

ФАРМАКОГЕНЕТИКА В РЕВМАТОЛОГИИ: ПЕРСПЕКТИВЫ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Д.А.Сычев^{1, 2}, И.В.Игнатьев¹, Р.Е.Казаков¹, Г.В.Раменская^{1, 2}, Г.Н.Алеева¹, М.В.Журавлева^{1, 2},
В.Г.Кукес^{1, 2}

¹Институт клинической фармакологии ФГУ "НЦ ЭСМП" при Росздравнадзоре, Москва

²Кафедра клинической фармакологии ММА им. И.М. Сеченова

Современная фармакотерапия достигла больших успехов в лечении различных ревматических заболеваний. В настоящее время отработана методология контроля за эффективностью и безопасностью лекарственных средств (ЛС) как в ходе доклинических испытаний, так и при проведении клинических исследований. Тем не менее врачи во всем мире при назначении ЛС сталкиваются с извечной проблемой, заключающейся в том, что выбор ЛС и режима его дозирования осуществляется эмпирически. Это связано с тем, что зачастую "чувствительность" к ЛС сугубо индивидуальна: ЛС может оказывать недостаточный эффект, либо могут возникнуть нежелательные лекарственные реакции (НЛР). Так, у 10-40% пациентов фармакотерапия оказывается неэффективной. В то же время только в США развитие НЛР является причиной госпитализации 2 млн. человек, при этом более 100 тыс. таких случаев оканчиваются летальным исходом [1]. На эффективность фармакотерапии и возникновение НЛР оказывает влияние целый ряд факторов: возраст, пол, пища, вредные привычки, сопутствующие заболевания, совместно принимаемые другие ЛС, лекарственные растения или биологически активные пищевые добавки (БАД) [2]. Тем не менее установлено, что около половины "неблагоприятных" ответов человеческого организма на ЛС определяется генетическими особенностями пациентов [3].

Необходимость индивидуализации фармакотерапии очевидна, и в этом большие возможности предоставляет современная фармакогенетика – наука, изучающая роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на ЛС. Фармакогенетика позволяет с помощью достаточно простых и относительно недорогих анализов определять большое количество клинически значимых аллельных вариантов генов. Такой подход позволяет учесть генотип пациента при выборе ЛС и режима его дозирования, что способствует повышению эффективности фармакотерапии и помогает избежать возникновения НЛР.

Представленный обзор посвящен возможностям фармакогенетики в индивидуализации терапии ЛС, применяемыми в ревматологии.

Объект исследования фармакогенетики

Для разработки генетической диагностики, позволяющей на основе результатов генотипирования пациентов осуществлять выбор ЛС и режим его дозирования, необходимо установить, полиморфизм каких генов оказывает клинически значимое влияние на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС и какие именно аллельные варианты принимают в этом участие. Наибольший интерес вызывают замены одного нуклеотида на другой, приводящие к замене одного аминокислотного остатка полипептида на другой. Бывает, что такая замена влияет на транскрипцию и меняет уровень экспрессии соответствующего гена; изучение замен в регуляторных областях генов может быть важным для исследования роли генетических факторов фармакотерапии [4].

Объектом фармакогенетики являются гены, участвующие в

фармакокинетики и фармакодинамики ЛС (рис. 1). К первой группе относятся гены, кодирующие ферменты биотрансформации, гены транспортеров, участвующих во всасывании, распределении и выведении ЛС из организма [3]. Ко второй группе относятся гены, кодирующие молекулы-мишени ЛС, и гены, продукты которых вовлечены в патогенетические пути заболеваний. В табл. представлены гены, полиморфизм которых влияет на фармакокинетику ЛС, применяемых в ревматологии, а, следовательно, на их эффективность и безопасность.

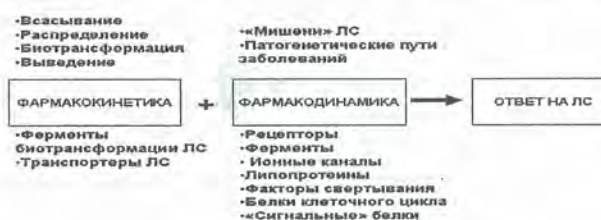
Полиморфизм гена CYP2C9 и терапия нестероидными противовоспалительными препаратами

Ген CYP2C9 кодирует изофермент цитохрома P-450 2C9 (CYP2C9), осуществляющий биотрансформацию нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) [6].

