ZU_2013_Nevro_4.qxd 30.12.2013 15:55 Page 22

А.Є. Дубенко, д.м.н., професор, ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків;
М.М. Орос, д.м.н., **В.І. Смоланка,** д.м.н., професор, Ужгородський національний університет

Деякі фармакогенетичні аспекти лікування хворих на епілепсію

А.Є. Дубенко

М.М. Орос

В.І. Смоланка

Фармакогенетика вивчає генетичні особливості пацієнта, що впливають на фармакологічну відповідь. Ці генетичні особливості, як правило, являють собою поліморфні ділянки генів білків, що беруть участь у формуванні фармакокінетичного або фармакодинамічного профілю лікарських засобів (ЛЗ). До першої групи належать гени, які кодують ферменти біотрансформації, і гени транспортерів, що задіяні у всмоктуванні, розподілі і виведенні ЛЗ з організму.

Різними авторами надається різна інформація про те, хто ввів термін «фармакогенетика»: за одними джерелами, це був F. Vogel (1959), за іншими – A.G. Motulsky (1957). Фармакогенетика пройшла низку умовно виділених нами етапів:

- I етап – накопичення фармакогенетичних феноменів (1932 – початок 1960-х рр.);
- II етап – становлення фармакогенетики як фундаментальної науки (початок 1960-х – 1990-ті рр.);
- III етап – становлення фармакогенетики як прикладної клінічної науки, перехід від фармакогенетики до фармакогеноміки (початок 2000-х років).

Клінічна фармакогенетика – це розділ клінічної фармакології та клінічної генетики, що вивчає місце і роль генетичних факторів у формуванні відповіді організму людини на ЛЗ: ефективність, неефективність, розвиток несприятливих побічних реакцій (НПР) [1]. Закономірності, які вивчає фармакогенетика, дозволяють лікарю індивідуально підходити до вибору як самих ЛЗ, так і їх доз у кожного конкретного пацієнта, забезпечуючи максимально ефективну й безпечну фармакотерапію [2].

Хоча роль спадковості у формуванні індивідуальної відповіді на ЛЗ відома давно, розуміння механізмів, які пов'язують генетичні особливості пацієнта зі зміною ефективності та безпеки фармакотерапії, стало можливим лише в наш час завдяки розвитку відповідних методів молекулярної біології і реалізації міжнародної програми «Геном людини» [3].

Нині активно вивчається роль генів, що контролюють синтез і роботу ферментів біотрансформації ЛЗ, зокрема ізоферментів цитохрому Р-450 (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 та ін.), ферментів II фази біотрансформації (N-ацетилтрансферази, глутатіон-S-трансферази) і транспортерів ЛЗ (Р-глікопротеїн, транспортери органічних аніонів і катіонів) [4].

До другої групи входять гени, що кодують «молекули-мішені» ЛЗ або функціонально пов'язані з цими структурами білки (рецептори, ферменти, іонні канали). Також вона включає гени, продукти яких беруть участь у різних патологічних процесах (фактори згортання крові, аполіпопротеїни, гени системи HLA та ін.), «проти» яких спрямована відповідна фармакотерапія [4]. Вищеописані генетичні особливості пацієнтів, асоційовані зі змінами фармакологічної відповіді, виявляються під час проведення фармакогенетичних тестувань [2].

Фармакогенетичний тест – це виявлення конкретних генотипів, асоційованих зі зміною фармакологічної відповіді. В основі таких тестів лежить полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР). При цьому в якості джерела ДНК для ПЛР (тобто генетичного матеріалу) найчастіше використовують кров хворого або зіскоб букального епітелію [2]. Передбачається, що впровадження нових технологій тестування, заснованих на мікрочіпах (microarray technology, ДНК-чіпи), дозволить визначати не окремі поліморфізми конкретних генів, а проводити тотальний скринінг відразу всіх (або майже всіх) алельних варіантів у геномі людини, асоційованих зі зміною фармакологічної відповіді на той чи інший ЛЗ, що, власне, і є завданням фармакогеноміки. При цьому в майбутньому стане можливим складання так званого генетичного паспорта пацієнта. З цих позицій фармакогеноміка розглядається як перспективний напрям персоналізованої медицини майбутнього [5].

