



Реакция на медикаменты

GENEX

www.genex.ru

Персональный
генетический
отчет



Личные данные

Имя: Не предоставлено
Идентификационный код пациента: 501019999999001
Дата рождения: 01.05.1983
Пол: мужчина
Этничность: Европеоидная
Показания: Скрининговое обследование населения
Дата отчета: 17.03.2011
Дата получения: 17.02.2011

Направляющий врач

Проф. Ирина Свиридова
Россия, г.Москва, 121069,
ул.Поварская, 27
Москва RU, 121069 RU
Служебная информация: 20101221

Заведующий лабораторией:

Доктор James R. Nickel, M.D.

**Метод выполнения теста**

Генотипирование с помощью лучевого анализа серии молекулярных образцов

Лабораторная информация

Инвентарный №: B0000324
Код активации: PGDCY-LNMZX
Материал для анализа ДНК: Слюна
Дата забора образца: Не предоставлено

**Реакции на медикаменты**

У вас атипичная реакция на 5 исследуемых препаратов

Абакавир: гиперчувствительность
Кофеин: метаболизм
Статины: профилактика инфаркта миокарда
Статины: миопатия
Варфарин: чувствительность

Мы исследовали вашу реакцию на
10 лекарственных препаратов.

Одна из наиболее многообещающих целей генетических исследований – это дать возможность врачам назначать оптимальные вам лекарства, основываясь на вашем индивидуальном генотипе. Ваши генетические особенности могут влиять на эффективность различных препаратов, определять оптимальные дозировки и даже приводить к вредным последствиям, при неподходящем вам лекарственном средстве. Отчет компании Genex "Реакция на медикаменты" показывает, какие лекарственные средства оптимальны для вас, учитывая ваш генотип. Даже если в настоящее время вы не принимаете данные препараты, эта информация может быть крайне важной в экстренных ситуациях.



Название препарата	Цель генетического анализа	Результат анализа
Абакавир	Гиперчувствительность	Пациент находится в группе риска развития реакции гиперчувствительности к абакавиру. Возможно, что есть показания для альтернативной терапии. Подробности на 4 странице.
Аминогликозидные антибиотики	Потеря слуха	Пациент не входит в группу риска потери слуха при приеме аминогликозидных антибиотиков. Подробности на 6 странице.
Кофеин	Метаболизм	Пациент является "медленным" метаболизатором кофеина и употребление кофеина может увеличить его или ее риск сердечно-сосудистых заболеваний. Подробности на 7 странице.
Карбамазепин	Гиперчувствительность	У пациента не обнаружена аллель HLA-B*1502, поэтому развитие реакции гиперчувствительности на карбамазепин маловероятно. Подробности на 8 странице.
Клопидогрель	Метаболизм	Для пациента характерна типичная реакция на клопидогрель. Могут быть эффективны стандартные дозировки. Подробности на 10 странице.
Метотрексат	Токсичность	Анализ генотипа пациента не указывает на риск токсической реакции на метотрексат. Подробности на 12 странице.
Статины	Профилактика инфаркта миокарда	Для пациента характерна значительная эффективность интенсивной статинотерапии. Подробности на 13 странице.
Статины	Миопатия	Пациент находится в группе риска возникновения статиновой миопатии. Может быть целесообразен переход на более низкие дозы статинов. Подробности на 14 странице.
Тамоксифен	Метаболизм	Для пациента характерен "типичный" метаболизм тамоксифена, поэтому могут быть эффективны стандартные дозировки. Подробности на 16 странице.
Варфарин	Чувствительность	Для пациента характерна увеличенная чувствительности к варфарину, что может потребовать снижения стартовых доз препарата. Может потребоваться более внимательное наблюдение за состоянием пациента. Подробности на 17 странице.

Результаты, содержащиеся в данном отчете и технические характеристики тестирования были установлены лабораторией и утверждены в соответствии с требованиями CLIA (Правка к закону, направленная на улучшение качества лабораторной службы США от 1988г.) и Российского законодательства. Данный диагностический тест может использоваться исключительно в клинических целях и не должен использоваться в исследовательских целях. Если у Вас возникли какие-либо вопросы по данному отчету, свяжитесь с нашими консультантами по телефону 8-800-444-36-39 или с помощью интернет сайта www.genex.ru.

Абакавир : гиперчувствительность

Результаты

У пациента обнаружена HLA-B*5701 аллель, которая ассоциирована со значительно увеличенным риском развития реакции гиперчувствительности к абакавиру. Если в настоящий момент пациент принимает абакавир или планируется назначение абакавира, возможны показания для альтернативной терапии.

Описание этого лекарственного препарата

Абакавир – это противовирусный лекарственный препарат, который применяется при лечении людей, инфицированных ВИЧ и пациентов, больных СПИДом. Несмотря на то, что он хорошо переносится большинством людей, у некоторых пациентов развивается гиперчувствительность с такими симптомами как лихорадка, кожная сыпь, утомляемость, желудочно-кишечные расстройства и респираторные нарушения. Гиперчувствительность может быть тяжелой и в редких случаях, смертельной. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США утвердило, что упаковка абакавира должна содержать рекомендацию о проведении генетического скрининга на наличие аллеля HLA-B*5701 до начала лечения.

