванням у перфузійну рідину фторотану. Тут всі криві скорочень зсунуті вліво. Відмінності між скороченнями дефектних і нормальних м'язів проявляються чіткіше.

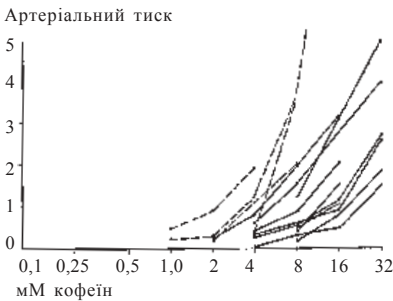


Рис. 16. Контрактура ізольованого скелетного м'яза людини, яка викликана кофеїном: а) – контроль (у здорових осіб); б) – в осіб, які вилікувались від злоякісної гіпертермії.

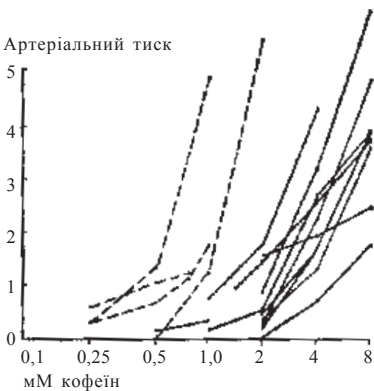


Рис. 17. Контрактура ізольованого скелетного м'яза людини, яка викликана кофеїном при наявності фторотану: а) – контроль (у здорових осіб); б) – в осіб, які вилікувались від злоякісної гіпертермії.

Як відомо, дія кофеїну на м'язи локалізується в зоні їх саркоплазматичної сітки. Він регулює скоротливу здатність скелетних м'язів шляхом засвоєння і вивільнення кальцію, сприяє збільшенню концентрації його в протоплазмі цих м'язів, як і підвищенню активності АТФ. Так як інгаляційні

наркозні засоби потенціюють дію кофеїну на м'язи, особливо в осіб із спадковою схильністю до злоякісної гіпертермії, можна сподіватися, що генетичний дефект локалізується в саркоплазматичній сітці м'язів. Порушується фіксація Ca^{++} на актоміозині.

У механізмі розвитку синдрому злоякісної гіпертермії певну роль відіграє також адренергічна іннервація. Про це свідчать результати дослідів, поставлених на свинях, які схильні до злоякісної гіпертермії. У них після двосторонньої адреналектомії виникнення цього синдрому попереджується в 75 % випадків.

У зв'язку з важкими наслідками злоякісної гіпертермії, профілактика цього захворювання набуває особливого значення. Метою її є вчасне, ще до оперативного втручання, виявлення осіб зі схильністю до цієї гіпертермії та інформація про це анестезіологів. Хворих з таким генетичним дефектом слід оперувати лише під місцевою анестезією. Застосування інгаляційних наркозних засобів і міорелаксантів типу дитиліну категорично недопустиме.

Діагностичні тести на виявлення осіб зі схильністю до злоякісної гіпертермії неспецифічні, виключаючи тест на активність сироваткової креатинкінази. Нерідко цей генетичний дефект ніяк не проявляється, включаючи підвищення активності цього ферменту. Крім того, слід також зауважити, що підвищена активність сироваткової креатинкінази може супроводжувати багато захворювань, які не мають нічого спільного із злоякісною гіпертермією. Тому діагностичне значення при цій патології мають результати комплексного обстеження. Звичайно визначають як активність сироваткової креатинкінази, лактатдегідрогенази та її ізоферментів, так і пірофосфатази крові. Рекомендується також визначення в плазмі рівня іонів магнію і кальцію, простагландинів, катехоламінів, вільних жирних кислот і тригліцеридів. Запропоновано ряд серологічних, морфологічних і біохімічних методів дослідження скелетних м'язів.

У тому випадку, коли у члена будь-якої родини виявлена злаякісна гіпертермія під час операції, важливе значення має родинне обстеження. У деяких країнах виявлені особи з схильністю до цього ускладнення наркозу отримують спеціальний протокол чи вкладку до посвідчення особи. Крім того, проводиться інструктаж пробандів, вказується на ступінь ризику злаякісної гіпертермії.

У дослідях на свинях встановлено, що деякі лікарські засоби можуть попереджувати розвиток злаякісної гіпертермії при наркозі фторотаном. Це характерно для резерпіну (0,0275 мг/кг внутрішньом'язово) і метилдопи (10 мг усередину протягом 3-х днів). Частково захисну дію проявляють паркуронію бромід (0,2 мг/кг внутрішньовенно) і тозилат бретилію. У міні-свиней тубокурарину хлорид (0,6 мг/кг у вену) гальмує розвиток злаякісної гіпертермії у відповідь на введення дитиліну (двічі по 150 мг внутрішньовенно), але не попереджує її виникнення.

Терапія злаякісної гіпертермії повинна бути активною. Слід негайно припинити операцію, введення наркозного засобу і міорелаксанту в організм. Негайно вжити заходи щодо ліквідації кисневої недостатності, гіпертермії, гіперкаліємії, на стабілізацію клітинних мембран, збільшення діурезу, попередження набряку мозку, нормалізацію згортання крові тощо. Киснева недостатність ліквідується оксигенотерапією, а гіпертермія – шляхом охолодження організму. Для цього в шлунок вводять льодяну воду, у вену охолоджені розчини електролітів. Здійснюють поверхневе охолодження. Похідні аніліну, піразолону і саліцилової кислоти, як і інші жарознижувальні препарати, використовувати не слід, бо їх дія при злаякісній гіпертермії не проявляється. Гіперкаліємію зменшують, коли вводять у вену 40-50 % розчин глюкози з інсуліном. Для стабілізації клітинних мембран і засвоєння кальцію необхідно вводити в вену новокаїн, причому як можна раніше і в великих дозах. Використанням маніту і фуросеміду досягається збільшення діурезу і виведення міоглобіну. Для попере-

дження набряку мозку і зниження згортання крові слід вводити також глікокортикостероїди, гепарин.

Перспективним препаратом для лікування злоякісної гіпертермії вважають дантролен – 1-[5-(п-нітрофеніл)-фурфуриліден]-аміногідантоїн. Це міорелаксант, який не впливає на енергію потенціалу дії і швидкість проведення імпульсу. Пригнічений ефект його на скелетні м'язи зумовлений порушенням електрозбудливості мембрани волокна. Припускають, що дантролен розслаблює скелетні м'язи, впливаючи на них у ділянках, які знаходяться поза нервово-м'язовими синапсами. Мабуть, він гальмує вхід іонів кальцію у саркоплазматичний ретикулум при деполяризації м'яза, порушуючи запуск наступного виходу з цистерн кальцій-активатора м'язового скорочення.

У дослідях на свинях, відібраних за тестом підвищеної чутливості до злоякісної гіпертермії, встановлено, що при введенні у вену дантролену в дозах 2-3 мг/кг послаблюється інтенсивність розвитку ускладнення, а в дозах 5-10 мг/кг – повністю попереджується його виникнення. При злоякісній гіпертермії, що вже виникла, одноразова ін'єкція в дозах 5-7,5 мг/кг в поєднанні із звичайною терапією значно підвищує ефективність лікування. При цьому майже повністю зникає гіпертермія, покращуються метаболічні показники, відновлюється кислотно-основна рівновага.

Хворим на злоякісну гіпертермію дантролен вводять у вену в дозах, починаючи з 1 мг/кг. При необхідності ін'єкції повторюють до 10 мг/кг на добу. В процесі лікування цим препаратом може розвинутих генералізована м'язова слабкість, інколи – гепатит.

8.6. Апластична анемія, викликана левоміцетином

Деякі лікарські засоби при передозуванні можуть у значній мірі пригнічувати синтез нуклеїнових кислот, що негативно відбивається на функції кісткового мозку. Виникає

анемія. Це, в першу чергу, стосується левоміцетину. В окремих осіб цей антибіотик викликає апластичну анемію навіть при застосуванні у невеликих дозах. Частота такого ускладнення хіміотерапії не перевищує 1:10 000.

Вважають, що це ускладнення має генетичну природу. Показано, що левоміцетин гальмує синтез нуклеїнових кислот у культурі клітин кісткового мозку, взятих у здорових осіб у концентраціях більше 100 мкг на 1 мл середовища, тоді як в осіб, які виликувались від індукованої цим препаратом апластичної анемії – 25-50 мкг/мл. Крім того, такий самий результат звичайно отримують у випадку випробування цього засобу на культурі клітин кісткового мозку, взятих у батьків хворих дітей.

Суть цього ускладнення ще не встановлена. На відміну від левоміцетину його синтетичний аналог тріамфенікол, у якого відсутня нітробензенова група, апластичну анемію не викликає (рис. 18). Однак при передозуванні, тим більше тривалому, він може індукувати зворотнє гальмування еритропоезу.

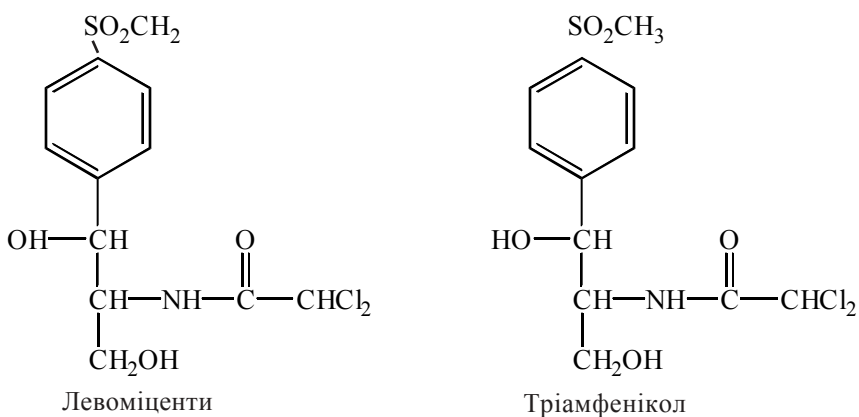


Рис. 18. Хімічна структура левоміцетину і тріамфеніколу.

Левоміцетин і тріамфенікол мають більш-менш однакову протимікробну активність і параметри фармакокінетики.

Вийнятом є лише інтенсивність метаболізму. З сечею в неметаболізованій формі виділяється лише 5-10 % левоміцетину, але 90-95 % тріамфеніколу.

8.7. Інші спадкові захворювання

При *osteogenesis imperfecta* значна гіпертермія розвивається під впливом фторотану і дитиліну. Порівняно із злоякісною гіпертермією тут лихоманка має доброякісний характер. Вона легко купірується жарознижувальними препаратами.

Токсичність лікарських засобів значно зростає при гіпоальбумінемії, тим більше спадковій. Зокрема, при лікуванні хворих преднізолоном побічні реакції і ускладнення у вигляді геморагічних явищ, затримки води в організмі, психозів, гіперглікемії трапляються набагато частіше і перебіг їх більш тяжкий при гіпоальбумінемії, ніж у хворих з нормальним вмістом альбуміну в крові. Це зумовлено тим, що при гіпоальбумінемії зменшується кількість зв'язаного преднізолону, як і багатьох інших лікарських засобів, з білками крові. При цьому доля вільного, тобто активного препарату, буде значно вищою, ніж при нормоальбумінемії.

Аритмії серця, включаючи ті, які виникають у процесі лікування серцевими глікозидами, частіше бувають в осіб з групою крові А, порівняно з особами з групою крові О, щонайменше в 2 рази.

Контрацептивні засоби при тривалому прийманні, поряд з іншими негативними ефектами, спричиняють тромбоемболію у жінок з групою крові А в 3 рази частіше, ніж з групою крові О.

Крім вище вказаного, лікарські препарати і їх метаболіти з окислювальними властивостями викликають гемолітичний криз і при таких спадкових захворюваннях як недостатність активності глутатіон-пероксидази, глутамілцистеїнсинте-

тази і 6-фосфоглюконатдегідрогенази. Недостатність за цією ознакою глутатіонпероксидази, включаючи генетично детермінованої, нерідко трапляється у новонароджених дітей. Серед них навіть гетерозиготні діти схильні до гемолітичної жовтяниці. У гетерозиготних дорослих осіб перебіг захворювання йде без будь-яких негативних проявів, але деякі лікарські засоби (кислота ацетилсаліцилова, салазосульфаміридин, фурадонін та ін.) можуть індукувати самообмежувальний гемоліз. У гомозиготних осіб завжди є постійні ознаки компенсованого хронічного гемолізу.