Умови для проведення фармакогенетичних тестувань у клінічній практиці

Фармакогенетичне тестування особливо показане [2, 4] пацієнтам з високим ризиком розвитку НПР, а також особам зі спадковим анамнезом щодо НПР.

Критерії необхідності персоналізації застосування ЛЗ з використанням фармакогенетичних тестів [2, 4]:

- ЛЗ не має альтернатив у тій чи іншій клінічній ситуації;
- ЛЗ має значний спектр і ступінь вираження небажаних побічних реакцій;
- ЛЗ має застосовуватися тривало/довічно;
- ЛЗ має вузький терапевтичний діапазон;
- ЛЗ ефективний у обмеженої кількості пацієнтів, що особливо актуально для високовартісних ЛЗ.

Вимоги до фармакогенетичних тестів для застосування у клінічній практиці [2, 4]:

- необхідна наявність вираженої асоціації визначуваного алельного варіанта того чи іншого гена зі зміною фармакологічної відповіді (розвитком НПР, недостатньою або високою ефективністю);
- фармакогенетичний тест має з високою чутливістю і специфічністю прогнозувати фармакологічну відповідь (розвиток НПР, недостатню або високу ефективність);
- має бути розроблений алгоритм використання ЛЗ залежно від результатів фармакогенетичних тестів (вибір ЛЗ, режиму його дозування);
- визначуваний алельний варіант має зустрічатися в популяції з частотою не менше 1%;
- мають бути доведені переваги (у тому числі й економічні) застосування ЛЗ з використанням результатів фармакогенетичного тесту порівняно з традиційним підходом (підвищення ефективності, безпеки фармакотерапії та економічна рентабельність подібного підходу);
- фармакогенетичний тест має бути доступний для лікарів і пацієнтів.

Фармакогенетика протиепілептичних препаратів

Фармакогенетика спрямована на виявлення генетичних критеріїв, що пояснюють різну відповідь організму на протиепілептичні препарати (ПЕП), у тому числі виникнення фармакорезистентності. Зокрема, можливості фармакогенетики передбачають виявлення генетичних варіантів, які потенційно можуть бути використані для оптимізації лікування у конкретного хворого, що робить лікування пацієнтів з епілепсією цілеспрямованішим, ефективнішим та менш шкідливим. Будь-який ПЕП незалежно від особливостей фармакодинаміки та фармакокінетики проходить три етапи взаємодії з організмом людини: по-перше, це абсорбція та проникнення через гематоенцефалічний бар'єр, по-друге – вплив на клітини центральної нервової системи, де й реалізується протиепілептичний ефект, і по-третє – це шляхи метаболізму та виведення медикаментів з організму. На кожному із цих трьох етапів наявні рецептори, які мають свій генетичний поліморфізм, що впливає на фармакокінетику та фармакодинаміку ПЕП. Тому саме ці фармакогенетичні поліморфізми і визначають ефективність та переносимість призначеного ПЕП у конкретного хворого [6].

У наш час у процесі підбору лікування використовують один із двох основних терапевтичних підходів. Перший – підхід «проб і помилок», який застосовують при таких захворюваннях, як гіпертензія, діабет, депресія, шизофренія, аритмії, епілепсія та ін. Для всіх цих захворювань існують препарати першого вибору. Пошук найбільш ефективного ЛЗ для конкретного пацієнта здійснюється, як правило, шляхом послідовного підбору і часто потребує кількох місяців. Другий підхід заснований на відповідності протоколу, де підбір лікування захворювання уніфікований для всіх пацієнтів із цим діагнозом. Серед захворювань, для лікування яких використовують другий підхід, – серцева недостатність, більшість онкологічних захворювань, інфаркт міокарда, посттрансплантаційний період, а також епілепсія, щодо якої розроблено відповідні протоколи. При обох сценаріях певна частина пацієнтів не отримуватиме адекватну терапію або повідомлятиме про серйозні побічні ефекти.