Результат генетического анализа	HLA-B*5701
---------------------------------	------------

Мы исследовали следующие маркеры

Ген ¹	Маркер ¹	Ваш генотип ²
HLA	rs3828917	Г/Г

Определение этих терминов находится в глоссарии в конце документа

Генетика данной реакции

Несколько исследований привели ученых к предположению о том, что генетические факторы являются ответственными за гиперчувствительность к абакавиру. Первым признаком было то, что только небольшая группа людей была подвержена гиперчувствительности к абакавиру. Мета-анализ 25 клинических исследований с участием 5248 человек, показал, что на гиперчувствительность к абакавиру может влиять этническое происхождение, а также сообщалось о семейной предрасположенности (PMID 11675863). Данные о патогенезе других сходных генерализованных реакций гиперчувствительности к препаратам указали на генетические варианты в регионе главного комплекса гистосовместимости. При этом аллель HLA-B*5701 была связана с гиперчувствительностью к абакавиру в двух исследованиях (в Австралии и США), опубликованных в журнале Lancet в 2002 году (PMID 11888582, PMID 11943262). Более позднее исследование, в ходе которого регион HLA изучался более пристально и на более обширной австралийской популяции, подтвердило, что аллель HLA-B*5701 является фактором риска (PMID 15024131). После этого были проведены исследования популяций, которые подтвердили связь аллеля HLA-B*5701 с развитием гиперчувствительности к абакавиру (смотрите раздел «Подробности исследований»). Механизм нежелательной реакции неизвестен, но клинические симптомы предполагают развитие иммунологической реакции под влиянием генетических факторов.

Между гиперчувствительностью к абакавиру в мировых популяциях и частотой носительства аллеля HLA-B*5701 существует устойчивое соотношение. Гиперчувствительность к абакавиру наблюдается приблизительно у 10% людей западноевропейского происхождения (PMID 18256392, PMID 16758424), и намного реже в восточноазиатских популяциях (PMID 19115972). Соответственно, частота носительства аллеля HLA-B*5701 составляет приблизительно 5 – 7% в Западной Европе, 8% у белого населения США и Великобритании, и меньше 1% в восточноазиатской (корейской, китайской, японской, тайваньской) и африканской популяциях. Частота носительства аллеля риска выше в популяциях Южной и Южно-Восточной Азии. Она составляет приблизительно 5 – 20% в азиатских индийских популяциях и 4 – 10% у людей из Таиланда (PMID 16758425).

Результаты, содержащиеся в данном отчете и технические характеристики тестирования были установлены лабораторией и утверждены в соответствии с требованиями CLIA (Правка к закону, направленная на улучшение качества лабораторной службы США от 1988г.) и Российского законодательства. Данный диагностический тест может использоваться исключительно в клинических целях и не должен использоваться в исследовательских целях. Если у Вас возникли какие-либо вопросы по данному отчету, свяжитесь с нашими консультантами по телефону 8-800-444-36-39 или с помощью интернет сайта www.genex.ru.

Аминогликозидные антибиотики : потеря слуха**Результаты**

У пациента обнаружена А аллель, что указывает на то, что он или она, не входит в группу риска потери слуха при приеме аминогликозидных антибиотиков. Однако этот результат не гарантирует обязательное отсутствие потери слуха при приеме аминогликозидных антибиотиков.

Описание этого лекарственного препарата

В течение более 60 лет аминогликозидные антибиотики, такие как стрептомицин, гентамицин, неомицин, паромомицин, канамицин, амикацин, нетилмицин и тобрамицин широко использовались и продолжают использоваться для лечения тяжелых бактериальных инфекций, особенно в развивающихся странах. Однако использование аминогликозидов также несет риск потери слуха (известный как ототоксичность). Мы провели скрининг на мутацию в мтДНК (митохондриальная ДНК) с названием 1555A>G, которая наиболее часто становится причиной врожденной ототоксической реакции на аминогликозиды.

Результат генетического анализа	1555A>G not present
---------------------------------	---------------------

Мы исследовали следующие маркеры

Ген ¹	Маркер ¹	Ваш генотип ²
MT-RNR1	1555A>G	Г/Г

Определение этих терминов находится в глоссарии в конце документа

Генетика данной реакции

Митохондрии, которые являются "миниатюрной электростанцией" клетки, имеют свои собственные молекулы ДНК (мтДНК), которые отличаются от хромосомной ДНК, которая находится в ядре клетки. Мутации в мтДНК имеют материнское наследование (PMID 19192037). Это означает, что каждый ребенок женщины-носителя, вероятно, унаследует данную мутацию. Однако мужчина-носитель не передаст эту мутацию своему потомству. Мы провели скрининг на предмет мутации в мтДНК (митохондриальная ДНК) с названием 1555A>G, которая наиболее часто становится причиной врожденной ототоксической реакции на аминогликозиды. 1555A>G – это мутация в гене MT-RNR1, который кодирует РНК компонент митохондриальной рибосомы, называемой 12S rRNA. Мутация 1555A>G обнаруживается во всех этнических группах, и ее носителем является примерно 1 из каждых 500 человек в западных странах (PMID 19196684, PMID 19196685). Люди, имеющие мутацию 1555A>G, подвергаются риску, поскольку даже один курс лечения аминогликозидными антибиотиками (стандартный мультидозный лекарственный режим, прописанный врачом) вызовет тяжелую потерю слуха. В каждом случае пациенты с аллелью 1555A>G всегда испытывали значительную и необратимую потерю слуха после лечения аминогликозидными антибиотиками. Даже если у вас отсутствует мутация 1555A>G, имейте в виду, что потеря слуха всегда является возможным побочным эффектом использования аминогликозидов (PMID 17266591), и это стоит обсудить с вашим лечащим врачом.

Результаты, содержащиеся в данном отчете и технические характеристики тестирования были установлены лабораторией и утверждены в соответствии с требованиями CLIA (Правка к закону, направленная на улучшение качества лабораторной службы США от 1988г.) и Российского законодательства. Данный диагностический тест может использоваться исключительно в клинических целях и не должен использоваться в исследовательских целях. Если у Вас возникли какие-либо вопросы по данному отчету, свяжитесь с нашими консультантами по телефону 8-800-444-36-39 или с помощью интернет сайта www.genex.ru.