9. Генетичні порушення, при яких проявляється провокуюча дія лікарських засобів

9.1. Спадкові метгемоглобінемії

Гемоглобін виконує виключно важливу роль як переносник кисню від легень у тканини і вуглекислоти з тканин до легень. У легенях гемоглобін легко окислюється до оксигемоглобіну – нестійкої сполуки гемоглобіну з киснем. У тканинах кисень відщеплюється і використовується для різноманітних окисно-відновних реакцій обміну речовин.

Іншою формою окислення гемоглобіну є метгемоглобін. На відміну від оксигемоглобіну, він містить тривалентне залізо, тому має міцний зв'язок з киснем, непридатний для транспорту кисню в тканини. В еритроцитах здорових людей метгемоглобін знаходиться постійно, але в дуже малих кількостях – 1-2,5 % від вмісту загального гемоглобіну. Утворюється він в еритроцитах під впливом різних продуктів обміну речовин, які мають окислювальні властивості. Це пероксиди, продукти розпаду білків у кишечнику під впливом бактерійної флори. Рівень його може зростати до 3-4 % при деяких захворюваннях легень (пневмонії, пневмосклерозі), серця тощо.

Низький рівень метгемоглобінемії у здорових людей пояснюється постійним відновленням метгемоглобіну в оксигемоглобін, що здійснюється спеціальною, так званою метгемоглобінвідновлювальною, системою. Провідними компонентами її є нікотинамідаденіндинуклеотид (НАД), метгемоглобінредуктаза, глутатіон і аскорбінова кислота, допоміжними – каталаза і глутатіонпероксидаза.

Водень для відновлення метгемоглобіну в оксигемоглобін метгемоглобінвідновлювальна система отримує від віднов-

леної форми $\text{НАД}\times\text{Н}_2$. В свою чергу, редукція НАД здійснюється під впливом гліцеральдегідфосфатдегідрогенази, яка забезпечує окислення гліцеральдегіду-3-фосфату до 1,3-дифосфогліцеринової кислоти. В меншій мірі в цьому процесі відіграє роль ферментна система пентозофосфатного циклу аеробного окислення глюкози, який забезпечує відновлення нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФ).

Існує щонайменше дві форми ферменту, який бере участь у редукції метгемоглобіну в оксигемоглобін. Це $\text{НАД}\times\text{Н}_2$ -метгемоглобінредуктаза (метгемоглобінредуктаза-1, або діафораза-1) і $\text{НАДФ}\times\text{Н}_2$ -метгемоглобінредуктаза (метгемоглобінредуктаза-2, або діафораза-2). Провідною з них є діафораза-1. Якщо загальну метгемоглобінвідновлювальну здатність еритроцитів вважати за 100 %, то на активність діафрази-1 припадає близько 70 %, тоді як на діафразу-2 – лише 5-6 % і то тільки при наявності додаткового сильного відновника, наприклад, метиленового синього. Тому діафразу-2 вважають резервним ферментом. Решта метгемоглобіну відновлюється в оксигемоглобін за допомогою глутатіону (9-12 %) і аскорбінової кислоти (12 -16 %).

Рівень метгемоглобіну в крові залежить як від швидкості його редукції, так і від інтенсивності утворення. В значній мірі інтенсивність метгемоглобінутворення стримується високим вмістом глутатіону і каталази в еритроцитах.

Існує багато хімічних сполук, які, потрапляючи в організм ззовні, можуть проникати через мембрану еритроцитів і окислювати гемоглобін у метгемоглобін (так звані метгемоглобінутворювальні речовини). До них належать бертолетова сіль, хлорноватистокислі солі, миш'яковистий водень, пірогалол, гідрохінон, гідразин і його похідні, анілін, ряд бактерійних токсинів тощо. Така ж дія характерна і для деяких лікарських засобів, зокрема, солей і ефірів азотної і азотистої кислот (натрію нітриту, амільнітриту, нітрогліцерину й ін.), сульфонів і хлоратів, хіміотерапевтичних (сульфаніламідів, ПАСК, фурадоніну), протималя-

рійних (примахіну, хініну), жарознижувальних і знеболювальних (парацетамолу, фенацетину) засобів і ін. Ці лікарські засоби в терапевтичних дозах у здорових людей суттєво не впливають на продукцію метгемоглобіну, хоча деякі з них при тривалому прийманні, особливо при передозуванні, можуть викликати недовготривалу метгемоглобінемію. Так, введення у вену здорової людини 0,5 г натрію нітриту викликає метгемоглобінемію, яка досягає максимального рівня через 1 год. Звичайно, через 6 год вона зникає. У людей із спадковою недостатністю метгемоглобінвідновлювальної системи така ін'єкція препарату викликає тривалу метгемоглобінемію. Максимальний рівень її утримується протягом 12 год і більше (рис. 19).

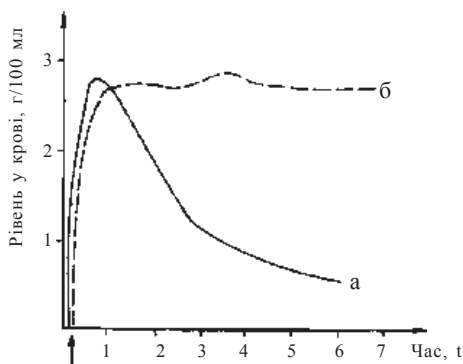


Рис. 19. Вміст гемоглобіну у крові після введення у вену натрію нітриту здоровим особам і хворим з недостатністю метгемоглобінредуктази:
а) – у здорових осіб; б) – у хворих.

Шляхи дії лікарських речовин на метгемоглобінутворення різні. Одні з цих засобів (нітрити, хлорати, хінони) викликають метгемоглобінемію шляхом безпосереднього впливу на гемоглобін, що підтверджується можливістю отримання метгемоглобіну *in vitro*. Інші препарати окислюють гемоглобін у метгемоглобін за рахунок метаболітів, які утворюються в процесі їх біотрансформації у печінці й інших органах. Зокрема, нітрати проявляють свою метгемоглобінутворювальну дію лише після перетворення в нітрити, що здійснюється в кишечнику під впливом бактерійної

флори. Це стосується також ароматичних амінів, похідних аніліну та інших сполук. Встановлено, що N-гідроксилювання є важливим етапом на шляху утворення метаболітів з метгемоглобінутворювальними властивостями, як і процеси, що призводять до продукції амінофенолів. Допускають, що нітробензени також перетворюються в метгемоглобінутворювальні метаболіти шляхом відновлення в арил-гідроксиламіни.

Спадкові метгемоглобінемії – це група гетерогенних захворювань, зокрема, ензимопенічна НАДхН₂-залежна метгемоглобінемія, зумовлена дефіцитом глутатіону, і метгемоглобінемія у зв'язку з наявністю деяких аномальних гемоглобінів. Крім того, метгемоглобінемія супроводжує медикаментозний гемоліз в осіб з недостатністю активності Г6ФД. Вона виникає також у хворих з спадковою недостатністю печінкових мікросомальних гідроксилаз.

Всебічний аналіз результатів вивчення каталітичної активності та інших властивостей діафрази-I у хворих і членів їх родин вказує на існування 3-х форм спадкової недостатності цього ферменту: повна відсутність активності, знижена активність і наявність структурно неідентифікованого ферменту. Найважкі наслідки спостерігаються при повній відсутності активності метгемоглобінредуктази-I. При цьому метгемоглобінвідновлювальна система, втрачаючи свого провідного "партнера", виконувати свою роль не в змозі. Доказом цього є ознаки постійної кисневої недостатності і наявність гіперметгемоглобінемії. Повна відсутність активності діафрази-I виявляється у гомозигот за атипичним геном. У гетерозигот метгемоглобінемія проявляється в латентній формі і виявляється лише в процесі лікування потенційно метгемоглобінутворювальними засобами. Успадковується ця ензимопатія за автосомно-рецесивним типом (рис. 20). За даними експертів ВООЗ, частота розповсюдження гена діафрази-I у гетерозиготному стані становить близько 1 % населення світу.

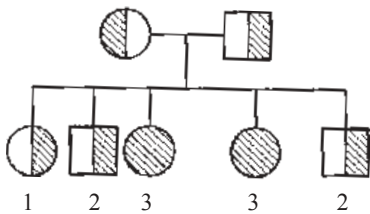


Рис. 20. Родовід родини А:

О – жінки; – чоловіки; 1-2 – гетерозиготи без клінічних проявів, але з пониженою метгемоглобінредуктазною активністю еритроцитів; 3 – пробанди з клінічними ознаками метгемоглобінемії.

Класична форма спадкової НАД_xH₂-залежної метгемоглобінемії характеризується дуже високою чутливістю хворих до лікарських засобів і інших ксенобіотиків, які відрізняються наявністю метгемоглобінутворювальних властивостей. Активність діафорирази-І тут дуже низька і становить 0-0,6 ОД проти 2-4,5 ОД у здорових осіб. Під впливом метгемоглобінутворювальних засобів у таких хворих різко зростає синюшність шкіри, особливо губ, носогубної складки і нігтьового ложа, слизової оболонки порожнини рота. Крім того, посилюється нездужання, погіршується самопочуття, підсилюється біль в ділянці серця, головний біль, задишка. При охолодженні ціаноз підсилюється, як і при аліментарному С-гіповітамінозі, бо вітамін С є одним із важливих компонентів метгемоглобінвідновлювальної системи еритроцитів. У крові стрімко зростає і без того високий рівень метгемоглобіну, досягаючи 10-40 % і більше. Кров набуває дуже темного кольору, при наявності кисню не стає яскравочервоною.

Ще більш небезпечною формою спадкової ензимопенічної НАД Н₂ – залежної метгемоглобінемії є генералізована форма, так як вона характеризується нульовою активністю діафорирази-1 не тільки в еритроцитах, але і в лейкоцитах, тромбоцитах і клітинах мозку. Клінічно ця форма захворювання проявляється стійким ціанозом, ураженням нервової системи, розладами психічної сфери. Призначення таким хворим лікарських засобів, які мають метгемоглобінутворювальні властивості, абсолютно протипоказане, так як це небезпечно для життя.

Гетерозиготна форма ензимопенічної НАД_xH₂-залежної метгемоглобінемії перебігає безсимптомно. Рівень метгемо-

глобіну в еритроцитах знаходиться в межах норми або дещо підвищений. Це зумовлено тим, що у таких осіб лише половина діафрази-1 неактивна, тому загальна її активність становить 0,6-1,65 ОД. Але у таких хворих після приймання метгемоглобінутворювальних засобів може раптово виникнути стійкий ціаноз, стрімко зрости метгемоглобінемія. Кров стає шоколадно-коричневою. Відміна таких засобів призводить до поступового поліпшення стану хворих, зменшення гіперметгемоглобінемії і інших проявів захворювання.

У новонароджених дітей нерідко трапляється тимчасова недостатність діафрази-1. Дефіцит активності цього ферменту в крові пупкової вени може досягати 30 % і більше. Поступово протягом найближчих 12 тижнів ця недостатність зникає. Схильність до метгемоглобінемії у немовлят виражена сильніше, ніж у дорослих, не тільки через недостатність діафрази-1, але й через меншу інтенсивність утворення кофактора НАД \times Н $_2$, генералізований дефіцит цитохрому В $_5$ -редуктази еритроцитів і внутрішніх органів. Важливе значення має також переважання в еритроцитах гемоглобіну F, який в більшій мірі, порівняно з гемоглобіном А дорослих, чутливий до дії окислювальних агентів. У немовлят метгемоглобінемія легко виникає навіть після вживання їжі, яка приготовлена на джерельній воді, що містить підвищені кількості нітратів і нітритів. Гіповітаміноз С також сприяє метгемоглобінутворенню у дітей і дорослих.

У новонароджених дітей з еритроензимопенічною гомозиготною метгемоглобінемією ціаноз виникає безпосередньо після народження і не зникає у міру росту. Діти відстають у фізичному і розумовому розвитку, часто відмічаються різні порушення з боку нервової системи. Виключення значної кількості гемоглобіну із сфери транспорту кисню негативно відбивається на обміні речовин, функції органів і тканин. Багато дітей вмирає в перші ж дні після народження.

Одним з наслідків спадкових метгемоглобінемій є значна стійкість до дії синильної кислоти і її солей (ціанідів). Такі

особи можуть без небезпеки для життя переносити ціанід калію в дозах, що перевищують летальні в 40 разів.