У фармакології для опису ЛЗ використовують два параметри: фармакодинаміку і фармакокінетику. Фармакодинаміка визначає фармакологічний вплив препарату на організм (бажаний/небажаний). Фармакокінетика, у свою чергу, визначає шлях препарату і його метаболітів у різних тканинах, включаючи абсорбцію, розподіл, метаболізм і виведення. Таким чином, фармакодинаміка може розглядатися як процес впливу ЛЗ на організм, тоді як фармакокінетика – це вплив організму на препарат. Відмінності у фармакокінетиці або фармакодинаміці можуть зумовлювати різну ефективність препарату або ризик розвитку токсичного ефекту. Фармакогенетика базується на тих самих принципах. Будь-який ПЕП має три ланки взаємодії з організмом людини. Перша ланка – це фармакокінетика препарату, тобто його надходження в організм та проходження гематоенцефалічного бар'єра, друга ланка характеризує фармакодинаміку ЛЗ (особливості його впливу на мішені в центральній нервовій системі), третя ланка знову належить до фармакокінетики і відповідає за метаболізм ПЕП в організмі людини.

Виділяють три важливі категорії генів-кандидатів з потенціалом впливу на ефективність дії ПЕП:

1) гени, що кодують транспорт антиконвульсантів до відомих субстратів;

2) гени, що кодують ферменти метаболізму ПЕП, тобто ті, які беруть участь у руйнуванні медикаментів у печінці;

3) гени, що кодують взаємодію ПЕП з мішенями у центральній нервовій системі.

У наступних розділах коротко проаналізуємо можливості фармакогенетики для кожної з цих категорій.

Гени, що кодують транспортування ПЕП

Транспортерами ПЕП є члени розширеної сім'ї мембранних транспортних білків, з яких найбільш важливим є суперсімейство АТФ-зв'язувального (ABC) білка, що кодується геном медикаментозної мультирезистентності (MDR або ABCB) та медикаментозно- мультирезистентним асоційованим білком (MRP або ABCC). Ці білки експресуються на ендотеліальних клітинах і в судинному сплетінні епітеліальних клітин гематоенцефалічного бар'єра, де вони виступають у якості активних захисних механізмів передачі речовин із внутрішнього боку клітини назовні й навпаки [8, 9]. Вони можуть створювати умови для повернення медикаменту з ліквору до судинного русла, тим самим обмежуючи накопичення ПЕП у головному мозку.

Однією з причин резистентності епілепсії є незначне проникнення препаратів через гематоенцефалічний і гематоліквор ний бар'єри. Терапевтичні агенти можуть проникати через ці бар'єри за допомогою різних механізмів, включаючи трансцитоз, ендоцитоз. Однак препарат, який накопичується в мозку, може як пасивно виходити з клітин й метаболізуватися, так і активно виводитися з використанням Р-глікопротеїнів (Pgp) і MDR. Саме глікопротеїни, які кодуються у 7-й хромосомі, забезпечують фармакокінетику ПЕП в організмі людини.

P-gp – продукт гена MDR (Biedler, Riehm, 1970; Kessel, Bosmann, 1970). У людини є два гени MDR – MDR1 і MDR2 (Chen et al., 1986; Roninson et al., 1986). Велика кількість транспортерів ПЕП виділяється ентероцитами, включаючи Р-глікопротеїн (Pgp), різними видами білків з групи поліфармакорезистентного білка (MRP, multidrug resistance

ZU_2013_Nevro_4.qxd 30.12.2013 15:55 Page 23

associated protein), а також білка, пов'язаного з раком молочної залози (BCRP). Багато ЛЗ, у тому числі ПЕП, є субстратом для Pgp, тому різні генетичні варіанти в ABCB1 (ген MDR1, який кодує Pgp) істотно змінюють фармакокінетику цих препаратів. Нещодавно проведені дослідження Lazarowski et al. [10] показали, що у деяких пацієнтів із рефрактерною епілепсією та високою експресією Pgp у головному мозку на тлі призначення високих доз карбамазепіну, вальпроатів і фенітоїну їх рівень у плазмі крові був субтерапевтичний. Це свідчить про те, що всмоктування та/або виведення препаратів змінено внаслідок високої експресії Pgp в тонкому кишечнику. Було показано асоціацію між резистентністю до ПЕП та CC поліморфізмом [11].