Давно было замечено, что CYP2C9 обладает генетическим полиморфизмом. У носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 синтезируется фермент со сниженной активностью. В результате применения ЛС, метаболизирующихся CYP2C9, у таких пациентов отмечается повышение концентрации препаратов в плазме крови, в связи с чем повышается риск возникновения НЛР. Так, R. Vianna-Jorge и соавт. показали, что максимальная концентрация и площадь под фармакокинетической кривой НПВП теноксикама достоверно выше у здоровых добровольцев с генотипами CYP2C9*1/*2 и CYP2C9*1/*3 по сравнению с лицами с генотипом CYP2C9*1/*1 как при однократном приеме препарата, так и на фоне длительного его применения [7]. Garcia-Martin и соавт. также обнаружили снижение клиренса ибупрофена у здоровых добровольцев с генотипами CYP2C9*1/*2 и CYP2C9*1/*3 по сравнению с лицами с генотипом CYP2C9*1/*1 [8]. Аналогичные изменения фармакокинетики у лиц, являющихся носителями аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, были отмечены при применении и других НПВП, таких как флупироксен, [9], лорноксикам [10], пироксикам [11]. В то же время и U.Yasar и соавт. (2001) показали, что фармакокинетические параметры диклофенака и его мета-

Рисунок 1

Ответ на ЛС зависит от фармакокинетики и фармакодинамики



Замены в генах, кодирующих ферменты биотрансформации и транспортеры ЛС, могут влиять на фармакокинетику, в то время, как изменения в генах молекул-мишеней ЛС и в генах, продукты которых вовлечены в патогенетические пути заболеваний, могут влиять на фармакодинамику.

Таблица

**ГЕНЫ, ПОЛИМОРФИЗМ КОТОРЫХ ВЛИЯЕТ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,
ПРИМЕНЯЕМЫХ В РЕВМАТОЛОГИИ**

Ген	Белок	Лекарственные средства, на фармакокинетику которых влияют изменения в данных генах
Гены, кодирующие ферменты биотрансформации лекарственных средств		
CYP2C9	Изофермент цитохрома P-450 2C9 (CYP2C9)	НПВП, непрямые антикоагулянты
CYP2D6	Изофермент цитохрома P-450 2D6 (CYP2D6)	Трамадол, β-адреноблокаторы
CYP2C19	Изофермент цитохрома P-450 2C19 (CYP2C19)	Циклофосфамид, ингибиторы протонной помпы
CYP2B6	Изофермент цитохрома P-450 2B6 (CYP2B6)	Циклофосфамид
TPMT	Тиопуринометилтрансфераза (TPMT)	Азатиоприн
NAT2	N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2)	Сульфасалазин
Гены, кодирующие транспортеры лекарственных средств		
MDR1, ABCB1	P-гликопротеин (P-gp)	Циклоспорин, дигоксин, статины
OATP-C	Транспортер органических анионов C (OATP-C)	Статины
RFC-1	Переносчик метотрексата	Метотрексат

болита 4-гидроксидиклофенака (площадь под фармакокинетической кривой, максимальная концентрация, период полувыведения) не различались у здоровых добровольцев с генотипами CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*2, CYP2C9*2/*2, CYP2C9*1/*3, CYP2C9*3/*3 и CYP2C9*2/*3 [12]. Противоречивые данные получены относительно влияния полиморфизма CYP2C9 на фармакокинетику цецекоксиба. В двух исследованиях не было обнаружено статистически значимых различий в клиренсе цецекоксиба у носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 и у лиц, не несущих таковых [13, 14]. В одном исследовании было показано снижение клиренса цецекоксиба в 3 раза у лиц с генотипами CYP2C9*1/*3 и CYP2C9*3/*3 по сравнению с лицами с генотипом CYP2C9*1/*1 [15].