Кофеин : метаболизм

Результаты

Генотип пациента указывает на медленный метаболизм кофеина, а также на то, что употребление кофеина может увеличить его или ее риск сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимо рекомендовать пациенту ограничить потребление кофеина до 200 мг в день. Если семейный анамнез пациента или образ жизни указывают на дополнительные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, настоятельно рекомендуется ограничение приема кофеина.

Описание этого лекарственного препарата

Кофеин – наиболее потребляемый стимулятор в мире. Он входит в состав многих продуктов, таких как чай, кофе, шоколад, многих безалкогольных напитков, а также обезболивающих и других безрецептурных препаратов. Кофеин метаболизируется ферментом печени под названием цитохром P450 1A2, который кодируется геном CYP1A2. Ферментная активность CYP1A2 у разных людей отличается, поэтому различается их способность метаболизировать кофеин.

Результат генетического анализа	CYP1A2*1F
---------------------------------	-----------

Мы исследовали следующие маркеры

Ген ¹	Маркер ¹	Ваш генотип ²
CYP1A2	rs762551	A/C

Определение этих терминов находится в глоссарии в конце документа

Генетика данной реакции

Кофеин метаболизируется ферментом печени под названием цитохром P450 1A2, который кодируется геном CYP1A2. Ферментная активность CYP1A2 у разных людей отличается, поэтому отличается их способность метаболизировать кофеин. Замена A на C в положении 734 (CYP1A2*1F) в гене CYP1A2 приводит к снижению ферментной активности и замедленному метаболизму кофеина (PMID 18089957, PMID 10233211). Носители аллеля CYP1A2*1F – «медленные» метаболизаторы кофеина, в то время как люди, имеющие в генотипе два аллеля CYP1A2*1 – «быстрые» метаболизаторы кофеина. Приблизительно 55 – 65% людей являются носителями «медленного» аллеля CYP1A2*1F.

Результаты, содержащиеся в данном отчете и технические характеристики тестирования были установлены лабораторией и утверждены в соответствии с требованиями CLIA (Правка к закону, направленная на улучшение качества лабораторной службы США от 1988г.) и Российского законодательства. Данный диагностический тест может использоваться исключительно в клинических целях и не должен использоваться в исследовательских целях. Если у Вас возникли какие-либо вопросы по данному отчету, свяжитесь с нашими консультантами по телефону 8-800-444-36-39 или с помощью интернет сайта www.genex.ru.

Карбамазепин : гиперчувствительность

Результаты

У пациента не обнаружена аллель HLA-B*1502, поэтому развитие реакции гиперчувствительности на карбамазепин маловероятно. Однако это не гарантирует того, что у пациента никогда не возникнет реакция гиперчувствительности на карбамазепин. Наличие HLA-B*1502 не отвечает за все формы гиперчувствительности к карбамазепину, особенно у представителей белой европеоидной расы. Существует небольшая вероятность того, что у человека возникнет данная реакция, даже без этой аллели.

Описание этого лекарственного препарата

Карбамазепин – широко назначаемый противосудорожный препарат, который обычно применяется для лечения эпилепсии. Его также назначают для лечения биполярной депрессии и невралгии тройничного нерва. Большинство людей хорошо переносят карбамазепин. Тем не менее, у небольшой части популяции карбамазепин может вызывать идиосинкразические реакции гиперчувствительности, к которым относятся смертельные кожные реакции (синдром Стивенса-Джонсона, ССД, токсический эпидермальный некролиз, ТЭН), сопровождаемые лихорадкой, лимфаденопатией и расстройствами многих органов. В декабре 2007 года Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) выразило тревогу, что опасные и смертельные кожные реакции на карбамазепин значительно чаще встречаются у пациентов, которые являются носителями особого аллеля системы человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA), HLA-B*1502 чаще всего встречается у людей азиатского происхождения. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США рекомендует, чтобы пациентов азиатского происхождения до начала лечения карбамазепином обследовали на наличие аллеля HLA-B*1502.

Результат генетического анализа	x/x
---------------------------------	-----

Мы исследовали следующие маркеры

Ген ¹	Маркер ¹	Ваш генотип ²
HLA Region	rs3909184	Г/Г
HLA Region	rs2844682	Ц/Ц

Определение этих терминов находится в глоссарии в конце документа

Генетика данной реакции

Исследования показывают, что риск синдрома Стивенса-Джонсона (ССД) и токсического эпидермального некролиза (ТЭН), вызванного лечением карбамазепином, значительно повышен у пациентов, которые являются носителями аллеля HLA-B*1502. Главный комплекс гистосовместимости (HLA) – это регион на шестой хромосоме, который содержит большое количество генов, связанных с функцией иммунной системы человека. Белки, кодируемые генами HLA, находятся на внешней части клеток организма. Белки HLA образуют спаренные молекулы, которые связываются с фрагментами белков, перерабатываемых в клетке, и представляют их клеткам иммунной системы (Т-клеткам), которые распознают их как «свои» или «чужие». HLA-B*1502 – это тип HLA, который представляет «свои» белки. В норме клетки, представляющие «свои» белки, не воспринимается Т-клетками организма как захватчик. Генетически обусловленная связь аллеля HLA-B*1502 с гиперчувствительностью к карбамазепину предполагает непосредственное вовлечение HLA в патогенез гиперчувствительности к карбамазепину, но точный механизм все еще неизвестен.