Профілактика метгемоглобінемії, зумовленої спадковою недостатністю метгемоглобінредуктази, полягає у своєчасному виявленні осіб з цією ензимопатією і недопущенні приймання вказаних лікарських і токсичних речовин. Важливе діагностичне значення має визначення вмісту метгемоглобіну в крові, особливо активності метгемоглобінредуктази.

Лікуванню підлягають хворі, які є гомозиготами за патологічним геном, і гетерозиготи в фазі загострення спадкової метгемоглобінемії, яке виникло внаслідок приймання метгемоглобінутворювальних речовин. У таких випадках хворому в вену вводять метиленовий синій по 1-2 мг на 1 кг маси у вигляді 1 % розчину на 5-10 % розчині глюкози. В результаті цього протягом 30 хв вміст метгемоглобіну в крові і ціаноз зменшуються. Вводити цей препарат в більших дозах, тим більше повторно, недоцільно, бо при передозуванні стан хворого може погіршатися, тому що метиленовий синій у великих дозах стимулює метгемоглобінутворення.

Позитивну дію проявляє і аскорбінова кислота як один із провідних факторів метгемоглобінвідновлювальної системи організму. Призначають її всередину по 0,3 г 3 рази на день. Порівняно з метиленовим синім, дія аскорбінової кислоти проявляється повільніше і не призводить до повної ліквідації метгемоглобінемії. У процесі лікування вміст метгемоглобіну в крові стабілізується на рівні 10-12 %, тобто на такому рівні, коли хворі зберігають працездатність. Їх не турбують біль і задишка, хоча залишається невеликий ціаноз. Аскорбінову кислоту призначають хворим після ліквідації гіперметгемоглобінемії метиленовим синім. Доцільно також введення у вену розчинів натрію гідрокарбонату, преднізолону, сибазону, цистаміну, плазми і тромбоцитної маси.

Гіперметгемоглобінемія розвивається при дії деяких лікарських препаратів не тільки при спадковій метгемоглобінемії, але й при інших генетичних захворюваннях. Це,

перш за все, відноситься до захворювань, що супроводжуються недостатністю активності ГбФД (стор.) і глутатіонредуктази (стор.), при дефектах у ферментній системі синтезу глутатіону (стор.), деяких гемоглобінозах (стор).

9.2. Печінкові порфірії

Це група клінічно близьких захворювань, які проявляються періодичними гострими неврологічними порушеннями і підвищеною екскрецією порфіринів і їх попередників – ω -амінолевулінової кислоти і порфобіліногену. Розрізняють 3 основні форми цих захворювань: інтермітуюча гостра порфірія (шведський тип, піролопорфірія), протокопропорфірія (південноафриканський тип) і копропорфірія. Ці захворювання характеризуються автономно-домінантним типом успадкування з неповною пенетрантністю.

Частіше трапляється гостра переміжна порфірія, яка проявляється передусім після закінчення статевого дозрівання, інколи – в більш ранньому віці. Загострюється вона у зв'язку з прийманням деяких лікарських засобів, зокрема барбітуратів, сульфонів, сульфаніламідів, амідопіріну, грізофульвіну, стероїдних гормонів, естрогенів, проти-заплідних препаратів, до складу яких вони входять, ряду протиепілептичних засобів і транквілізаторів, наркозних препаратів, етилового спирту, хінгаміну, а також алізіпропілацетату і 3,5-дикарбетокси-1,4-дигідроколідину.

Після приймання таких засобів у хворих виникають різкі напади кишкових колік, підвищується температура тіла, виникають різноманітні порушення діяльності нервової системи (паралічі м'язів, поліневрити, психічні розлади) тощо. У деяких осіб сеча набуває червоного кольору через значний вміст порфіринів. Навіть пероральне приймання вказаних препаратів у середніх терапевтичних дозах може призвести до паралічу кінцівок і дихальних м'язів, гострої недостатності печінки, діареї, гіпокаліємічного ацидозу, коми.

Провокуюча дія лікарських і інших засобів при печінкових порфіріях зумовлена індуктивним впливом їх на і без того підвищену активність ω -амінолевулінатсинтази. Разом із тим, залишається незрозумілим яким чином це здійснюється. Деякі експериментатори в досліджах на білих щурах показали, що під впливом алізіопропілацетаміду і 3,5-дикарбетокси-1,4-дигідроколідину збільшення активності ω -амінолевулінатсинтази відбувається на фоні підвищення рівня ядерцевої РНК-полімерази, а під впливом 3,5-дикарбетокси-1,4-дигідроколідину – і ядерно-плазматичної РНК-полімерази. Порушення активності полімерази цього засобу пояснюються змінами активності хроматину в печінці. Ймовірно, засоби, які загострюють переміжну порфірію, мають різні точки прикладання в утворенні ω -амінолевулінатсинтази. Цей фермент локалізується в мітохондріях гепатоцитів і каталізує синтез амінолевулінової кислоти з гліцину і сукциніл-КоА.

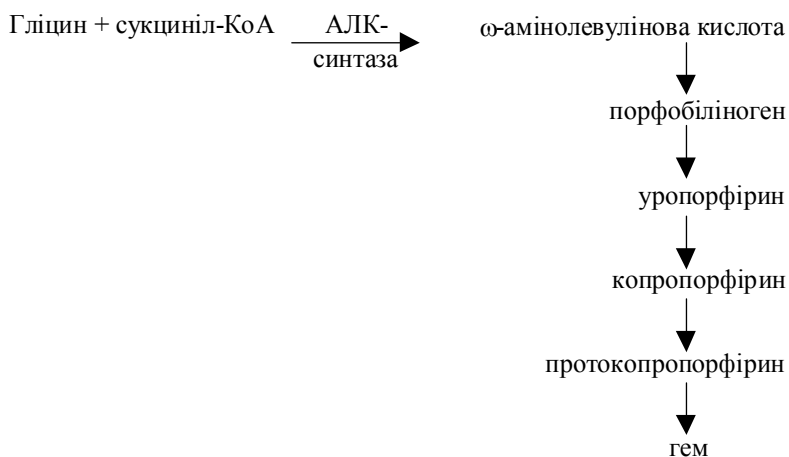


Рис. 21. Схема синтезу гему.

При підвищенні активності цього ферменту настає надмірне утворення ω -амінолевулінової кислоти і порфобіліногену, у зв'язку з чим кількість цих продуктів у ткани-

нах, крові і сечі різко зростає, що і призводить до загострення захворювання. При цьому збільшується також синтез білірубину із печінкового гему. Небезпечна ситуація створюється, коли приймання алкоголю поєднується з фенобарбіталом, який потенціює дію етанолу на синтез порфіринів.

Внаслідок приймання лікарських засобів активність ω -амінолевулінатсинтази підвищується як у гомозиготних, так і гетерозиготних осіб. Тому допускають, що при гострій інтермітуючій порфірії мутація стосується гемурегулятора.

Крім цієї точки зору, існують і інші. Зокрема, вважають, що в основі загострення цієї хвороби є не регуляторний, а суто ферментний дефект. Вважають, що барбітурати, пригнічуючи синтез ацетилхоліну, тим самим сприяють надмірному синтезу ω -амінолевулінової кислоти і порфобіліногену. Провокуючу дію сульфаніламідних засобів пояснюють тим, що вони є сильними акцепторами ацетильних груп (Л.О. Бадалян, 1971). Не виключено, що деякі з цих препаратів впливають на синтез стероїдних гормонів – активних індукторів ω -амінолевулінатсинтази.

При гострій переміжній порфірії, поряд з індукцією ω -амінолевулінатсинтази, відмічається значне зниження активності уропорфіриноген-1-синтази еритроцитів (в 2 рази і більше). Це має відповідне діагностичне значення, бо поліпшує діагностику латентних форм захворювання. Допускається також домінантне успадкування однієї з форм переміжної порфірії, яка зумовлюється порушенням синтезу гему через дефект протопорфіриногенкінази.

Трапляються випадки, коли через нез'ясовані причини, приймання барбітуратів, сульфаніламідів і інших вище наведених препаратів хворими на латентну печінкову порфірію не призводить до загострення захворювання. Тому необхідні нові дослідження, зокрема для з'ясування питання, які з цих засобів і в якій мірі є потенційно небезпечними при тій чи іншій формі печінкових порфірій. Деякі дослідники стверджують, що хворим на протокопропорфірію не слід призначати як барбітурати, так і інші снодійні засоби

(наприклад, ноксирон, мепротан), а також похідні піразолону (антипірін, амідопірін), протисудомні препарати (дифенін), сульфаніламідів, грізеофульвін, синтетичні естрогени і гестагени, препарати маткових ріжок. Пероральні контрацептивні засоби не слід рекомендувати хворим на копропорфірію.

Профілактика ускладнень фармакотерапії при печінкових порфіріях передбачає повне виключення барбітуратів, сульфаніламідів й інших вказаних препаратів, які здатні провокувати загострення хвороби. Велике значення має виявлення осіб з латентним перебігом захворювання. Для цього використовується навантаження глікоколом. Після спеціальної дієти у здорових осіб вона не змінює вміст попередників порфіринів у сечі, тоді як при прихованій формі інтермітуючої порфірії їх кількість зростає до 200 %.

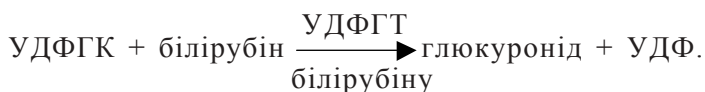
При гострих нападах печінкової порфірії призначають знеболювальні засоби (морфін), аміназин, препарати пуринового ряду, глюкокортикостероїди. З метою підвищення функції печінки рекомендують приймати метіонін, аскорбінову кислоту, вітаміни групи В тощо. У випадку загострення поліневриту доцільне застосування аденозинмонофосфорної кислоти по 0,2-0,4 г на добу парентерально, в стадії ремісії – також інозиту – по 0,2 г всередину.

Описані випадки успішного лікування хворих з гострими нападами інтермітуючої порфірії у стані коми з супровідними неврологічними проявами, підвищеним артеріальним тиском і тахікардією, внутрішньовенним введенням анаприліну. Ефективним є і холестирамін, бо він зв'язує уропорфірін і копропорфірін.

9.3. Спадкові гіпербілірубінемії (жовтяниці)

Печінка відіграє важливу роль в обміні білірубіну і в метаболізмі багатьох ендогенних речовин і ксенобіотиків. Із різних ланок обміну цього пігменту, на особливу увагу

заслуговує процес утворення глюкуронідів білірубіну, що здійснюється в ендоплазматичній сітці гепатоцитів. У цьому процесі бере участь багато ферментів, особливо уридиндифосфатглюкуронілтрансфераза (УДФГТ), яка здійснює перенесення глюкуронової кислоти від уридиндифосфатглюкуронової кислоти (УДФГК) до білірубіну, тироксину, деяких стероїдних гормонів, чи чужорідних речовин за схемою:



Синтезується УДФГТ в ендоплазматичній сітці клітин і накопичується в його мембранах. Крім гепатоцитів, фермент міститься в структурних елементах кишок, нирок і мозку. Але в цих органах, особливо в мозку, активність його значно нижча, порівняно з печінкою.

Вважають, що під впливом УДФГТ утворюється спочатку білірубін-моноглюкуронід (пігмент I), потім білірубін-диглюкуронід (пігмент II). Допускають можливість синтезу пігменту I і поза печінкою. Але завершення кон'югації білірубіну до пігменту II здійснюється тільки в печінці.

Підраховано, що в здорових людей у цьому органі міститься така кількість УДФГТ, яка в змозі забезпечити кон'югацію білірубіну в 30-40 разів більше ніж необхідно.

Проте при захворюваннях, які супроводжуються різким гемолізом (наприклад, при гемолітичній хворобі новонароджених), білірубінкон'югуюча активність печінки може виявитися недостатньою. Внаслідок цього в крові накопичується все більше і більше некон'югованого (дуже токсичного) білірубіну. Виникає некон'югована гіпербілірубінемія, навіть ядерна жовтяниця.

Недостатність активності УДФГТ може бути наслідком, по-перше, генетичної патології цього ферменту, по-друге, тимчасової незрілості його, по-третє, результатом інгібуючої дії агентів внутрішнього і зовнішнього середовища.