Клинические последствия изменения фармакокинетики НПВП у носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 были продемонстрированы С. Martinez и соавт. Оказалось, что при применении НПВП у носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 риск желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) возрастает в 1,5 раза по сравнению с пациентами, не несущими данных вариантов. Следовательно, носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 необходимо рассматривать в качестве серьезного фактора риска ЖКК при применении НПВП [16]. Можно предположить, что для снижения риска ЖКК при применении НПВП у этой категории пациентов необходимо их совместное назначение с ингибиторами протонного насоса. В качестве альтернативного варианта можно рассматривать применение у этих пациентов НПВП, биотрансформация которых осуществлялась бы не только CYP2C9, но и другими ферментами. Таким препаратом является, например, мелоксикам: он метаболизируется как CYP2C9, так и CYP3A4, т.е. имеет альтернативный путь биотрансформации. Однако для подтверждения эффективности данных подходов необходимо проведение специальных клинических исследований.

Что касается других НПВП при применении НПВП, то выполнено только одно исследование, в котором показано, что носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 не влияет на риск развития гепатотоксического действия диклофенака [17].

Полиморфизм гена CYP2C9 и терапия непрямыми антикоагулянтами

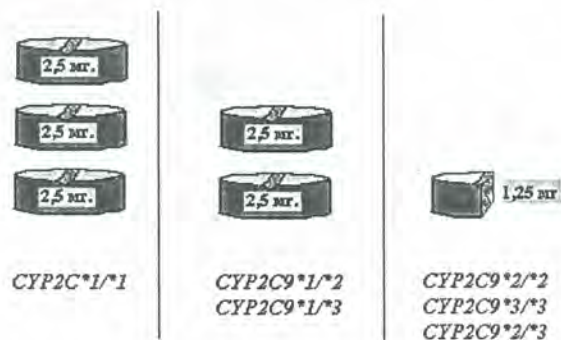
CYP2C9 осуществляет также биотрансформацию непрямым антикоагулянтам (варфарина и аценокумарола) [5]. Эта группа ЛС также широко применяется в ревматологии для профилактики тромбозомболических осложнений, прежде всего у больных после протезирования клапанов сердца, у больных с постоянной формой мерцательной аритмии, а также при антифосфолипидном синдроме.

За последние годы выполнен ряд исследований, посвященных изучению влияния носительства аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 на фармакокинетику, фармакодинамику, клиническую эффективность и безопасность варфарина, аценокумарола и фенпрокумона. В фармакокинетических исследованиях, выполненных на здоровых добровольцах, показано, что носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 ассоциируется с более высокими концентрациями активных изомеров S-варфарина, S-аценокумарола, а также более низкими значениями их клиренса из-за замедления метаболизма этих препаратов [18, 19, 20]. При этом в настоящее время в большинстве клинических исследованиях продемонстрировано, что при применении варфарина, аценокумарола у носителей функционально дефектных аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 риск кровотечений возрастает в 2-3 раза, а чрезмерной гипокоагуляции (МНО более 4) - в 3-4 раза [21, 22, 23, 24, 25, 26].

По данным ряда авторов у больных, являющихся носителями функционально дефектных аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, подобранная доза непрямым антикоагулянтам была меньше, а терапевтические значения МНО достигались быстрее по сравнению с пациентами, не несущими данных аллельных вариантов. Так, M.J. Scordo и соавт. показали, что 72% пациентов, которым было подобрана низкая доза варфарина (менее 26,25 мг/нед.) были носителями аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 [18]. J. Hermida и соавт. показали, что доза аценокумарола для поддержания МНО в диапазоне 2-3 для пациентов с генотипом CYP2C9*1/*1 (169 пациентов) составляла 17,1 мг/нед.,

Рисунок 2

**НАЧАЛЬНАЯ ДОЗА ВАРФАРИНА В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ГЕНОТИПА CYP2C9**



CYP2C9*1/*2 (97 пациентов) – 14,6 мг/нед., CYP2C9*1/CYP2C9*3 (59 пациентов) – 11,2 мг/нед. [27]. Аналогичные данные были получены О.В.Сироткиной и соавт.: носители аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 быстрее достигают терапевтического уровня гипокоагуляции и требуют достоверно меньшей недельной дозы варфарина [28]. F. Peyvandi и соавт. обнаружили, что у 65–66% больных, являющихся гомозиготами и гетерозиготами по аллелям CYP2C9*2 и CYP2C9*3, через 4 дня после начала применения варфарина значение МНО приближается к 3. В то же время лишь 33% гомозигот CYP2C9*1/*1 через 4 дня терапии варфарином достигают уровня МНО равное 3 [29].