Аллель HLA-B*1502 чаще встречается у людей азиатского происхождения. Аллель HLA-B*1502 наблюдается приблизительно у 10 – 15% людей в регионах Китая, Таиланда, Малайзии, Индонезии, Филиппин и Тайваня. У восточных азиатов, например, индийцев, частота носительства этого аллеля составляет приблизительно 2 – 4%, но в некоторых группах частота может быть выше. Частота носительства аллеля HLA-B*1502 намного ниже (меньше 1%) в Японии и Корее. Среди представителей белой расы распространенность этого аллеля также небольшая (1–2%). В соответствии с частотой носительства аллеля, частота случаев синдрома Стивенса-Джонсона у китайской народности Хань намного выше, чем у представителей белой расы, приблизительно 8 случаев на миллион людей в год по сравнению с 2 – 3 случаями у представителей белой расы. Основываясь на данных, полученных в 90-х годах, в 25-33% случаев применения карбамазепина развивался синдром Стивенса-Джонсона у азиатов (PMID 8781718, PMID 9679693) и только 5 – 6% случаев ССД у представителей белой расы (PMID 7477195, PMID 10392983). Другие исследования предлагают, что аллель HLA-B*1502 может не быть точным маркером при выявлении основных форм гиперчувствительности к карбамазепину у белых популяций и что при использовании аллеля HLA-B*1502 в качестве маркера следует учитывать этническую принадлежность, чтобы прогнозировать гиперчувствительность к карбамазепину до начала лечения (PMID 16981842, PMID 16415921).

Результаты, содержащиеся в данном отчете и технические характеристики тестирования были установлены лабораторией и утверждены в соответствии с требованиями CLIA (Правка к закону, направленная на улучшение качества лабораторной службы США от 1988г.) и Российского законодательства. Данный диагностический тест может использоваться исключительно в клинических целях и не должен использоваться в исследовательских целях. Если у Вас возникли какие-либо вопросы по данному отчету, свяжитесь с нашими консультантами по телефону 8-800-444-36-39 или с помощью интернет сайта www.genex.ru.

Клопидогрель : метаболизм

Результаты

У пациента не обнаружено аллелей CYP2C19*2 и CYP2C19*3, которые ассоциируют со сниженным метаболизмом клопидогреля. Для пациента характерна типичная реакция на клопидогрель в стандартных дозировках.

Описание этого лекарственного препарата

Клопидогрель (известный под такими фирменными знаками, как Plavix, Clopilet и Ceruvin) антитромбоцитарный препарат, представитель класса тиенопиридинов. Блокируя рецепторы тромбоцитов к аденозиндифосфату, он снижает их активность и способность к агрегации, а в конечном итоге уменьшает риск серьезных тромботических осложнений при различных проявлениях атеросклероза.

Клопидогрель способен уменьшать риск инфаркта миокарда, инсульта и других проявлений ИБС (ишемической болезни сердца). Для достижения фибринолитического эффекта необходима трансформация клопидогреля в активный метаболит системой ферментов цитохрома P450 (CYP). Генетические особенности каждого человека играют важную роль в том, насколько эффективно применение клопидогреля, способствуя значительному различию терапевтического ответа на этот препарат. Лаборатория тестирует наличие вариантов в гене CYP2C19, который кодирует фермент, необходимый для превращения клопидогреля при обмене веществ в активную форму. В 2009 году информация о влиянии вариантов в гене CYP2C19 на эффективность применения клопидогреля была учтена Управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) на обновленной упаковке препарата, продаваемых в США.

Результат генетического анализа	*1/*1
---------------------------------	-------

Мы исследовали следующие маркеры

Ген ¹	Маркер ¹	Ваш генотип ²
CYP2C19	rs4986893	Г/Г
CYP2C19	rs4244285	Г/Г

Определение этих терминов находится в глоссарии в конце документа

Генетика данной реакции

Наиболее важными определяющими факторами различия эффективности применения клопидогреля между пациентами являются два варианта генотипа с потерей функции в гене CYP2C19 (*2 и *3), который кодирует фермент цитохром P450 2C19.

Во-первых, дефектный аллель CYP2C19 *2 возникает вследствие мутации Г на А в нуклеотиде 681 экзона 5, что создает абберрантный сайт сплайсинга. Это изменение сдвигает рамку считывания иРНК, начинающуюся с аминокислоты № 215, и формирует преждевременный стоп-кодон на 20 аминокислот дальше по последовательности, что дает усеченный, нефункциональный белок (PMID 8195181). Во-вторых, аллель CYP2C19*3 возникает вследствие замены Г на А в нуклеотиде 636 экзона 4 гена CYP2C19, что создает преждевременный терминирующий кодон (Trp212TER) и приводит к процессированию белка (PMID 7969038). Аллели *2 и *3 составляют 85% аллелей со сниженной функцией у представителей белой расы и 99% у азиатов.

Фермент цитохром P450 2C19, который вырабатывается в печени, отвечает за метаболизм ряда структурно различных препаратов, включая противосудорожный препарат S-мефенитоин, омепразол, прогуанил, некоторые барбитураты, диазепам, пропранолол, циталопрам и имипрамин. После приема внутрь, клопидогрель всасывается в кишечнике и поступает в печень, где превращается в активную форму с помощью фермента 2C19. У людей с аллелями *2 или *3 гена CYP2C19 фермент 2C19 менее активный, следовательно, сниженная эффективность применения клопидогреля, поскольку меньшее количество препарата переходит в активную форму. Согласно функции фермента CYP2C19, пациентов относят к следующим фенотипам метаболизатора CYP2C19: «медленные» (отсутствие фермента или невысокий уровень), «средние» (сниженный уровень фермента) и «быстрые» (нормальный уровень фермента). Численность каждой группы отличается в зависимости от этнической популяции, но медленные и средние метаболизаторы чаще всего встречаются в азиатской и афроамериканской популяциях. Статус медленного или среднего метаболизатора CYP2C19 связан со сниженной эффективностью применения клопидогреля. Носители одной копии аллеля *2 или *3 попадают в категорию средних метаболизаторов, а носители двух копий - медленных (PMID 11264478).