Генетична патологія УДФГТ у людей проявляється в двох формах (варіантах так званої родинної негемолітичної

жовтяниці): а) гіпербілірубінемії негемолітичної спадкової з ядерною жовтяницею (синдром Кріглера-Наджара); б) гіпербілірубінемії юнацької ідіопатичної родинної (синдром Жільбера).

Синдром Кріглера-Наджара – дуже важка форма спадкових жовтяниць. Провідними клінічними проявами є різко виражена жовтяниця і тяжкі неврологічні прояви, особливо при ядерній жовтяниці – жовтяничне забарвлення шкіри з'являється вже на першу добу життя дитини, інтенсивність якого поступово зростає. Жовтяниця продовжується все життя. Рівень білірубіну в більшості випадків перевищує 20 мг %, в окремих хворих досягає навіть 50 мг %. Вміст уробіліногену в сечі і калі дуже низький, стілець ахолічний. На фоні зростаючої гіпербілірубінемії, звичайно через декілька тижнів-місяців після народження з'являються симптоми ураження ЦНС: судоми, підвищення тонуусу скелетних м'язів, ністагм, анорексія, опістотонус, посіхичні розлади. У більшості хворих прояви ядерної жовтяниці нарастають, аж до летального наслідку. Діти рідко доживають до 2-3, тим більше 5 років. У легких випадках, що трапляються рідко, прогноз сприятливий, бо гіпербілірубінемія не досягає високого рівня. При цьому помірна жовтяниця – єдиний прояв захворювання.

При синдромі Кріглера-Наджара продукція білірубіну не порушена. Жовтяниця й інші прояви захворювання виникають через неспроможність печінки утворювати глюкуроніди білірубіну через дефіцит активності УДФГТ. У зв'язку з цим, непрямий білірубін накопичується в організмі, бо в такій формі не може виділятися. В жовчі виявляються лише залишки цього пігменту. В дуже мізерній кількості він виводиться кишечником. Ця дуже обмежена екскреція білірубіну здійснюється з жовччю і сечею у вигляді ще неідентифікованих діазовід'ємних, більш полярних сполук. Проте цього недостатньо. Кліренс внутрішньовенно введеного білірубіну сповільнений, але не змінюється екскреція бромсульфалеїну. Гальмується також утворення глюку-

ронідів лікарських речовин: ментолу, саліцилатів, кортикостероїдів тощо. Інші функції печінки, як і її структура, не порушуються.

При легкій формі синдрому Кріглера-Наджара активність УДФГТ порушується в меншій мірі. Тому синтез глюкуронідів білірубину й інших ендогенних речовин, а також лікарських засобів, проходить більш інтенсивно, хоча і не в повній мірі.

Захворювання успадковується за автосомно-рецесивним типом. Виникає у нащадків гомозиготних батьків. У родичів пробанда виявляються гетерозиготні носії дефектного гена. У них патологія печінки може залишатися латентною: утворення глюкуронідів білірубину і екскреція їх проходять нормально. Але у таких випадках кон'югація лікарських засобів, наприклад, саліцилатів, які звичайно призначаються у великих дозах, здійснюється в недостатній мірі. Це може призвести до підвищення вмісту білірубину в крові і медикаментозної інтоксикації.

Існує й інша точка зору на генетичну суть синдрому Кріглера-Наджара. Деякі дослідники вважають, що цей синдром – це два самостійні захворювання. Одне з них передається за автосомно-рецесивним типом і характеризується повною відсутністю активності УДФГТ. У таких хворих глюкуроніди білірубину у печінці зовсім не утворюються. Інша форма цього синдрому успадковується за автосомно-домінантним типом. У печінці таких хворих фермент, хоча й утворюється, але у значно меншій кількості (Е.Т. Лільїн і співавт., 1984).

Синдром Жільбера проявляється значно пізніше, звичайно в дитячому і юнацькому віці, не раніше 6 років. Лише як виняток він може виникнути відразу після народження або у більш пізньому віці. Успадковується за автосомно-домінантним типом.

Розрізняють також набутий синдром Жільбера, який проявляється після перенесеного вірусного гепатиту, інфекційного мононуклеозу, малярії, хімічного ураження печінки

тощо. Вважають, що вони провокують появу симптомів захворювання, яке до цього знаходилося у латентному стані.

Синдром Жільбера перебігає м'яко, не супроводжується нервовими і психічними розладами, ніколи не завершується ядерною жовтяницею. В період загострення хворі скаржаться на біль у животі, підвищену втомлювальність, нудоту, відригування, печію, гіркоту в роті тощо. Інтенсивність жовтяниці постійно змінюється. Жовтяниця може на деякий час зникати, виникати знову або наростати після фізичного навантаження, емоційного напруження, приймання алкоголю, деяких ліків, приєднання інших захворювань. Часто спостерігається лише легка іктеричність склер.

У хворих на синдром Жільбера рівень непрямого білірубіну, звичайно, не перевищує 3-5 мг %, дуже рідко, особливо при загостренні хвороби, – 10-15 мг %. Може порушуватися метаболізм лікарських засобів. Зокрема, встановлено зменшення біотрансформації бутаміду.

Фармакогенетичне значення мають також синдроми Дабіна-Джонсона і Ротора.

Синдром Дабіна-Джонсона проявляється в молодому віці (дуже рідко зразу ж після народження) скаргами на підвищену втомлюваність, біль у правому підребер'ї, нудоту, понижений апетит. У деяких хворих відмічається відразу до жирної їжі і алкогольних напоїв, проноси і сверблячка шкіри. Захворювання проявляється хронічною або інтермітуючою, в основному нерізко вираженою, жовтяницею. Періодично відмічається знебарвлення калу і темна сеча через білірубінурію. Мабуть, спадковий дефект локалізується в апараті Гольджі, периканалікулярній зоні чи біліарній мембрані гепатоцитів, що призводить до підвищення екскреторної функції печінки і регургітації білірубіну. У цитоплазмі гепатоцитів виявляється значна кількість перибіліарно розміщеного пігменту, що надає незвичайне забарвлення печінці (зелено-сіре, сіро-синє, чорно-зелене тощо). Припускають автосомнодомінантну природу успадкування.

Синдром Ротора за своєю сутністю і клінічними проявами дуже нагадує попередній синдром. Тут також провідними патогенетичними порушеннями є недостатня екскреція глюкуронідів білірубину і його регургітація. Інші ланки внутрішньопечінкового обміну білірубину не змінені. На відміну від синдрому Дабіна-Джонсона при цьому синдромі не відбувається відкладання пігменту в гепатоцити. Жовтяниця при синдромі Ротора виникає в дитячому віці. Вміст білірубину в крові може перевищувати 10 мг %, у вигляді прямого і непрямого пігменту. Хворі скаржаться на підвищену втому, біль у правому підребер'ї, понижений апетит та ін. Припускають автосомнодомінантний характер успадкування дефектного гена.

При синдромах Кріглера-Наджара і Жільбера неприпустиме застосування препаратів, які мають властивість інгібувати активність УДФ-глюкуронілтрансферази і тим самим гальмувати процес кон'югації білірубину з глюкуроною кислотою. Така дія характерна для стрептоміцину, левоміцетину, прогестерону і його похідних. При цих захворюваннях недоцільно використовувати також лікарські засоби, які метаболізуються в печінці цим ферментом, особливо ПАСК, сульфаніламід, засоби, що застосовуються для холецистографії, оральних протизаплідних препаратів, до складу яких входять естрогени та ін. Ці препарати відволікають на свій метаболізм значну кількість і без того недостатньо активної УДФ-глюкуронілтрансферази, що негативно позначається на внутрішньопечінковому обміні білірубину. Особливо протипоказані до застосування препарати, які призначаються в значних дозах (ПАСК, сульфаніламід).

Приймання естрогенів і оральних протизаплідних препаратів, до складу яких вони входять, як і вживання алкогольних напоїв, протипоказано при захворюваннях, які супроводжуються кон'югованою гіпербілірубінемією, тобто синдромах Дабіна-Джонсона і Ротора. Вони утруднюють виділення білірубину печінкою, тому інтенсивність жовтяниці зростає. При синдромі Дабіна-Джонсона, наприклад, прий-

мання оральних протизаплідних препаратів може перетворити м'яко перебігаючу гіпербілірубінемію у виражену клінічну жовтяницю.

При загостренні спадкової жовтяниці через приймання вказаних препаратів подальше лікування ними відмінється. Крім того, вживаються заходи з ліквідації гіпербілірубінемії шляхом призначення препаратів, які індукують УДФ-глюкуронілтрансферазу, а також тих, які сприяють виведенню білірубіну печінкою. Зокрема, при синдромі Кріглера-Наджара використовують фенобарбітал і деякі інші барбітурати в седативних дозах. Кон'юговану гіпербілірубінемію при синдромах Дабіна-Джонсона можна усунути за допомогою жовчогінних засобів (алохолу, холензиму та ін.).

Ефективність лікування фенобарбіталом, як індуктором глюкуронізації при спадкових жовтяницях, визначається рівнем дефіциту активності УДФГТ. При важкій формі синдрому Кріглера-Наджара індукція цього ферменту неможлива. Тому приймання фенобарбіталу, як і інших індукторів мікосомальних ферментів печінки, ефекту не дає. Глюкуронізація білірубіну і екскреція його не зростає, прояви ядерної жовтяниці не пом'якшуються, тоді як фототерапія сприяє зменшенню неврологічних симптомів і гіпербілірубінемії. У хворих на легку форму синдрому Кріглера-Наджара, коли активність УДФГТ знижена лише частково, призначення фенобарбіталу призводить до тривалої ліквідації гіпербілірубінемії і зниження клінічних проявів. Однак ремісія не завжди тривала. У міру погіршення стану хворих проводяться повторні курси лікування фенобарбіталом у поєднанні з фототерапією (застосування кварцових ламп і денного світла, опромінення сонячним світлом). Вважають, що під впливом фототерапії білірубін перетворюється на більш полярні діазовід'ємні деривати. Вони менш токсичні, порівняно з непрямим білірубінном.

При гіпербілірубінемії вище 20 мг % терапія фенобарбіталом, як і поєднання його з фототерапією, часто неефективна. В таких випадках тільки замінна гемотрансфузія може поліпшити стан хворого.

У хворих на синдром Жільбера під впливом фенобарбіталу гіпербілірубінемія зникає, стан хворого поліпшується. Нерідко виникає тривала ремісія, особливо при поєднанні його з фототерапією, дієтотерапією, вітамінами, жовчогінними і седативними засобами.

При синдромах Дабіна-Джонсона і Ротора інтенсивність жовтяниці зменшується під впливом жовчогінних препаратів: алохолу, холензиму, холосасу й ін. Ці засоби застосовують переважно в разі загострення захворювання, яке виникає при фізичному навантаженні, прийманні алкоголю, естрогенів, оральних протизаплідних засобів.

9.4. Періодичні паралічі

Існують 3 генетично детерміновані типи цього захворювання, які відрізняються за зміною рівня калію в крові під час нападу: періодичний гіпокаліємічний родинний параліч (хвороба Вестфаля, пароксизмальна міоплегія), періодичний гіперкаліємічний родинний параліч (хвороба Гамсторпа, синдром адинамії-гіперкаліємії) і нормакаліємічна форма паралічу. Фармакогенетичне значення мають перші 2 типи захворювання.

Параліч періодичний гіпокаліємічний родинний виникає звичайно між 20 і 40 роками життя, частіше у чоловіків. Напади виникають вночі, часто вранці. Раптово розвивається в'ялий параліч м'язів, частіше нижніх кінцівок, зникають сухожилкові рефлекси, порушується дихання, затьмарюється свідомість. Під час нападу рівень калію в крові зменшується в середньому до 2,3 мекв/л. Інтенсивність їх буває різною, як і тривалість (від декількох годин до декількох діб). Описаний рецесивний і домінантний типи успадкування хвороби. Після 40 років напади стають нечастими, інколи зникають зовсім.

Напади гіпокаліємічного паралічу не зумовлені дефіцитом калію в організмі, а є наслідком порушення його розподілу

в ньому. Зменшення рівня калію в позаклітинному просторі настає за рахунок збільшення концентрації його в цитоплазмі клітин. Розвивається також метаболічний алкалоз.