Эти данные позволили разработать режим дозирования варфарина в зависимости от генотипа CYP2C9 (рис.2) [30]. Такой подход обеспечивает эффективное и относительно безопасное применение варфарина, а также является экономически выгодным, т.к. снижает затраты на коррекцию НЛР варфарина [31]. Режимы дозирования для аценокумарола в зависимости от генотипа CYP2C9 пока не разработаны.

Полиморфизм гена TPMT и терапия азатиоприном

В ревматологической практике азатиоприн применяется чаще всего для лечения системной красной волчанки (СКВ), реже – ревматоидного артрита (РА). Азатиоприн является пролекарством, в организме он метаболизируется до 6-меркаптопурина, а затем переходит в активные формы (т.н. тиопуриновые нуклеотиды), которые, встраиваясь в ДНК, блокируют процесс репликации (рис.3). Однако часть 6-меркаптопурина под действием фермента тиопуринометилтрансферазы (TPMT) образует неактивные метилпроизводные тиопурина [32]. У 90% населения TPMT имеет "нормальную" активность, однако у 10% людей его активность снижена, а в отдельных случаях (0,03%) – вообще отсутствует, что приводит к резкому повышению концентрации тиопуриновых нуклеотидов и к проявлению токсических свойств азатиоприна. В настоящее время установлено, что причиной снижения активности TPMT является носительство аллельных вариантов гена TPMT. К ним относятся аллельные варианты TPMT*2, TPMT*3A, TPMT*3C и некоторые другие [33]. Следует отметить, что активность TPMT у гомозигот по аллельным вариантам TPMT*2, TPMT*3A, TPMT*3C практически не определяется, а у гетерозигот – значительно снижена. У компаундных гетерозигот (TPMT*2/*3A, TPMT*2/*3C, TPMT*3A/*3C) также наблюдается "драматическое" снижение активности TPMT [34]. Есть данные, что причиной снижения активности TPMT у носителей аллельных вариантов TPMT*2, TPMT*3A является повышенная чувствительность данного фермента к протеолизу [35].

Так, применение азатиоприна при РА у лиц, являющихся носителями аллельных вариантов TPMT*2 и TPMT*3A, чаще приводит к развитию миелотоксического действия азатиоприна [36], кроме того, в 3 раза возрастает риск поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [37]. При этом, по данным тех же авторов, длительность применения азатиоприна у пациентов с СКВ, являющихся носителями аллельных вариантов TPMT*2 и TPMT*3A, не превышает 2 недель из-за развития нейтропении, в то время как средняя длительность курса лечения азатиоприном у пациентов, не имеющих без данных аллельных вариантов, – 39 недель [38].

Таким образом, большинство авторов склоняются к выводу о том, что лица, гомозиготные по аллельным вариантам TPMT*2 и TPMT*3A, должны полностью отказаться от приема азатиоприна из-за высокого риска развития НЛР, а лица, являющиеся гетерозиготными носителями данных аллельных вариантов, могут применять этот препарат, но в низких дозах.

Полиморфизм гена NAT2 и терапия сульфасалазином

Сульфасалазин также широко применяется в ревматологической практике, прежде всего у больных РА.

Как известно, сульфасалазин, попадая в кишечник, распадается до 5-аминосалициловой кислоты и сульфамиридина, после чего происходит всасывание этих соединений. Общеизвестно, что за противовоспалительное действие отвечает 5-аминосалициловая кислота, а за НЛР – сульфамиридин. Основная био-

трансформация сульфамиридина происходит под действием N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2) [5].

С 60-х годов XX века было известно, что скорость ацетилирования, которая определяется активностью NAT2, значительно различается в популяции. Так, среди европейцев около 50% являются "медленными ацетиляторами". Позднее выяснилось, что

Рисунок 3

ФАРМАКОГЕНЕТИКА АЗАТИОПРИНА (Объяснение в тексте)



Примечание: TPMT – тиопуринометилтрансфераза; HGPRT – гипоксантин/гуанин фосфорибозил трансфераза; IMPD – инозинмонофосфатдегидрогеназа; GMPS – гуанозинмонофосфатсинтаза.