Доказательство того, что статус метаболизатора CYP2C19 связан с аллелями CYP2C19 убедило Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США в 2009 году обновить упаковку Плавикса, чтобы включить фармакогенетические данные о сниженной эффективности применения Плавикса и повышенном риске развития инфаркта миокарда у пациентов со сниженной функцией CYP2C19 вследствие генетического полиморфизма. Тем не менее, управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США не определило дозировку, а также явным образом не требует и не рекомендует пройти генетическое тестирование до введения Плавикса. На обновленной упаковке Плавикса указывается, что аллели CYP2C19*2 (rs4244285) и CYP2C19*3 (rs4986893) связаны с замедленным метаболизмом клопидогреля (что означает наличие меньшей эффективности при применении этого препарата).

Результаты, содержащиеся в данном отчете и технические характеристики тестирования были установлены лабораторией и утверждены в соответствии с требованиями CLIA (Правка к закону, направленная на улучшение качества лабораторной службы США от 1988г.) и Российского законодательства. Данный диагностический тест может использоваться исключительно в клинических целях и не должен использоваться в исследовательских целях. Если у Вас возникли какие-либо вопросы по данному отчету, свяжитесь с нашими консультантами по телефону 8-800-444-36-39 или с помощью интернет сайта www.genex.ru.

Метотрексат : токсичность

Результаты

Анализ генотипа пациента указывает на типичный риск развития токсической реакции на метотрексат (MTX). Типичный риск токсической реакции на метотрексат в общей популяции составляет от 0.3 до 12%, в зависимости от различных факторов, включающих сопутствующие нарушения, другие препараты и применяемое лечение.

Описание этого лекарственного препарата

Метотрексат — цитостатический препарат из группы антиметаболитов, антагонистов фолиевой кислоты. Оказывает выраженное иммуносупрессивное действие даже в относительно низких дозах, не обладающих заметной гематологической токсичностью. Благодаря этому метотрексат шире, чем другие цитостатики с иммуносупрессивной активностью, применяется в качестве иммуносупрессивного препарата. Метотрексат используется для лечения многих опухолевых заболеваний, таких как острый лимфолейкоз, рак кожи, рак шейки матки и вульвы, рак пищевода, рак легкого, рак молочной железы, герминогенные опухоли яичка и яичников и многие другие. Также применяется при тяжелой форме псориаза и тяжелой форме ревматоидного артрита (в случае неэффективности адекватной терапии). У некоторых людей, принимающих метотрексат, могут возникать тяжелые побочные эффекты, которые часто называют токсичностью метотрексата.

Мы исследовали следующие маркеры

Ген ¹	Маркер ¹	Ваш генотип ²
MTHFR	rs1801133	Ц/Ц

Определение этих терминов находится в глоссарии в конце документа

Генетика данной реакции

В результате исследований с участием пациентов, страдающих ревматоидным артритом, которые принимали метотрексат, было выдвинуто предположение о том, что генетическая вариация в генах, вовлеченных в транспорт метотрексата, метаболизм фолиевой кислоты и синтез нуклеотидов, может влиять на эффективность и токсичность препарата (PMID 19208607). Несмотря на то, что в результате небольших исследований была установлена связь со многими маркерами в этих генах, результаты было сложно воспроизвести. Тем не менее, не так давно в результате мета-анализа восьми небольших исследований с участием пациентов, страдающих ревматоидным артритом (PMID 19208607), было показано, что маркер rs1801133 в гене MTHFR значительно связан с токсичностью метотрексата. Выполнены большие фармакогенетические исследования, ожидается, что будет определено больше маркеров, связанных с токсичностью и эффективностью метотрексата.

Результаты, содержащиеся в данном отчете и технические характеристики тестирования были установлены лабораторией и утверждены в соответствии с требованиями CLIA (Правка к закону, направленная на улучшение качества лабораторной службы США от 1988г.) и Российского законодательства. Данный диагностический тест может использоваться исключительно в клинических целях и не должен использоваться в исследовательских целях. Если у Вас возникли какие-либо вопросы по данному отчету, свяжитесь с нашими консультантами по телефону 8-800-444-36-39 или с помощью интернет сайта www.genex.ru.

Статины : профилактика инфаркта миокарда

Результаты

Анализ генотипа пациента указывает на склонность к значительному терапевтическому эффекту статинов (например, аторвастатин, также известный как Липитор), по сравнению с другими пациентами. Однако данный результат следует использовать с осторожностью, так как неизвестно множество других факторов, влияющих на эффективность статиновой терапии. Пожалуйста, ознакомьтесь также с результатами анализа риска развития статиновой миопатии.

Описание этого лекарственного препарата

Статины (аторвастатин, флувастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, росувастатин и симвастатин) - группа широко применяемых лекарственных средств для снижения уровня холестерина. Механизм их действия связан с подавлением выработки холестерина в клетках за счет ингибирования одного из важнейших ферментов, участвующих в синтезе холестерина.

Мы исследовали следующие маркеры

Ген ¹	Маркер ¹	Ваш генотип ²
KIF6	rs20455	T/C

Определение этих терминов находится в глоссарии в конце документа

Генетика данной реакции

Связь однонуклеотидного полиморфизма rs20455 с ишемической болезнью сердца (ИБС) была продемонстрирована в нескольких исследованиях с участием лиц европеоидного происхождения (PMID 17443022, PMID 18222353, PMID 18222354). Данный полиморфизм локализован в гене KIF6, кодирующем кинезинподобный белок 6 (представитель суперсемейства моторных белков - кинезинов, участвующих во внутриклеточном транспорте других молекул и мембранных пузырьков). Полиморфизм rs20455 заключается в изменении в аминокислотной позиции 719 белка KIF6, основная аллель (T) которая кодирует триптофан, а минорная (C) - аргинин (Trp719Arg). Аллель 719Arg связана с повышением риска развития сердечнососудистых осложнений у больных ИБС, включая инфаркт миокарда, необходимостью в реваскуляризации или с повышением риска летального исхода по причине сердечнососудистой патологии. Интересно, что в исследованиях, посвященных как первичной, так и вторичной профилактике ИБС, у носителей данной аллели был получен лучший эффект от лечения правастатином, по сравнению с людьми не имеющих данную аллель (PMID 18222353). В результате этого, несмотря на то, что аллель 719Arg связана с большим риском развития осложнений при ИБС, риски для носителей и неносителей данной аллели уравниваются при лечении правастатином по стандартным схемам. Это приводит к выводу о том, что у носителей 719Arg статинотерапия более эффективна. Аналогичным образом было показано, что только для носителей 719Arg интенсивная статинотерапия (аторвастатин в дозе 80 мг/сут) дает лучший эффект по сравнению со стандартными дозами правастатина (40 мг/сут) (PMID 18222355). В настоящее время неизвестно, распространяются ли эти выводы на другие статины.