У патогенезі гіпокаліємічного паралічу відповідна роль надається порушенню синтезу гестагенів. Серед жінок, в організмі яких продукується значно більше прогестерону, захворювання трапляється в 3-4 рази рідше, ніж у чоловіків. Під час вагітності, коли продукція цього гормону зростає, напади паралічу припиняються або проявляються дуже рідко. Вони частіше виникають за день до початку менструації, тобто тоді, коли секреція прогестерону мінімальна. У хворих на гіпокаліємічний параліч часто порушується менструальний цикл, мабуть через недостатність жовтого тіла.

Провокують пароксизми гіпокаліємічного паралічу інсулін, мінералокортикостероїди (крім альдостерону), адреналін, етанол, а також гліцеризинат амонію. Тому призначення їх при гіпокаліємічному синдромі протипоказане.

Ліквідуються пароксизми цього захворювання введенням у вену 0,25 % – 0,5 % розчину калію хлориду, під шкіру – прозерину, тимчасово усуваються масивними дозами глюкози. Однак у міру збільшення рівня інсуліну в крові вони відновлюються. Поза нападами рекомендують багату на калій дієту, ін'єкції АТФ. Вважають, що успішну профілактику нападів гіпокаліємічного паралічу можна досягнути діакарбом (всередину по 0,25 г 3 рази на день). У період лікування діакарбом калію хлорид хворим не призначають, бо помірний обмінний ацидоз, який при цьому виникає, перешкоджає переходу калію у клітини, що зумовлює підвищення вмісту його у крові.

Для лікування цього захворювання застосовуються антагоністи альдостерону, зокрема спіронолактон (верошпірон, альдактон). У більшості хворих він зменшує частоту нападів, їх вираженість і тривалість. У процесі лікування цим сечогінним засобом може виникати необхідність у збільшенні дози, навіть до 500-550 мг на добу.

Спіронолактон нерідко викликає негативні реакції: у чоловіків – гінекомастію і зниження потенції, у жінок – гірсутизм, огрубіння голосу, дисменорею тощо.

Використовується також прогестерон (по 1 мл 1 % олійного розчину внутрішньом'язово протягом 7-12 днів). Він попереджує розвиток або суттєво зменшує вираженість спонтанних або спровокованих пароксизмів.

Параліч періодичний гіперкаліємічний родинний практично трапляється у дітей до 5 років, частіше у хлопчиків. Пароксизми виникають вдень: раптово у вигляді слабкості в нижніх кінцівках, інколи до повної втрати тонусу. Рухи стають утрудненими, хворий не може підняти голову, кашляти, глибоко дихати. По мірі наростання проявів нападу збільшується вміст калію в крові, особливо у хлопчиків. Успадковується хвороба за автосомно-домінантним типом. Провокує пароксизми калію хлорид. Тяжкі напади паралічу описані при наркозі. Мабуть, наркозні засоби їх провокують.

9.5. Генетично обумовлена реакція на глюкокортикостероїди

При повторній інстиляції розчинів глюкокортикостероїдів у кон'юнктивальний мішок внутрішньоочний тиск поступово зростає, особливо в осіб, яким за 40 років, а також у хворих на відкритокутову глаукому. Так, під впливом 0,1 % розчину дексаметазону-21-фосфату відмічається тримодальний розподіл досліджуваних осіб за ступенем підвищення внутрішньоочного тиску. Зокрема, через 4 тижні приріст цього показника до 5 мм рт. ст. спостерігається у 66 % досліджуваних, від 6 до 15 мм рт. ст. – у 29 % і більше 15 мм рт. ст. – у 5 %. Ці дані, а також генетичні обстеження членів родин досліджуваних осіб довели існування трьох самостійних генотипів: $R^L R^L$, $R^L R^H$ і $R^H R^H$. Алель R^L відповідає за низький тиск, R^H – за високий. Генотип $R^L R^L$ складають

особи, в яких реакція на дексаметазон не перевищує 5 мм рт. ст., генотип $R^H R^H$ – коли він перевищує 15 мм, а проміжний генотип $R^L R^H$ знаходиться в межах від 5 до 15 мм.

Ця тримодальність розподілу має місце і серед хворих на відкритокутову глаукому при підвищеному вихідному внутрішньоочному тиску. Однак серед них генотип $R^L R^L$ трапляється значно рідше, ніж серед здорових осіб, але частіше $R^L R^H$ і $R^H R^H$. Вважають, що носій гена R^H характеризується схильністю до глаукоми. Якщо ризик появи глаукоми у носіїв $R^L R^L$ прийняти за одиницю, то для $R^L R^H$ він становить 18, а для $R^H R^H$ – 101. Результати обстеження хворих на відкритокутову глаукому і членів їх родин вказують на успадкування реакції ока на дексаметазон за автономно-рецесивним типом.

Хворим на глаукому призначення симпатоміметичних (адреналіну гідрохлориду, ефедрину гідрохлориду, кокаїну гідрохлориду, мезатону) і холінолітичних засобів (атропіну сульфату, скополаміну гідроброміду) протипоказано, бо вони провокують гострі напади цього захворювання. Деякі з цих препаратів можуть викликати гострі напади і в осіб лише зі схильністю до глаукоми.

Гострі напади глаукоми характеризуються різким болем в очах і скронях. Часто він охоплює всю половину голови, іррадіює в щелепи і зуби. Порушується зір, інколи досить раптово. Зменшується глибина передньої камери ока.

Для попередження гострих нападів глаукоми хворим з гострокутовою будовою ока не призначають симпатолітичні і холінолітичні засоби. У випадку появи таких нападів глаукоми, спровокованих лікарськими засобами, проводять інстиляцію в кон'юнктивальний мішок засобів, що звужують зіницю: пілокарпіну гідрохлориду, прозерину, фосфаколу й ін. Рекомендують також фенобарбітал у седативних дозах, вітамін B_1 , сечогінні засоби.

9.6. Первинна подагра

Це захворювання розвивається тільки в літніх чоловіків через порушення обміну і екскреції пуринів. Воно виражається прискоренням синтезу сечової кислоти і пониженням виведення її нирками. Накопичення уратів у кістковій і хрящовій тканинах спричиняє появу запальних процесів, особливо в суглобах, і утворення сечокислих конкрементів у нирках. Успадкується подагра за автосомно-домінантним типом з неповною пенетрантністю.

В осіб з генетично детермінованою схильністю до порушення обміну пуринів ознаки подагри легко виникають під впливом численних зовнішніх факторів, зокрема алкоголю і діуретичних засобів: дихлотіазиду і фуросеміду. Вживання алкогольних напоїв стимулює процес утворення лактату з пірувату, що негативно відбивається на екскреції сечової кислоти нирками. Це сприяє підвищенню вмісту її в організмі, провокує загострення хвороби. Дихлотіазид і фуросемід гальмують виведення сечової кислоти нирками, чим сприяють виникненню гіперурикемії.

Крім того, поява нападів подагри можлива при лікуванні хворих ціанокобаламіом, солями золота, бензилпеніциліном, препаратами печінки. В осіб, схильних до подагри, раптове припинення ін'єкцій кортикотропіну або приймання кортикостероїдних засобів також може спровокувати напад.

Напад подагри виникає раптово або після продромального періоду у вигляді психічного пригнічення, кишкових розладів переважно вночі. Виникає різкий біль у ділянці одного чи декількох суглобів. Вони набрякають, шкіра над ними стає гіперемійованою, напруженою. З'являється сильний озноб. Температура нерідко перевищує 41° С.

Профілактика передбачає виключення приймання дихлотіазиду і фуросеміду, тим більше вживання алкогольних напоїв. Неприпустима також раптова відміна лікування кортикотропіном і кортикостероїдними засобами.

Гострі напади подагри усуваються колхіцином, бутадіоном або індометацином, засобами, що сприяють виведенню

молочної кислоти з сечею, а також алопуринолу, який гальмує її синтез.

Колхіцин при подагричному артриті значно полегшує біль і запалення протягом 12-24 год, не впливаючи ні на метаболізм пуринів, ні на екскрецію уратів. Використовується також для профілактики рецидивів подагричного артриту. Для тривалого лікування непридатний, так як нерідко викликає болісну діарею, а також нудоту, блювання, біль у животі тощо. Призначається хворим по 0,5-1 мг всередину, потім – по 0,5 мг кожні 2 год до полегшення болю або появи нудоти чи діареї; для профілактики – по 0,5 мг 1-3 рази на день.

З нестероїдних протизапальних засобів перевага надається індометацину і бутадіону. Індометацин призначають по 0,05 г 3-4 рази на добу; при появі ефекту дозу зменшують вдвічі; лікування триває 5 днів. Лікування бутадіоном – 3 дні. Початкова доза становить 0,4 г, потім – по 0,2 г кожні 6 год.

У програму лікування подагри обов'язково включаються урикозуричні засоби, бо вони понижують вміст уратів у хворих з подагричними відкладаннями або з великою частотою больових нападів. Вони (пробенецид і сульфінпіразон), як органічні кислоти, сприяють екскреції сечової кислоти, поступовій резорбції подагричних відкладень з наступним полегшенням перебігу артриту і ремінералізації кісток.

Урикозуричну терапію починають після декількох нападів подагричного артриту, 2-3 тижні після останнього. Пробенецид призначають в дозі 0,5 г щоденно збільшуючи її упродовж тижня до 1 г. Початкова доза сульфінпіразону 0,2 г щоденно з наступним збільшенням до 0,4-0,8 г на день під час приймання їжі (для зменшення подразнення шлунково-кишкового тракту).

Алопуринол обмежує синтез сечової кислоти, бо інгібує ксантиноксидазу, тому понижує рівень уратів у плазмі. Лікування подагри цим препаратом починають з дози 0,1 г щоденно з наступним збільшенням (протягом 3 тижнів) до 0,3 г тривало, інколи все життя. В перші тижні лікування алопуринол доцільно комбінувати з колхіцином або індометацином (для попередження нападів подагричного артриту).

9.7. Спадкові геморагічні захворювання

Деякі спадкові захворювання супроводжуються кровотечами, зокрема гемофілія і хвороба Віленбранда.

Гемофілія зумовлена дефіцитом фактора VIII згортання крові, гемофілія В – фактора IX. Розрізняють також гемофілію С і Д. Для цих захворювань характерна підвищена кровоточивість при травмі і крововиливи в суглоби, особливо в колінні, над'яtkово-гомiлкові і ліктьові. Успадковується за рецесивним типом, зчеплено зі статтю.

Хвороба Вілебранда клінічно подібна на гемофілію, але відрізняється нормальним часом згортання крові, різко позитивним симптомом щипка і тривалим часом кровотечі. Кровоточивість зумовлена функціональними порушеннями судинної стінки (капіляропатія) і деяким дефіцитом фактора VIII у крові (інколи одночасно факторів VIII і IX або VIII і V). Успадковується за автосомно-домінантним типом. Частіше хворіють жінки.

Перші ознаки цього захворювання виникають у дітей віком 9-12 міс, рідше 2-3 років. Проявляється крововиливами у слизові і підслизові оболонки порожнини носа і рота, гематомами, дуже часто носовими кровотечами, рідше – з ясен, мигдаликів, у дівчаток – масивними матковими кровотечами. Гемартрози у дітей трапляються рідко.

При гемофілії (ймовірно, лише при гемофілії В) і хворобі Вілебранда приймання ацетилсаліцилової кислоти може призвести до масивної кровотечі. Хворі нерідко використовують її через біль у суглобах, яка зумовлюється гемартрозами. Ця кислота, хоча тимчасово проявляє знеболювальну дію, збільшує кровоточивість і біль. У такому випадку можливе виникнення не тільки гемартрозів, але й шлункових кровотеч, навіть крововиливу у мозок. Поряд з цим, виникає значна припухлість суглобів, підвищується температура шкіри над ними, виникає біль, особливо при рухах. Навіть після одноразового приймання ацетилсаліцилової кислоти при гемофілії і хворобі Вілебранда кровотеча може продовжуватися декілька днів.

Профілактика полягає у тому, щоб не застосовувати ацетилсаліцилову кислоту за будь-якими показаннями.

Лікування хвороби Вілебранда передбачає інфузії одногрупної крові, призначення вікасолу, аскорбінової кислоти в комбінації з рутином. Позитивні результати можуть бути досягнуті і при гемофілії А шляхом введення у вену 1-дезаміно-8-Д-аргінінвазопресину в дозах 0,3-0,5 мг/кг. Настає підвищення згортальності крові у зв'язку із зростанням коагуляційної активності фактора VIII крові у середньому в 4-6 разів.