"медленные ацетиляторы" являются носителями аллельных вариантов гена NAT2 (NAT2*5A, NAT2*5B, NAT2*6A, NAT2*6B, NAT2*7A, NAT2*7B, NAT2*14A, NAT2*14). Оказалось, что НЛР препаратов, которые подвергаются ацетилированию, наиболее часто развиваются именно у "медленных ацетиляторов", что связано с увеличением концентрации данных ЛС в плазме крови [5]. Следует отметить, что "медленные ацетиляторы" чаще встречаются среди больных РА по сравнению со здоровыми лицами (84,1% vs 52,5%, $p < 0,0001$) [39].

Так, при применении сульфасалазина у пациентов с РА, являющихся "медленными ацетиляторами", наиболее часто наблюдаются тошнота и рвота [40]. В связи с этим был разработан режим дозирования сульфасалазина для "медленных ацетиляторов": суточная доза ЛС у этой группы пациентов должна быть снижена в 2 раза, с 3 до 1,5 г [41].

Полиморфизм гена MTHFR и терапия метотрексатом

Метотрексат зарекомендовал себя как высокоэффективное базисное противовоспалительное ЛС при РА. Тем не менее известна значительная вариабельность в эффективности и переносимости метотрексата у отдельных больных. Одним из факторов, лежащих в основе этого феномена, является полиморфизм генов, кодирующих ферменты, вовлеченные в механизм действия метотрексата. На рис.4 представлена схема, иллюстрирующая механизм действия данного препарата. Метотрексат проникает в клетку с помощью активного транспорта. В клетке он выполняет функцию высокоспецифичного ингибитора дигидрофолатредуктазы (ДГФР). С помощью фермента фолилполиглутаматредуктазы он переходит в полиглутаматную форму, включающую до четырех остатков глутаминовой кислоты, которая также ингибирует ДГФР. Кроме того, он ингибирует тимидилатсинтетазу, участвующую в биосинтезе пиримидинов, а также ферменты, ответственные за биосинтез пуринов. При этом с увеличением числа включенных в молекулу остатков глутаминовой кислоты ее ингибирующая способность возрастает многократно. При снижении уровня метотрексата в клетке он снова образуется из полиглутаматной формы с помощью реакции, катализируемой фолилполиглутаматгидролазой. ДГФР, являющаяся одной из мишеней для метотрексата, осуществляет реакцию превращения дигидрофолата в тетрагидрофолат. Ингибирование этого фермента под действием метотрексата и его полиглутаматной формой приводит к изменению активности фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), метаболизирующего гомоцистеин в метионин, который необходим в организме