Результаты, содержащиеся в данном отчете и технические характеристики тестирования были установлены лабораторией и утверждены в соответствии с требованиями CLIA (Правка к закону, направленная на улучшение качества лабораторной службы США от 1988г.) и Российского законодательства. Данный диагностический тест может использоваться исключительно в клинических целях и не должен использоваться в исследовательских целях. Если у Вас возникли какие-либо вопросы по данному отчету, свяжитесь с нашими консультантами по телефону 8-800-444-36-39 или с помощью интернет сайта www.genex.ru.

Статины : миопатия

Результаты

У пациента найден генетический маркер, значительно повышающий риск развития статиновой миопатии (проявляющейся мышечными болями и повреждением мышц). Миопатия наблюдается примерно у 5-10% пациентов, получающих статины. Необходимо учитывать соотношение потенциального риска миопатии с терапевтическим эффектом при приеме статинов. Если пациент получает статины, необходимо более тщательно наблюдать за мышечными симптомами. Может быть целесообразным снижение дозы препарата или переход на нестатиновые средства.

Описание этого лекарственного препарата

Статины (аторвастатин, флувастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, росувастатин и симвастатин) - группа широко применяемых лекарственных средств для снижения уровня холестерина. Механизм их действия связан с подавлением выработки холестерина в клетках за счет ингибирования одного из важнейших ферментов, участвующих в синтезе холестерина.

Мы исследовали следующие маркеры

Ген ¹	Маркер ¹	Ваш генотип ²
SLCO1B1	rs4149056	T/C

Определение этих терминов находится в глоссарии в конце документа

Генетика данной реакции

Основным неблагоприятным эффектом при применении статинов являются боль и патологические изменения в скелетных мышцах (миопатия). Мышечные боли (миалгия) наблюдаются примерно у 5-10% пациентов, получающих статины (PMID 19528564). У небольшого процента больных могут возникать более тяжелые симптомы: слабость мышц, мышечные судороги, миозит (воспаление мышц, иногда сопровождающееся повышением уровня креатинкиназы в крови), а также редкое, но потенциально фатальное осложнение - рабдомиолиз. В редких случаях миалгия и повышение креатинкиназы сохраняются после прекращения приема статинов (PMID 12672737). При рабдомиолизе происходит быстрое разрушение скелетных мышц с выбросом в кровоток большого количества содержимого мышечных клеток. Избыточное количество некоторых из этих веществ (например, миоглобина) недостаточно эффективно фильтруется почками, что может привести к развитию острой почечной недостаточности и смерти. По данным рандомизированных контролируемых исследований частота встречаемости статиновой миопатии составляет от 1,5 до 5,0%. Статиновый рабдомиолиз возникает примерно в 0,1-0,2 случаев на 1000 человек/лет (PMID 19528564). Риск развития миопатии варьирует в зависимости от вида и дозы препарата. Частота миопатии при ежедневном приеме 80 мг симвастатина более чем в 25 раз превышает наблюдаемую при суточной дозе 20 мг. Риск возникновения миопатии может также увеличиваться вследствие лекарственного взаимодействия при одновременном приеме симвастатина, ловастатина или аторвастатина с препаратами, метаболизирующимися тем же путем, что и статины. Эритромицин, циклоспорин, амиодарон, верапамил, ингибиторы протеаз и фибраты – препараты, которые ингибируют метаболизм статинов, приводя к опасному накоплению их в крови.

Механизмы развития статиновой миопатии: нарушение поглощения препарата печенью, снижение концентрации холестерина в плазменной мембране мышечных клеток и снижение концентрации кофермента Q (убихинона), синтез которого также ингибируется статинами. Согласно выводам исследования эффективности дополнительного снижения уровней холестерина и гомоцистеина (SEARCH), опубликованным недавно в New England Journal of Medicine (PMID 18650507), около 60% случаев миопатии в клинических испытаниях симвастатина (80 мг/сут) может быть ассоциировано с аллелью С часто встречающегося варианта rs4149056 в гене SLCO1B1. Ген SLCO1B1 кодирует полипептид 1B1, транспортирующий органические анионы (OATP1B1, известный также как OATP-C или OATP2), который, как было показано, регулирует также транспорт статинов и других препаратов из кровотока в клетки печени. Аллель С полиморфизма rs4149056 кодирует аланин (в отличие от более распространенной аллели Т, кодирующей валин) в аминокислотной позиции 174. Такая замена приводит к снижению активности транспортера OATP1B1 и повышению содержания симвастатина в крови, что увеличивает его потенциальную токсичность для мышечной ткани.

Результаты, содержащиеся в данном отчете и технические характеристики тестирования были установлены лабораторией и утверждены в соответствии с требованиями CLIA (Правка к закону, направленная на улучшение качества лабораторной службы США от 1988г.) и Российского законодательства. Данный диагностический тест может использоваться исключительно в клинических целях и не должен использоваться в исследовательских целях. Если у Вас возникли какие-либо вопросы по данному отчету, свяжитесь с нашими консультантами по телефону 8-800-444-36-39 или с помощью интернет сайта www.genex.ru.