9.8. Системний червоний вовчак

Це одне з найважчих і найрозповсюдженіших аутоімунних захворювань сполучної тканини. Ймовірно, як і деякі інші колагенози, ця хвороба розглядається як спадково детерміноване захворювання або захворювання з генетично зумовленою схильністю. Воно виникає або загострюється під впливом деяких несприятливих зовнішніх і внутрішніх факторів, зокрема деяких лікарських засобів. Серед них: антигіпертензивні (апресин, резерпін, метилдофа), протиаритмічні (новокаїнамід, хінідин), протиепілептичні (дифенін, гексамідин, карбамазепін, етосуксимід, триметин, фенобарбітал), хіміотерапевтичні (бензилпеніцилін, стрептоміцин, тетрациклін, сульфаніламід, похідні ГНК) засоби, бутадіон, пеніциламін, алопуринол, клофібрат, метил- і пропілтіоурацил, кортикостероїди, оральні проти-заплідні препарати. Під їх впливом зростають клінічні прояви системного червоного вовчака. З'являється тривала лихоманка, артрити і артралгії, висипка і феномен "метелика" на обличчі, інколи ознаки ендо- і перикардиту, хронічної пневмонії, гломерулонефриту, спленомегалія, збільшення лімфатичних вузлів, гіпохромна анемія тощо. При відміні цих препаратів далеко не завжди відмічається затихання патологічного процесу. Захворювання може прогресувати

аж до смерті. Тому при загостренні системного червоного вовчака необхідно провести енергійне лікування кортикостероїдами й іншими засобами.

Вказані лікарські препарати можуть не тільки загострювати ідіопатичний системний червоний вовчак, але й спричиняти розвиток лікарського системного червоного вовчака. На відміну від ідіопатичного вовчака, він перебігає менш тяжко і після відміни підозрюваного лікарського засобу, як правило, зникає. При лікарському системному червоному вовчаку нирки вражаються дуже рідко.

У світовій літературі описано декілька сот випадків синдрому червоного вовчака, який виникав через тривале лікування лікарськими засобами. Причому близько 2/3 з них були індуковані апресином і новокаїнамідом. Нерідко таке ускладнення викликає хінін, протиепілептичні засоби, аміназин, ізоніазид, пеніциламін. Переважно лікарський системний червоний вовчак виникає у процесі лікування хворих новокаїнамідом. Сумарна доза, яка необхідна для індукування цього захворювання новокаїнамідом, варіює від 14 до 3600 г. Від початку лікування до появи ознак цього захворювання проходить від 3 міс до 2 років безперервного приймання новокаїнаміду, в середньому 6 міс. В окремих випадках цей строк скорочується до 2 тижнів або продовжується до 4,5 років і більше.

На другому місці за частотою спричинення лікарського системного червоного вовчака знаходиться апресин. Це захворювання звичайно виникає не менш ніж через 3 місяці, інколи декілька років, щоденного приймання цього препарату в дозі 0,4 г. При відміні його прояви хвороби поступово зникають аж до повного одужання. Пришвидшити виздоровлення можливо шляхом приймання кортикостероїдних засобів. Ці препарати використовують також для лікування ідіопатичного системного червоного вовчака. Проте вони не виліковують хворих, але надійно пригнічують небезпечні для життя процеси автоагресії.

Хворим, особливо на гостру форму системного червоного вовчака, призначають кортикостероїди, зокрема преднізо-

лон у строго індивідуальних дозах, в середньому по 50-80 мг на добу, а при дуже тяжкому перебігу захворювання – по 150-200 мг, навіть 300 мг протягом декількох тижнів. У міру поліпшення стану хворих доза цього препарату зменшується. Після досягнення стійкої ремісії поступово переходять на "підтримуючі" дози (10-15 мг на добу).

Менш ефективними засобами є ацетилсаліцилова кислота, хінгамін тощо. Включення в комплексну програму лікування вітамінів сприяє більш високій переносимості глікокортикостероїдів і попереджує виникнення деяких негативних реакцій. Для лікування остеопорозу і міастенії при системному червоному вовчаку використовують тестостерон і анаболічні стероїди. Імунодепресантами (азатиоприном, циклофосфаном, меркаптопурином та ін.) вдається пригнітити утворення антиядерних антитіл. Призначення їх особливо необхідне при люпуснефриті.

9.9. Інші спадкові захворювання

При деяких типах спадкової гіперліпідемії, зокрема III, IV, V, відмічається підвищена чутливість хворих до глюкози. Приймання її, як і дієта, багата на вуглеводи, підвищує клінічні і біохімічні прояви гіперліпідемії. Це зумовлено стимулювальним впливом глюкози на синтез β -ліпопротеїнів, які забезпечують транспорт нерозчинних у воді холестерину і тригліцеридів до тканин. Через це зростає рівень холестерину в крові і вміст тригліцеридів у плазмі, погіршується стан хворих. При цьому збільшується ксантоматоз, частішають напади стенокардії (у хворих на III, IV типи гіперліпідемії), загострюється цукровий діабет (у хворих на III і V типи), частішають і підсилюються напади кишкової коліки (у хворих на V тип).

Враховуючи це, призначення глюкози хворим з III-V типами спадкової і вторинної гіперліпідемії протипоказане. Крім того, слід обмежити вживання вуглеводів.

Загострення шизофреноподібної симптоматики звичайно спостерігається під впливом фенаміну, бо він має властивість як звільнювати катехоламіни, переважно дофамін, із депо, так і гальмувати їх інактивацію. Аналогічна дія характерна і для препарату леводопи – попередника дофаміну. Дія цих засобів на шизофренічний процес стимулюється препаратами групи фенотіазину, мабуть, у зв'язку з гальмуванням медіаторної дії дофаміну на постсинаптичні адренорецептори.

Призначення леводопи протипоказане і при прогресуючій спадковій хорей (хворобі Гентингтона, хорейчній деменції). Це захворювання характеризується прогресуючими змінами особи і деменцією. У зв'язку з дистрофією підкіркових структур і кори фронтальної ділянки, звивини великих півкуль згладжуються, шлуночки розширюються. Настає атрофія мозку. Зменшується кількість малих нейронів Гольджі в смугастому тілі. У мозку хворих знижується рівень γ -аміномасляної кислоти. Успадковується це захворювання за автосомно-рецесивним типом.

У носіїв гена хвороби Гентингтона леводопа викликає мимовільні хоресподібні рухи, причому в значно менших дозах, ніж у хворих паркінсонізмом і здорових осіб. Приймання цього препарату може спричинити виникнення м'якої форми хорей. Подібно до леводопи насильні рухи при хорей Гентингтона підсилює 2-бромергокриптин. Ця дія проявляється під час приймання його хворими в дозах більше 45 мг на добу. У деяких осіб позитивний ефект може бути досягнутий шляхом застосування попередників ацетилхоліну, засобів, що блокують ацетилхолінестеразу, галоперидолу тощо.

Провокуюча дія на спадкові й інші захворювання характерна і для антигіпертензивного засобу дебризохіну. Цей препарат в організмі метаболізується шляхом ациклічного гідроксилування в 4-гідроксидебризохін. Як виявилось, цей процес контролюється моногенною діалельною системою при домінуванні алеля "нормального" гідроксилування. У гомози-

готних носіїв окислюється до 70 % дебризохіну під час приймання його перорально, тоді як у гомозигот за дефектним алелем – не більше 3 % тієї ж дози і за однаковий час. Частота гомозигот за рецесивним геном, який відповідає різко підвищеною реакцією на дебризохін, серед європейців становить близько 6 %, а серед, наприклад, єгиптян – не більше 1,5 %.

Приймання цього препарату у деяких хворих на гіпертензію призводить до появи гіпертонічного кризу й інших вегетосудинних порушень.

Провокуючу дію при спадкових захворюваннях проявляють не тільки вказані в цій главі лікарські засоби, але й різні отрути і ліки в токсичних дозах. Зокрема, загострення хвороби Мінамата виникає при отруєнні органічними сполуками ртуті, хвороби ітаї-ітаї – препаратами кадмію. Порушення функції нирок при синдромі Фанконі різко зростають при отруєнні препаратами групи тетрацикліну, солями важких металів (свинцю, кадмію, ртуті, урану), а також лізолем.

10. Викладання фармакогенетики в медичному вузі

Мабуть, існуюче відставання нашої країни у вивченні і науковій розробці перспективних проблем фармакогенетики слід починати з викладання її основ у біологічних, медичних і ветеринарних вузах. Відомо, що введення в навчальний процес і клінічну практику нової наукової інформації з будь-яких доклінічних дисциплін – справа досить відповідальна і нелегка. Це, зокрема, зумовлено їх швидким розвитком і хронічною відсутністю вільних навчальних годин у планах підготовки молодих фахівців. Тому, на наш погляд, викладання фармакогенетики в медичних вузах слід проводити не у вигляді самостійного курсу, що тепер нереально, а включенням відповідної інформації з фармакогенетики в ті розділи доклінічних і клінічних дисциплін, де це буде найбільш доцільно.

Із доклінічних дисциплін більшість проблем фармакогенетики слід вивчати студентами на кафедрі фармакології, а також у процесі освоєння клінічної фармакології, в якійсь мірі – на кафедрах біохімії і патофізіології. Клінічні аспекти фармакогенетики доцільно викладати на кафедрах педіатрії, внутрішніх захворювань, хірургії, анестезіології, психоневрології тощо.

Як зазначалось, за півстоліття свого існування фармакогенетика глибоко проникла в численні проблеми фармакології, стала її молекулярною основою. Тому тепер розглядати молекулярні механізми дії лікарських засобів на організм без фармакогенетики неможливо. Наш майже 20-літній досвід викладання основ фармакогенетики в Тернопільській державній медичній академії ім. І.Я. Горбачевського на кафедрі фармакології виявився позитивним. У процесі вивчення основних досягнень фармакогенетики у студентів зростає зацікавленість у більш глибокому вивченні фармакології, створюється цілісне уявлення про досить

складний процес взаємодії лікарських засобів з живими структурами організму, зокрема на генетичному рівні.

У вступній лекції з фармакології слід зупинитися, перш за все, на визначенні фармакогенетики як наукового напрямку фармакології, генетики і медицини, який вивчає генетично детерміновані реакції організму на лікарські засоби, а також охарактеризувати її основні проблеми. До них відносяться: сутність дії ліків на генетичний апарат, роль генетичних факторів у видовій і індивідуальній чутливості організму до них, роль цих факторів в індуктивній і інгібуючій дії, механізм нетипових реакцій організму на лікарські засоби при генетичних захворюваннях (дефектах), розробка методів профілактики і лікування генетично зумовлених негативних наслідків фармакотерапії і лікування спадкових захворювань. Завершити цю лекцію слід переліком завдань фармакогенетики, вказати на перспективи і зазначити, що з'ясування впливу хімічних речовин на живі об'єкти на молекулярному, зокрема генетичному рівні, сприяє прогресу багатьох проблем медицини, зокрема проблеми з'ясування суті життя.

Викладаючи вчення про дозування лікарських засобів, слід відзначити, що, на відміну від токсикології, фармакогенетика вивчає генетично детерміновані реакції організму при введенні в організм лікарських засобів у терапевтичних дозах. Доцільно це твердження розвинути на прикладах, коли дія дитиліну в загальноприйнятих дозах може продовжуватися від декількох хвилин до 2-4 год і більше, а сульфаніламід, похідні нітрофурану і багато інших засобів у терапевтичних дозах, навіть при одноразовому прийманні, можуть викликати тяжкі гемолітичні кризи і анемію. Механізм цих фармакогенетичних ефектів слід розкрити на генетичному і біохімічному рівнях, відзначити значення атипових ферментів, які впливають на метаболізм і дію лікарських засобів.