Дослідження тканини головного мозку у пацієнтів з фармакорезистентною формою епілепсії різної етіології продемонстрували, що в регуляції транспорту ПЕП беруть участь такі гени: MDR1, MRP1, MRP2 і MRP5. Їх поліморфізм може бути важливим фактором у формуванні резистентності до ЛЗ, хоча чіткі докази причинно-наслідкового зв'язку в організмі людини на цей час відсутні. Цікаво, що, за даними низки робіт, один ПЕП може проходити гематоенцефалічний бар'єр за допомогою кількох транспортерів, а в деяких випадках один транспортний білок може переносити різні ПЕП. Таким чином, можна очікувати, що функціональний поліморфізм в одному з генів, що кодують фармакокінетику, одразу впливає на перенесення низки ПЕП. Це могло б пояснити те, що пацієнти з рефрактерною епілепсією, як правило, стійкі до широкого спектра ПЕП з різними механізмами дії. У таблиці наведено гени, що кодують білки-транспортери ПЕП.

Один поліморфізм MDR1 (також має назву P-gp або ABCB1) гена був предметом декількох досліджень щодо генетичних асоціацій у хворих з фармакорезистентною формою епілепсії. Встановлено, що наявність одиночних нуклеотидних поліморфізмів (SNP) гена C3435T в екзоні 26 достовірно корелювала з рівнем експресії і функції MDR1 у європейців [12]. Depondt et al. встановили нечітку кореляцію між поліморфізмом MDR1 C3435T і дозами фенітоїну або карбамазепіну у 281 і 425 пацієнтів відповідно [13]. Слід зазначити, що роль генетичної варіації в гені MDR1 та фармакорезистентної епілепсії залишається невизначеною. Згідно з результатами проведеного нами дослідження у пацієнтів із фармакорезистентною формою епілепсії найчастіше виявляють CC поліморфізм генів P-глікопротеїн rs1045642, P-глікопротеїн rs1128503 – у 87,5 і 90,5% відповідно. Наявність поліморфізму CC генів P-глікопротеїн rs1045642, P-глікопротеїн rs1128503 достовірно корелює із фармакорезистентністю хворих (індекс кореляції більше 0,85, $p<0,01$). Тому маємо підстави вважати, що наявність поліморфізму CC гена P-глікопротеїн rs1045642, CC гена P-глікопротеїн rs1128503 можна вважати генетичним критерієм фармакорезистентності пацієнта, і ці критерії необхідно враховувати під час вибору тактики лікування епілепсії у конкретного хворого.

Таблиця. Відповідність генів транспортних білків до ПЕП

ПЕП	Ген транспортера
Карбамазепін	MDR1, MRP2
Флебамат	MDR1
Габапентин	MDR1, LNNA
Ламотриджин	MDR1
Прегабалін	LNNA
Фенобарбітал	MDR1
Фенітоїн	MDR1,MRP2
Топірамат	MDR1
Вальпроат	MDR1, MRP

Гени, що кодують ферменти метаболізму ПЕП

Основними генами-кандидатами в цю категорію є ті, що кодують різні ферменти системи цитохрому P450 (CYP). Кожен фермент може мати кілька різних субстратів і впливати на кілька типів біотрансформації, і кожен тип біотрансформації може мати декілька каталізуючих ферментів.