19. Morin S., Bodin L., Lorient M.A. et al. Pharmacogenetics of acenocoumarol pharmacodynamics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2004, 75, 403-414
20. Herman D., Locatelli I., Grabnar I. et al. Influence of CYP2C9 polymorphisms, demographic factors and concomitant drug therapy on warfarin metabolism and maintenance dose. *J. Pharmacogenomics*. In press 2005.
21. Tassies D., Freire C., Pijuan J. et al. Pharmacogenetics of acenocoumarol: cytochrome P450 CYP2C9 polymorphisms influence dose requirements and stability of anticoagulation. *Haematologica*, 2002, 87, 1185-1191
22. Visser L.E., Schaik R.H., Vliet Mv. M. et al. The risk of bleeding complications in patients with cytochrome P450 CYP2C9*2 or CYP2C9*3 alleles on acenocoumarol or phenprocoumon. *Thromb. Haemost.*, 2004, 92, 61-66
23. Schalekamp T., van Geest-Daelderop J.H., de Vries-Goldschmeding H. et al. Acenocoumarol stabilization is delayed in CYP2C9*3 carriers. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2004, 75, 394-402
24. Hummers-Pradier E., Hess S., Adham I.M. et al. Determination of bleeding risk using genetic markers in patients taking phenprocoumon. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2003, 59, 213-219
25. Higashi M.K., Veenstra D.L., Kondo L.M. et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA*, 2002, 287, 1690-1698
26. Tabrizi A.R., Zehnauer B.A., Borecki I.B. et al. The frequency and effects of cytochrome P450 (CYP) 2C9 polymorphisms in patients receiving warfarin. *J. Am. Coll. Surg.*, 2002, 194, 267-273
27. Hermida J., Zarza J., Alberca I. et al. Differential effects of 2C9*3 and 2C9*2 variants of cytochrome P-450 CYP2C9 on sensitivity to acenocoumarol. *Blood*, 2002, 99, 4237-4239
28. Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. с соавт. Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином. *Росс. кардиолог. журн.*, 2004, 6, 24-31
29. Peyvandi F., Spreafico M., Siboni S.M. et al. CYP2C9 genotypes and dose requirements during the induction phase of oral anticoagulant therapy. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2004, 75(3), 198-203
30. Joffe H.V., Xu R., Johnson F.B. et al. Warfarin dosing and cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Thromb. Haemost.*, 2004, 91, 1123-1128
31. You J.H., Chan F.W., Wong R.S., Cheng G. The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenetics-oriented management of warfarin therapy - a decision analysis. *Thromb. Haemost.*, 2004, 92(3), 590-597
32. Dervieux T., Blanco J.G., Krynetski E.Y. et al. Differing contribution of thiopurine methyltransferase to mercaptopurine versus thioguanine effects in human leukemic cells. *Cancer Res.*, 2001, 61, 5810-5816
33. Krynetski E.Y., Evans W.E. Genetic polymorphisms of thiopurine S-methyltransferase: molecular mechanisms and clinical importance. *Pharmacology*, 2000, 61, 136-146
34. Yates C.R., Krynetski E.Y., Loennechen T. et al. Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: genetic basis for azathioprine and mercaptopurine intolerance. *Ann. Intern. Med.*, 1997, 126(8), 608-614
35. Tai H.L., Krynetski E.Y., Schuetz E.G. et al. Enhanced proteolysis of thiopurine S-methyltransferase (TPMT) encoded by mutant alleles in humans (TPMT*3A, TPMT*2): mechanisms for the genetic polymorphism of TPMT activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 1997, 94(12), 6444-6449
36. Kerstens P.J.S.M., Stolk J.N., DeAbreu R.A. et al. Azathioprine related bone marrow toxicity and low activities of purine enzymes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1995, 38, 142-145
37. Stolk J.N., Boerbooms A.T., De Abreu R.A. et al. Reduced thiopurine methyltransferase activity and development of side effects of azathioprine treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1998, 41, 1858-1866
38. Naughton M.A., Battaglia E., O'Brien S. et al. Identification of thiopurine methyltransferase polymorphisms cannot predict myelosuppression in systemic lupus erythematosus patients taking azathioprine. *Rheumatology*, 1999, 38, 640-644
39. Pawlik A., Ostaneck L., Brzosko I. et al. Increased genotype frequency of N-acetyltransferase 2 slow acetylation in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2002, 72(3), 319-325
40. Pullar T., Hunter J.A., Capell H.A. Effect of acetylator phenotype on efficacy and toxicity of sulphasalazine in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1985, 44, 831-837
41. Bax D.E., Greaves M.S., Amos R.S. Sulphasalazine for rheumatoid arthritis: relationship between dose, acetylator phenotype and response to treatment. *Br. J. Rheumatol.*, 1986, 25, 282-284
42. van Ede A.E., Laan R.F., Blom H.J. et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update with focus on mechanisms involved in toxicity. *Semin. Arthr. Rheum.*, 1998, 27, 277-292
43. Blom H.J., van Riel P.L.C.M., van't Hof M.A. et al. Influence of sulfasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1999, 58, 79-84
44. Van Ede A.E., Laan R.F.J.M., Blom H.J. The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene - a genetic risk factor for methotrexate-related elevation of liver enzymes in rheumatoid arthritis patients. *Arthr. Rheum.*, 2001, 44, 2525-2530
45. Urano W., Taniguchi A., Yamanaka H. et al. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene were associated with both the efficacy and toxicity of methotrexate used for the treatment of rheumatoid arthritis, as evidenced by single locus and haplotype analyses. *Pharmacogenetics*, 2002, 12, 183-190

Поступила 4.07.05