У лекції, в якій викладається індивідуальна чутливість організму до медикаментозних засобів, доцільно відзначити

важливу роль у цьому генетичних факторів, вказати, що випадки значних відхилень у чутливості організму до ліків є не виняток, а прояв загальнобіологічної закономірності. На діапозитиві слід продемонструвати криву нормального розподілу показника ED_{50} (криву Гауса) і варіанти її, які відображають наявність у популяції груп осіб з підвищеною і (або) пониженою чутливістю до того чи іншого препарату. Після цього такі варіанти необхідно порівняти з даними інтенсивності метаболізму лікарських засобів. Цим самим студентам надається можливість переконатися в тому, що генетично зумовлена ступінь чутливості організму до лікарського засобу визначається відповідною інтенсивністю його метаболізму. Вказати також, що інколи в основі лікарської непереносимості лежить надто низька біотрансформація ліків, а в основі пониженої чутливості, навпаки, – дуже інтенсивний метаболізм. Саме тут доцільно зазначити, що відмінності в метаболізмі ліків в основному зумовлені існуванням багатьох ферментів, які забезпечують цей процес не в одній, а в багатьох молекулярних формах (ізоферментах) з різною каталітичною активністю. У якості класичного прикладу слід навести дані про поліморфізм сироваткової бутирилхолінестерази. Завершити виклад цієї проблеми фармакології можна аналізом результатів досліджень лікарських засобів на одно- і двояйцевих близнятах.

При характеристиці механізмів і способів метаболізму лікарських засобів слід звернути увагу студентів на генетично детерміновані порушення структури й властивості ряду ферментів, так званих ензимопатіях. Необхідно зазначити, що при деяких з них різко порушується інтенсивність метаболізму ліків і, у зв'язку з цим, зменшується їх фармакологічна дія. Так, при недостатності сироваткової бутирилхолінестерази різко пролонгується дія ефірів холіну, при акаталазії зростає ефект і збільшується токсичність етилового спирту, при недостатності фенілаланін-гідроксилази зростає активність катехоламінів тощо. І навпаки, при дефіциті глюкозо-6-фосфатази різко послаб-

люється гіперглікемічний ефект адреналіну, глюкагону і галактози, при деяких спадкових захворюваннях зростає толерантність до вітамінів РР, В₆, В₁₂ і ін. Доцільно вказати, що при ряді ензимопатій дія деяких препаратів зовсім не проявляється (каталази при акаталазії тощо).

На лекції і практичному занятті, присвячених токсичності лікарських засобів, доцільно вказати на генетичний аспект цієї проблеми. Студенти повинні знати, що при ряді спадкових захворювань різко зростає токсичність багатьох ліків. Переважно безпосередньою причиною цього є ферменти, які прямо чи опосередковано впливають на метаболізм медикаментозних засобів. Причому спадкова токсичність їх може проявлятися у двох варіантах. По-перше, може різко зростати атипова токсичність, навіть при застосуванні ліків у мінімальних терапевтичних дозах, а по-друге, можуть загострюватися спадкові захворювання, які до застосування відповідного препарату мали латентний або в'ялий перебіг (провокує дія ліків). Зокрема, багато лікарських препаратів викликає гемолітичний криз і анемію при спадковій недостатності ГбФД, глутатіонредуктази, нестабільних гемоглобінозах, а інгаляційні наркозні засоби – злоякісну гіпертермію тощо. Провокують загострення спадкових захворювань, зокрема, печінкові порфірії, первинну подагру, гіпербілірубінемії, метгемоглобінемію, та багато лікарських засобів.

На практичному занятті на тему "Наркозні засоби" слід зазначити, що при деяких спадкових захворюваннях інгаляційні наркозні засоби можуть зумовити досить небезпечні ускладнення. Це злоякісна м'язова ригідність у людей із схильністю до злоякісної гіпертермії, різке збільшення наркозної дії при родинній дисавтономії (синдром Райлі-Дея), провокація гострого нападу печінкової порфірії, і гострих нападів періодичного гіперкаліємічного родинного паралічу (хвороба Гамсторпа) тощо. Слід також зазначити, що деякі з цих ускладнень, зокрема, злоякісна гіпертермія, становлять дуже велику загрозу для життя пацієнта. Тільки

комплекс ранніх активних фармакотерапевтичних і реанімаційних заходів може врятувати його. Кожен студент повинен враховувати, що жарознижувальні лікарські засоби не в змозі ліквідувати таку гіпертермію, тому застосування їх при цій патології зайве.

При вивченні фармакології протитуберкульозних засобів доцільно розглянути фармакогенетику похідних гідразину ізоніотинової кислоти і з'ясувати питання про дозування, ефективність і токсичність їх у різних фенотипів.

Для ілюстрації матеріалу слід створити відповідні таблиці, рисунки, схеми, слайди. Для цього можна використати надану нами інформацію про основні фармакогенетичні ефекти лікарських засобів при генетичних дефектах (див. "Додаток").

ДОДАТОК
Основні фармакогенетичні ефекти лікарських засобів
при генетичних дефектах (захворюваннях)

Генетичний дефект (захворювання)	Фармакогенетичний ефект (лікарські засоби)
1	2
Наркозні і снодійні засоби	
Схильність до злоякісної гіпертермії	Злоякісна гіпертермія і прогресуюча м'язова ригідність (інгальяційні наркозні засоби)
Osteogenesis imperfecta	Доброякісна гіпертермія (фторотан)
Дисавтономія родинна (синдром Райлі-Дея)	Різке зростання наркозної дії (фторотан, метоксифлуран)
Первинна гіперкальціурія	Прискорення утворення оксалатних каменів у нирках і підсилення нефрокальцинозу (метоксифлуран)
Печінкові порфірії	Провокація гострого нападу захворювання (інгальяційні наркозні засоби, барбітурати)
Періодичний гіперкаліємічний родинний параліч	Провокація гострих нападів захворювання (інгальяційні наркозні засоби, барбітурати)
Спадкові некон'юговані гіпербілірубінемії	Підвищення гіпербілірубінемії і підсилення жовтяниці; при синдромі Кріглера-Наджара небезпека ядерної жовтяниці (барбітурати, хлоралгідрат)
Алкоголь, транквілізатори і протисудомні засоби	
Дефіцит каталази (акаталазія)	Підсилення дії і підвищення токсичності етанолу; зменшення дії і токсичності метанолу
Печінкові порфірії	Загострення захворювання (етанол, мепробамат, дифенін)
Схильність до порушення обміну пуринів	Виникнення подагри (етанол)
Спадкові кон'юговані гіпербілірубінемії	Збільшення гіпербілірубінемії і підсилення жовтяниці (етанол)
Періодичний гіпокаліємічний родинний параліч (хвороба Вестфала)	Провокація гострих нападів (етанол)
Недостатність печінкових гідроксилаз	Підсилення дії дифеніну

1	2
Знеболювальні і жарознижувальні засоби	
<p>Дефіцит Г6ФД і глутатіонредуктази еритроцитів, дефект у синтезі глутатіону еритроцитів, нестабільні гемоглобінози</p> <p>Печінкові порфірії</p> <p>Спадкові некон'юговані гіпербілірубінемії</p> <p>Гемофілії і хвороба Вілебранда</p> <p>Дефіцит метгемоглобінредуктази</p> <p>Системний червоний вовчак</p> <p>Недостатність мікосомальних гідроксилаз</p>	<p>Гемолітичний криз і анемія (фенацетин, кислота ацетилсаліцилова, амідопірин, антипірин)</p> <p>Загострення захворювання (амідопірин, антипірин)</p> <p>Підвищення гіпербілірубінемії і підсилення жовтяниці; при синдромі Кріглера-Наджара небезпека ядерної жовтяниці (фенацетин, парацетамол)</p> <p>Збільшення кровоточивості (ацетилсаліцилова кислота)</p> <p>Підсилення проявів метгемоглобінемії (парацетамол, антипірин, фенацетин)</p> <p>Загострення захворювання (бутадіон)</p> <p>Метгемоглобінемія (фенацетин)</p>
Засоби медіаторної дії	
<p>Недостатність фенілаланінооксидази (фенілкетонурія)</p> <p>Прогресуюча спадкова хорея (хвороба Гентингтона)</p> <p>Застійна форма первинної глаукоми</p> <p>Дефект глюкозо-6-фосфатази (нефромегальний глікогеноз)</p> <p>Системний червоний вовчак</p> <p>Недостатність сироваткової бутирилхолінестерази</p> <p>Підвищення активності сироваткової бутирилхолінестерази (варіант Cinthiana)</p>	<p>Підсилення дії катехоламінів (адреналін, норадреналін)</p> <p>Мимовільні хорееподібні рухи (леводопа)</p> <p>Напади глаукоми (симпатоміметики і холінолітики)</p> <p>Різка зменшення гіперглікемічної дії адреналіну, глюкагону, галактози</p> <p>Загострення захворювання (спазмолітики, апресин)</p> <p>Різка подовження дії дитиліну і інших ефірів холіну</p> <p>Різка укорочення дії дитиліну і інших ефірів холіну</p>

1	2
Вітамінні препарати	
<p>Дефіцит Г6ФД і глутатіонредуктази еритроцитів, дефект у синтезі глутатіону еритроцитів, нестабільні гемоглобінози</p> <p>Недостатність печінкових гідроксилаз</p> <p>Спадкові некон'юговані гіпербілірубінемії</p> <p>Рахіт, резистентний до вітаміну Д</p> <p>Хвороба Хартнупа</p> <p>Недостатність кінуренінази, цистатіонсинтетази чи цистатіонінази, дефект декарбоксилази глютамінової кислоти</p> <p>Сидероахрестична анемія (недостатність синтетази ω-амінолевулінової кислоти)</p> <p>Метилмалонова ацидурія</p> <p>Схильність до порушення обміну пуринів</p>	<p>Гемолітичний криз і анемія (водорозчинні аналоги вітаміну К₃)</p> <p>Під час лікування дикумарином і неodikумарином різко зростає протромбіногенна дія вітаміну К₃</p> <p>Збільшення гіпербілірубінемії і підсилення жовтяниці (водорозчинні аналоги вітаміну К₃, нікотинова кислота)</p> <p>Різке послаблення дії (препарати вітаміну Д)</p> <p>Різке послаблення дії (нікотинова кислота і її амід)</p> <p>Різке послаблення дії піридоксину</p> <p>Повна відсутність дії (препарати заліза і вітамін В₁₂), різке послаблення дії (піридоксин)</p> <p>Різке послаблення дії (вітамін В₁₂)</p> <p>Поява ознак подагри (вітамін В₁₂)</p>
Гормональні препарати	
<p>Печінкові порфірії</p> <p>Спадкові некон'юговані гіпербілірубінемії</p> <p>Спадкові кон'юговані гіпербілірубінемії</p>	<p>Загострення захворювання (естрогени і препарати, до складу яких вони входять, наприклад, протизаплідні)</p> <p>Збільшення гіпербілірубінемії і підсилення жовтяниці (естрогени, гестагени і препарати, до складу яких вони входять)</p> <p>Збільшення гіпербілірубінемії і посилення жовтяниці (естрогени і препарати, до складу яких вони входять, наприклад, протизаплідні)</p>

1	2
<p>Періодичний гіпокаліємічний родинний параліч</p> <p>Псевдогіпопаратиреоїдизм</p> <p>Спадкова нечутливість кори надниркових залоз до кортикотропіну</p> <p>Схильність до порушення обміну пуринів</p>	<p>Провокація гострих нападів (інсулін, адреналін, мінералокортикоїди, крім альдостерону)</p> <p>Різка послаблення дії паратиреоїдину</p> <p>Різка послаблення дії кортикотропіну</p> <p>Поява ознак подагри через раптове припинення ін'єкцій кортикотропіну або приймання кортикостероїдів</p>
Хіміотерапевтичні засоби	
<p>Дефіцит Г6ФД, дефіцит глутатіонредуктази еритроцитів, дефект у синтезі глутатіону еритроцитів, нестабільні гемоглобінози</p> <p>Спадкові некон'юговані гіпербілірубінемії</p> <p>Дефіцит метгемоглобінредуктази</p> <p>Печінкові порфірії</p> <p>Системний червоний вовчак</p> <p>Схильність до порушення обміну пуринів</p> <p>Недостатність N-ацетилтрансферази у фенотипі повільних інактиваторів ізоніазиду</p>	<p>Гемолітичний криз і анемія (сульфаніламід, похідні нітрофурану, левоміцетин)</p> <p>Підвищення гіпербілірубінемії і підсилення жовтяниці; при синдромі Кріглера-Наджара небезпека ядерної жовтяниці (левоміцетин, сульфаніламід)</p> <p>Підсилення проявів метгемоглобінемії (левоміцетин, сульфаніламід, фурадонін)</p> <p>Загострення захворювання (грізеофульвін, сульфаніламід)</p> <p>Загострення захворювання (пеніцилін)</p> <p>Поява клінічних ознак подагри (пеніцилін, стрептоміцин)</p> <p>Підвищення токсичності, поліневрит, у хворих на епілепсію почашення нападів (сульфадимезин)</p>
Протитуберкульозні і протималярійні засоби	
<p>Дефіцит Г6ФД і глутатіонредуктази еритроцитів, дефект у синтезі глутатіону еритроцитів, нестабільні гемоглобінози</p>	<p>Гемолітичний криз і анемія (ПАСК, примахін, хінгамін, акрихін, хіноцид)</p>