Біотрансформація ПЕП відбувається різними шляхами і включає численні білкові ферменти (Browne T., 1998). Хоча існують фактори навколишнього середовища, які впливають на біотрансформацію ПЕП (McLean A. et al., 1986), генетичні фактори впливу також добре описані і пояснюються наявністю численних ферментів, що беруть участь у метаболізмі препаратів, причому ці ферменти є продуктом поліморфних генів (Meyer U. et al., 1997). Метаболізм препаратів часто перебігає у два етапи. Реакції першого етапу відбуваються за участю поліфункціональних оксидаз, що входять до сімейства цитохрому P450 (CYP). Хоча вже ідентифіковано 8 членів цього сімейства, лише 4 з них (CYP1, CYP2, CYP3, CYP4) беруть участь у метаболізмі ЛЗ. Частота проявів різних алельних варіантів коливається залежно від національних і расових особливостей [37]. Ферменти сімейства CYP опосередковують низку реакцій як із ксенобіотиками, так і з ендогенними субстратами. Другий етап складається з різних реакцій кон'югування зі збільшенням гідрофільності, що полегшує ниркову екскрецію препарату. Часто ксенобіотики кон'югуються з такими ендогенними молекулами, як ацетильні і сульфатні залишки, глюкуронова кислота, гліцин і глутатіон. Ферменти, що беруть участь у процесі кон'югації цих ендогенних компонентів з екзогенними лікарськими субстратами, є ще одним рівнем можливих генетичних впливів, оскільки відомо про існування поліморфізму всіх основних ферментних систем другого етапу, включаючи N-ацетил-трансферази, сульфатази, глюкуронідази і глутатіонсинтетази. Серед ферментів II фази на особливу увагу заслуговують UDP-глюкуронозилтрансферази (UGTS) – ферменти, що розпізнають різноманітні функціональні групи і використовують загальний косубстрат, UDP-глюкуронову кислоту у своїх реакціях кон'югації. Показано, що UGT, які каталізують реакції глюкуронування, відповідальні за приблизно 35% усіх препаратів, які метаболізуються у фазі II [14].

У разі застосування ПЕП, які піддаються метаболічній активації (Eadie M.J., 1991), низька або відсутня метаболічна ємність може призводити до неефективності терапії, що зумовлено недостатніми концентраціями препарату. Таким чином, існує низка можливих механізмів, за допомогою яких пов'язана з поліморфізмом біотрансформація ЛЗ може змінити відповідь на протиепілептичну терапію. Антиконвульсанти – це препарати, використання яких часто асоціюється з медикаментозними взаємодіями. Більшість взаємодій опосередковані рівнем зв'язування з білками або ферментами цитохрому P450 [15].

Клінічно значущий поліморфізм окисного метаболізму підтверджено для похідних гідантоїну – фенітоїну і мефенітоїну. У проведених нещодавно молекулярних дослідженнях встановлено, що за стереоселективне гідроксилювання мефенітоїну відповідає ізофермент системи цитохрому P450 – CYP2C19 [16]. Подальші дослідження виявили декілька мутацій, які призводять до утворення білків з недостатньою активністю і фенотипу незадовільного метаболізму. Не дивно, що частота цих типів поліморфізму істотно відрізняється у представників різних етнічних груп, причому фенотип незадовільного метаболізму зустрічається у 2-5% населення Північної Америки та Європи та у 18-23% населення Японії і Китаю [17]. До інших препаратів, які зв'язуються з ферментом p-гідроксилази мефенітоїну, належать діазепам, флуразепам і фенітоїн. Препарати, метаболізм яких перетинається з метаболізмом мефенітоїну, – фенобарбітал, мефобарбітал, гексобарбітал і діазепам (Inaba T. et al., 1985; Hadama A., Ieiri I., Morita T. et al., 2001). Недостатнє p-гідроксилювання фенітоїну також спостерігається в різних популяціях і, ймовірно, має сімейний характер (Clark D., 1985), проте основна ізоформа 450, яка бере участь у p-гідроксилюванні фенітоїну, – це CYP2C9, а CYP2C19 і CYP3A відіграють другорядну роль [18].

Було виявлено, що певні поліморфізми CYP2C9 спричиняють порушення метаболізму фенітоїну, на сьогодні в низці досліджень підтверджено важливість цієї та інших варіацій CYP2C9 для концентрацій фенітоїну і клінічної відповіді на цей препарат [19]. Зовсім недавно було описано достовірну асоціацію між функціональним мононуклеотидним поліморфізмом CYP2C9 і максимальною дозою фенітоїну, яка необхідна для контролю нападів [20]. Проте чіткий ефект щодо клінічних результатів доведено не у всіх дослідженнях. Так, у роботі, у якій показано, що генотипи CYP2C9 і CYP2C19 також пов'язані з плазмовими концентраціями фенітоїну, не вдалося виявити достовірний зв'язок між цими генотипами і гіперплазією ясен, яка є частим побічним ефектом терапії фенітоїном за його високих концентрацій у плазмі [21]. Клінічні параметри призначення фенітоїну залежать від численних одночасно діючих механізмів, і, ймовірно, що аналогічна ситуація спостерігається і щодо інших ПЕП.