Тамоксифен : метаболизм

Результаты

У пациента не обнаружен маркер, связанный со сниженным метаболизмом тамоксифена; поэтому наиболее вероятно, что будут эффективны стандартные дозировки препарата.

Описание этого лекарственного препарата

Тамоксифен (нолвадекс) – наиболее широко используемый препарат для лечения рака молочной железы, эффект которого обусловлен блокированием действия эстрогена, требуемого для роста эстрогензависимых опухолей молочной железы. Так как фермент CYP2D6 из группы цитохромов P-450 отвечает за преобразование тамоксифена в его активную форму, у лиц с нарушением или снижением функции белка CYP2D6 наблюдается менее выраженный терапевтический эффект при приеме стандартных доз тамоксифена и повышенный риск рецидивов рака молочной железы.

Мы исследовали следующие маркеры

Ген ¹	Маркер ¹	Ваш генотип ²
CYP2D6	rs3892097	Г/Г

Определение этих терминов находится в глоссарии в конце документа

Генетика данной реакции

Фермент CYP2D6 участвует в метаболизме около 30% всех препаратов, включая тамоксифен. Ген CYP2D6 характеризуется высокой полиморфностью, имея, по меньшей мере, 46 основных полиморфных аллелей, что обуславливает существование четырех фенотипов – так называемых медленных, умеренных, быстрых и ультрабыстрых метаболизаторов. В фармакокинетических исследованиях было продемонстрировано, что распространенные генетические варианты CYP2D6, полностью подавляющие (например, CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5) или снижающие (CYP2D6*10) ферментную активность CYP2D6, приводят к значительному снижению концентрации эндоксифена в плазме крови у женщин, получающих лечение тамоксифеном. По приблизительным оценкам, 3-10% представителей европеоидной расы являются медленными метаболизаторами в результате наследования двух дефектных аллелей CYP2D6, а 1-2% из этих же представителей - ультрабыстрыми метаболизаторами вследствие амплификации (наличия более одной копии) гена CYP2D6. Аллель CYP2D6*4 в европеоидных популяциях обнаруживается с частотой около 20% и наиболее изучена в отношении популяционной вариабельности медикаментозных эффектов при лечении тамоксифеном. Эта аллель образована заменой G на A в первом нуклеотиде четвертого экзона гена CYP2D6. Такая замена приводит к сдвигу участка сплайсинга и образованию преждевременного стоп-кодона, что ведет к синтезу мутантного белка, лишённого остаточной активности.

Результаты, содержащиеся в данном отчете и технические характеристики тестирования были установлены лабораторией и утверждены в соответствии с требованиями CLIA (Правка к закону, направленная на улучшение качества лабораторной службы США от 1988г.) и Российского законодательства. Данный диагностический тест может использоваться исключительно в клинических целях и не должен использоваться в исследовательских целях. Если у Вас возникли какие-либо вопросы по данному отчету, свяжитесь с нашими консультантами по телефону 8-800-444-36-39 или с помощью интернет сайта www.genex.ru.

Варфарин : чувствительность**Результаты**

Анализ генотипа пациента указывает на увеличенную чувствительность к варфарину. Стандартные дозировки варфарина могут вызывать кровотечения. Может потребоваться снижение стартовых доз препарата, а также более внимательное наблюдение за состоянием пациента.

Описание этого лекарственного препарата

Варфарин (Кумадин) - препарат, широко используемый в лечении или профилактике патологического тромбообразования при ряде заболеваний (артериальные и венозные тромбозы, тромбоэмболия легочной артерии), а также при подготовке к хирургическим вмешательствам (например, протезированию клапанов сердца). Лечение варфарином представляет определенные трудности, ввиду значительной вариабельности индивидуальных доз препарата в популяции. На чувствительность к варфарину могут влиять как наследственные, так и ненаследственные факторы (например, питание или прием других лекарственных препаратов). Огромное значение имеет подбор индивидуальной дозы препарата, так как превышение требуемой дозы может приводить к кровоизлияниям и кровотечениям, а ее недостаток - к инсультам и другим осложнениям. Наша лаборатория проводит тесты на наличие распространенных мутаций в двух различных генах, связанных с повышенной чувствительностью к варфарину.

Результат генетического анализа	*1/*3; GG
---------------------------------	-----------

Мы исследовали следующие маркеры

Ген ¹	Маркер ¹	Ваш генотип ²
CYP2C9	rs1057910	A/Ц
CYP2C9	rs1799853	Ц/Ц
VKORC1	rs9923231	Г/Г

Определение этих терминов находится в глоссарии в конце документа

Генетика данной реакции

Вариабельность индивидуальных доз варфарина может быть обусловлена генетическими различиями. С 2007 года Федеральное управление США по контролю качества продуктов питания и лекарственных препаратов (FDA) рекомендует проведение генетических тестов с целью подбора оптимальной начальной дозировки варфарина. Исследования чувствительности к варфарину были направлены на гены, кодирующие два белка: цитохром семейства P450 - 2C9 (ген CYP2C9) и 1 субъединицу комплекса витамин-К-эпоксидредуктазы (ген VKORC1). Знание генотипа по этим двум генам может способствовать сокращению длительности подбора эффективной дозы варфарина, а также снижению риска геморрагических осложнений (PMID 17906972).