Продовження додатку

1	2
Недостатність N-ацетилтрансферази у фенотипі повільних інактиваторів ізоніазиду	Підвищення токсичності, поліневрит у хворих на епілепсію почашення нападів (похідні ГНК)
Дефіцит метгемоглобінредуктази	Підсилення проявів метгемоглобінемії (ПАСК, примахін, хінін)
Недостатність N-ацетилтрансферази у фенотипі повільних інактиваторів ізоніазиду	Підвищення токсичності, поліневрит, у хворих на епілепсію почашення нападів (похідні ГНК)
Спадкові некон'юговані гіпербілірубінемії	Підвищення гіпербілірубінемії і посилення жовтяниці, при синдромі Кріглера-Наджара небезпека ядерної жовтяниці (ПАСК)
Системний червоний вовчак	Загострення захворювання (похідні ГНК, ПАСК)
Печінкові порфірії	Загострення захворювання (хінгамін)
Інші препарати	
Дефіцит каталази (акаталазія)	Відсутність дії пероксиду водню
Дефіцит Г6ФД і глутатіонредуктази еритроцитів, дефект у синтезі глутатіону еритроцитів, нестабільні гемоглобінози	Виникнення гемолітичного кризу і анемії (метиленовий синій, толбутамід, хінідин)
Недостатність гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази	Утворення ксантинових каменів (алопуринол)
Схильність до порушення обміну пуринів	Поява клінічних ознак подагри (препарати маткових ріжків, солі золота, препарати печінки)
Спадкові некон'юговані гіпербілірубінемії	Підвищення гіпербілірубінемії і посилення жовтяниці (ментол, камфора, фенолфталеїн)
Періодичний гіперкаліємічний родинний параліч	Провокація гострих нападів (калійхлорид)
Дефіцит метгемоглобінредуктази	Посилення проявів метгемоглобінемії (натрію нітрит, амлінітрит, нітрогліцерин, сульфони, хлорати)

Продовження додатку

1	2
Спадкова недостатність α_1 -анти-трипсину	Прискорення виникнення хронічних захворювань легень, особливо у гомозигот (подразнювальні засоби)
Спадкова недостатність печінкових гідроксилаз	Підсилення дії непрямих антикоагулянтів (дикумарин, недикумарин, варфарин)
Спадкові гіперліпідемії III-V типів	Загострення захворювання (глюкоза)

Література

1. Губський Ю.І. Біологічна хімія. – Київ – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 508 с.
2. Латогуза І.К., Мала Л.Т., Циганенко А.Я. Клінічна фармакологія. – Харків: Основа, 1995. – Т. 1. – 528 с.
3. Скакун М.П. Фармакогенетика: Лекція для викладачів, курсантів і студентів медичних і біологічних вузів. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1999 – 36 с.
4. Скакун М.П., Посохова К.А. Основи фармакології з рецептурою. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1999. – 508 с.
5. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология. – Москва: Бином – Санкт-Петербург: Невский диалект, 1998. – Т. 1. – 612 с.
6. Кудрин А.Н., Скакун Н.П. Фармакогенетика и лекарства. – Москва: Знания, 1975. – Вып 4. – 64 с.
7. Кудрин А.Н., Скакун Н.П. Фармакогенетика и лекарства. – София: Медицина и физкультура. – 1977. – 60 с.
8. Кудрин А.Н., Скакун Н.П. Отрицательное действие лекарственных средств при генетической патологии ферментов // Сов. мед. – 1977. – № 5. – С. 103-110.
9. Лильин Е.Т., Трубников В.И., Ванюков М.М. Введение в современную фармакогенетику. – Москва: Медицина, 1984. – 160 с.
10. Основные достижения и задачи фармакогенетики / А.Н. Кудрин., Н.П. Скакун, В.И. Шендевицкий, И.А. Сытник // Фармация. – 1976. – № 1. – С. 82-86.
11. Скакун Н.П. Фармакогенетика, ее успехи и перспективы (обзор литературы) // Врач. дело. – 1974. – № 3. – С. 1-4.
12. Скакун Н.П. Генетическая патология уридиндифосфат-глюкуронил-трансферазы и вопросы отрицательного влияния некоторых лекарственных средств // Врач. дело. – 1975. – № 4. – С. 85-88.
13. Скакун Н.П. Основы фармакогенетики. – Киев: Здоров'я, 1976. – 168 с.
14. Скакун Н.П., Олейник А.Н., Шендевицкий В.И. Основы фармакологии и фармакогенетика розвиваючого організму. – Тернополь, 1976. – 36 с.
15. Скакун Н.П., Олейник А.Н., Шендевицкий В.И. Отрицательное действие миорелаксантов и наркотических средств при нас-

- ледственных заболеваниях (обзор литературы) // Хирургия. – 1976. – № 11. – С. 141-145.
16. Скакун Н.П. О наследственной толерантности организма к лекарственным средствам // Клин. мед. – 1977. – № 1. – С. 15-21.
 17. Скакун Н.П. Осложнения, возникающие в связи с применением лекарственных средств у больных с наследственными заболеваниями, и их профилактика: Методические рекомендации. – Тернополь, 1977. – 22 с.
 18. Скакун Н.П. Особенности действия лекарственных средств при некоторых наследственных заболеваниях // Терап. архив. – 1977. – № 1. – С. 132-136.
 19. Скакун Н.П. Генетически детерминированные осложнения фармакотерапии, их профилактика и лечение // Клин. мед. – 1978. – № 5. – С. 19-28.
 20. Скакун Н.П. Генетические факторы индивидуальной чувствительности организма к лекарственным средствам // Терап. архив. – 1978. – № 1. – С. 13-17.
 21. Скакун Н.П. Роль генетических факторов в действии лекарственных средств // Фармацевт. журн. – 1978. – № 15. – С. 16-19.
 22. Скакун Н.П. Фармакогенетика: Учебно-методические указания для студентов. – Тернополь, 1978. – 64 с.
 23. Скакун Н.П., Основные проблемы и задачи клинической фармакогенетики // Клин. мед. – 1980. – № 1. – С. 11-16.
 24. Скакун Н.П. Шендевицкий В.И. Фармакогенетика метгемоглобинообразующих средств // Терап. арх. – 1980. – № 6. – С. 100-104.
 25. Скакун Н.П. Клиническая фармакогенетика. – Киев: Здоров'я, 1981. – 200 с.
 26. Скакун Н.П. Фармакогенетика лекарственных препаратов, метаболизирующихся N-ацетилтрансферазой // Клин. мед. – 1982, – № 1. – С. 24-27.
 27. Скакун Н.П. О преподавании основ фармакогенетики в медицинском институте // Клин. мед. – 1985. – № 3. – С. 132-135.
 28. Соради И. Основы и педиатрические аспекты фармакогенетики. – Будапешт: Изд-во АН Венгрии, 1984. – 248 с.
 29. Спиричев В.В., Барашнев Ю.И. Врожденные нарушения обмена витаминов. – М.: Медицина, 1977. – 292 с.
 30. Шапошников А.М. Биохимические проявления генетической гетерогенности наследственных энзимопатий человека: / Автореф... докт. мед. наук. – Л., 1975. – 25 с.

31. Kalow W. Pharmacogenetics. Herediti and response to drugs. – Philadelphia: Sanders, 1962. – 308 s.
32. Meier H. Experimental pharmacogenetics. Physiopathology of heredity and pharmacologic responses. – New York-London: Academia Press, 1963. – 262 s.
33. Lohr Q.W., Waller H.D. Pharmakogenetik und Präventivmedizin. – Stuttgart: Thieme, 1966. – 418 s.

ЗМІСТ

Вступ	
1. Загальна фармакогенетика	
1.1. Зміст, основні проблеми і завдання фармакогенетики	
1.2. Методи дослідження в фармакогенетиці	
1.3. Фармакогенетичні ефекти і спадкові дефекти, їх класифікація	
2. Метаболізм лікарських засобів і його генетичне забезпечення	
2.1. Способи метаболізму лікарських засобів	
2.2. Основи генетики ферментів лікарського метаболізму і ензимопатії	
3. Генетичні фактори, які визначають реакцію організму на лікарські засоби	
3.1. Роль генетичних факторів у реакції організму на ліки	
3.2. Метаболізм та інші процеси, які впливають на генетично детерміновані відмінності в реакції організму на лікарські засоби	
3.3. Індивідуальна реакція організму на лікарські засоби і ефективність фармакотерапії	
4. Роль генетичних факторів в індуктивній та інгібуючій дії лікарських засобів	
5. Фармакогенетика лікарських препаратів, які метаболізуються N-ацетилтрансферазою	
6. Генетичні порушення, при яких значно зростає фармакологічна дія лікарських засобів	
6.1. Недостатність сироваткової бутирилхолінестерази	
6.2. Недостатність мікросомальних цитохром Р-450-залежних монооксигеназ	

- 6.3. Фенілкетонурія (фенілпіровиноградна олігофренія)
- 6.4. Недостатність гіпоксантин-фосфорибозилтрансферази.....
- 6.5. Дисавтономія родинна (синдром Райлі-Дея).....
- 7. Генетичні порушення, при яких дія лікарських засобів зменшується або не проявляється.....**
- 7.1. Акаталазія.....
- 7.2. Спадкова толерантність до препаратів кумарину....
- 7.3. Спадкові тіамінозалежні захворювання.....
- 7.4. Спадкові піридоксиназалежні синдроми.....
- 7.5. Спадкові порушення обміну нікотинової кислоти.....
- 7.6. Спадкові порушення обміну фолієвої кислоти.....
- 7.7. Спадкові порушення обміну біотину.....
- 7.8. Спадкові порушення обміну і функції холекальциферолу.....
- 7.9. Спадкові захворювання, при яких проявляється толерантність до гормональних препаратів.....
- 7.10. Інші генетичні порушення.....
- 8. Генетичні порушення, при яких зростає токсичність лікарських засобів.....**
- 8.1. Спадкова недостатність активності ГбФД.....
- 8.2. Спадкова недостатність активності глутатіонредуктази еритроцитів.....
- 8.3. Спадковий дефект у синтезі глутатіону.....
- 8.4. Нестабільні форми гемоглобіну (гемоглобінози).....
- 8.5. Схильність до злякисної гіпертермії.....
- 8.6. Апластична анемія, викликана левоміцетином.....
- 8.7. Інші спадкові захворювання.....
- 9. Генетичні порушення, при яких проявляється провокуюча дія лікарських засобів.....**
- 9.1. Спадкові метгемоглобінемії.....
- 9.2. Печінкові порфірії.....
- 9.3. Спадкові гіпербілірубінемії (жовтяниці).....
- 9.4. Періодичні паралічі.....

9.5. Генетично обумовлена реакція на глюкокорти- костероїди.....	
9.6. Первинна подагра.....	
9.7. Спадкові геморагічні захворювання.....	
9.8. Системний червоний вовчак.....	
9.9. Інші спадкові захворювання.....	
10. Викладання фармакогенетики в медичному вузі....	
Додаток. Основні фармакогенетичні ефекти лікарських засобів при генетичних дефектах (захворюваннях)	
Література	

Навчальний посібник
Скакун Микола Петрович
ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Науковий редактор *Ольга Усинська*
Редактор *Ірина Патуша*
Технічний редактор *Світлана Сисюк*
Коректор *Наталя Сороката*
Оформлення обкладинки *Павло Кушик*
Комп'ютерна верстка *Наталя Бенько*

Підписано до друку 4.05.2001. Формат 60x84/16.
Папір офсетний. Гарнітура Journal. Друк офсетний.
Ум.др.арк. 12,09. Обл.-вид. арк. 9,73.
Наклад 1000. Зам.

Оригінал-макет підготовлено у відділі комп'ютерної верстки
видавництва “Укрмедкнига”.
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.

Надруковано у друкарні видавництва “Укрмедкнига”
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.

Свідоцтво про внесення до державного реєстру суб'єктів видавничої справи
ДК № 348 від 02.03.2001 р.