CYP2C9

Печеночный фермент цитохром P450 участвует в метаболизме и последующем выведении варфарина из крови. Исходя из уровня активности фермента (следовательно, способности к выведению варфарина) пациенты могут быть отнесены к группам "нормальных", "умеренных" или "медленных" метаболизаторов. Двумя наиболее важными вариациями гена CYP2C9, влияющими на чувствительность к варфарину, являются CYP2C9*2 (замедляющая выведение варфарина на 30-50%) и CYP2C9*3 (замедляющая выведение варфарина на 80-90%). Замедленное выведение варфарина приводит к повышенной концентрации препарата в крови, что увеличивает риск геморрагических осложнений (PMID 15714076). Исследования показали, что для эффективного лечения, носителям вариантных аллелей (*2 и *3 в любом сочетании) требовались вдвое меньшие дозы варфарина, по сравнению с людьми, генотип которых содержал только одну или ни одной вариантной аллели (PMID 15714076, PMID 15947090). На вероятность наличия или отсутствия вариантной аллели может влиять этническая принадлежность. Около 28% лиц европеоидного происхождения являются носителями одной аллели *2 или одной аллели *3; 21% являются носителями обеих аллелей. У афроамериканцев частота носительства одной аллели *2 или *3 намного меньше (около 4% и 2,5% соответственно), а носительство обеих вариантных аллелей встречается крайне редко. Аналогично, лишь около 7% азиатов имеют одну или более из этих аллелей (чаще всего *3); в немногочисленных исследованиях испанских популяций почти во всех случаях наблюдалось сочетание *1/*1 (PMID 19139476).

VKORC1

Витамин К необходим для синтеза активных белков, участвующих в процессе коагуляции, например факторов свертывания крови II (протромбин), VII, IX и X. Варфарин замедляет свертывание крови за счет ингибирования витамин-К-эпоксидредуктазы, фермента, участвующего в восстановлении окисленной формы витамина К в его активную форму. Ген VKORC1 кодирует субъединицу 1 витамин-К-эпоксидредуктазного комплекса (PMID 15930419). Вариантная аллель встречается при замене нуклеотида G в позиции -1639 (GG) нуклеотидом A (GA или AA). Такая замена приводит к снижению количества активного витамина К, следовательно, к замедлению свертывания крови и уменьшению необходимой дозы варфарина. По данным исследований носителям вариантных аллелей AA требовались половинные (а в одном из исследований - уменьшенные в 4,5 раза) дозы варфарина, по сравнению с носителями неизмененных аллелей GG (PMID 17510308, PMID 15947090, PMID 15888487). Встречаемость вариантных аллелей VKORC1 также отличается в зависимости от этнической принадлежности. В первом исследовании частота носительства аллелей AA, AG и GG составляла соответственно 80%, 17% и 3% у представителей китайской популяции и 14%, 47% и 39% у европейцев (PMID 15888487). В то же время более низкая потребность в варфарине у носителей аллели AA наблюдалась независимо от этнической принадлежности (PMID 15930419, PMID 18252229, PMID 15888487).

Результаты, содержащиеся в данном отчете и технические характеристики тестирования были установлены лабораторией и утверждены в соответствии с требованиями CLIA (Правка к закону, направленная на улучшение качества лабораторной службы США от 1988г.) и Российского законодательства. Данный диагностический тест может использоваться исключительно в клинических целях и не должен использоваться в исследовательских целях. Если у Вас возникли какие-либо вопросы по данному отчету, свяжитесь с нашими консультантами по телефону 8-800-444-36-39 или с помощью интернет сайта www.genex.ru.

Глоссарий

1 - В рамках данного исследования были проанализированы однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), так же называемые маркерами, в функционально значимых участках вашего генома.

2 - Ваш генотип – это нуклеотидный состав исследуемых аллелей (функционально значимых участков ДНК). Нуклеотидный состав ваших аллелей анализируется на предмет поиска в них однонуклеотидных замен, ассоциированных с заболеванием. Ввиду того, что человек наследует два варианта одной аллели (наследуете одну копию от матери и одну копию от отца) показываются оба варианта (например Г/Г, или А/Т).

3 - Соотношение шансов, это статистическая вероятность проявления болезни у пациента, имеющего аллель, ассоциированную с заболеванием, по сравнению с пациентом, не имеющим таковую. Соотношение более 1 подразумевает повышенный риск проявления заболевания. Соотношение менее 1 подразумевает сниженный риск проявления заболевания.

4 - Распространенность у этнических групп - это процент людей, у которых была найдена определенная аллель в изученной этнической группе населения (европеоидная, азиатская, африканская, латиноамериканская).

5 - Подтвержденные маркеры являются известными генетическими маркерами с максимальным показателем диагностической и/или предиктивной значимости, в то время как Относительные маркеры являются полиморфизмами, выявленными в результате нескольких последних генетических исследований, но не соответствующие стандартам статистической достоверности.

6 - PubMed – это онлайн ресурс, Национальной медицинской библиотеки США, который содержит более 19 миллионов ссылок на статьи и научные исследования. Идентификатор Pubmed применяется, чтобы определить каждую статью. Его можно найти на сайте <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Журнал изменений

Возможны три варианта изменений отчета. Их описание приведено ниже, с указанием всех внесенных изменений.

Корректировка	Отчет снабжается комментарием “Корректировка”, если имелась ошибка в генетических данных, либо в алгоритмах интерпретации генетической информации, повлиявших на результат анализа пациента в предыдущем отчете. После внесения исправлений, мы снабдим их комментарием и датой в разделе резюме и на страницах детальных описаний, а также оповестим об изменении лечащего врача по телефону или электронной почте. Описание изменений будет представлено в Приложении, с указанием даты внесения.
Обновлено	Отчет снабжается комментарием “Обновление”, если мы вносим существенные изменения в описательную часть одного из наших отчетов, необходимые для улучшения доступности или точности информации. Некоторые обновления, такие как грамматические поправки или исправления опечаток, могут производиться без снабжения комментариев, и мы не будем отправлять сообщения о каждом обновлении. Описание обновления будет представлено в Приложении, с указанием даты внесения.
Дополнение	Отчет снабжается комментарием “Дополнение”, если мы вносим существенные дополнения в описательную часть одного из наших отчетов. После внесения исправлений, мы снабдим их комментарием и датой в разделе резюме и на страницах детальных описаний. Мы можем удалить комментарии через 6 месяцев после внесения. Описание изменений будет представлено в Приложении, с указанием даты внесения.