За останні двадцять років у клінічну практику було впроваджено низку нових ПЕП, причому встановлено значні варіації типів їх метаболізму і можливості впливу генетичного поліморфізму на їх ефективність. Декілька з цих препаратів, у тому числі тіагабін, ламотриджин, окскарбазепін, зонісамід і фелбамат, піддаються глибокій біологічній конверсії – це підвищує ймовірність того, що індивідуальні генетичні особливості можуть вплинути на їх метаболізм.

Так, відновлення зонісаміду може каталізуватися ізоферментами CYP2C19, CYP3A4 і CYP3A5 [22]. Метаболізм ламотриджину обмежується головним чином кон'югацією з глюкуронідом [23]. Фелбамат метаболізується в реакціях першого етапу під впливом CYP3A4 і CYP2E1 [24], хоча більша частина введеної дози виводиться із сечею в незміненому вигляді або у вигляді глюкуроніду [23]. Окскарбазепін є 10-кетопохідним карбамазепіну, що швидко метаболізується в активний препарат – моногідроксипохідне під дією цитозольної аріл-кетонредуктази. На сучасному етапі існує низка досліджень [26], у яких доведено, що поліморфізм CYP2C9 і CYP2C19 істотно впливає на токсичність ПЕП у конкретного пацієнта, тому визначення цих генотипів може слугувати критерієм вибору ПЕП у разі НПР.

Гени, що кодують мішені ПЕП

Більшість сучасних ПЕП впливають на патогенез епілепсії через дві системи: блокування вольтаж-залежних Na-каналів та підсилення активності ГАМК-ергічного гальмування. Майже 75% усіх ПЕП (карбамазепін, ламотриджин, фенітоїн, топірамат та ін.), що призначаються сьогодні у світі, мають в основі механізму своєї дії блокування вольтаж-залежних Na-каналів (ВЗ(NA) [26-27]. Тому вивчення та розуміння механізму ВЗ(Na) є важливим у подальшому розвитку фармакотерапії епілепсії.

ВЗ(Na) канали головного мозку складаються із центральної альфа-субодиниці з молекулярною масою 260 кДа та двох допоміжних бета-субодиниць з молекулярною масою близько 35 кДа, які регулюють властивості альфа-субодиниці й беруть участь у впливі на субклітинні мішені [28]. Центральна альфа-субодиниця створює пору та ворота каналу, що проводять іони натрію, тобто стан клітини залежить від стану ВЗ(Na) каналів. Ці канали закриті в момент потенціалу спокою, який характерний для нейронів у стані спокою. У відповідь на деполяризацію мембрани ВЗ(Na) відкриваються протягом декількох мікросекунд (активація), що призводить до потоку іонів натрію всередину клітини, а потім унаслідок процесу швидкої інактивації упродовж декількох мілісекунд настає неактивний стан, під час якого потік іонів натрію не спостерігається.

Найбільш переконливі дані, що свідчать про роль ВЗ(NA) в епілептогенезі, базуються на наявності сотень мутацій ВЗ(Na), які спричиняють спадкові епілептичні синдроми [29]. Епілептичні синдроми, що пов'язані з мутацією ВЗ(Na) каналів, класифікуються залежно від тяжкості – починаючи із синдромів з відносно легким перебігом, таких як доброякісні сімейні судоми новонароджених, прості фебрильні судоми та генералізована епілепсія з фебрильними судомами плюс, до епілептичної енцефалопатії, що позначається терміном «тяжка міоклонічна епілепсія немовлят», яка також добре відома як синдром Драве (SMEI). Існує ще декілька каналопатій натрієвих каналів, які підходять під діапазон цього захворювання, у тому числі граничні форми SMEI, резистентні форми епілепсії дитячого віку та, можливо, інші епілептичні енцефалопатії. Незважаючи на те що декілька мутацій виявлено в рецепторах ВЗ(Na) в каналах SCN2A (ген, який кодує 1-2 підтипи альфа-субодиниці), SCN1B (кодує бета-субодиницю) та SCN9A (кодує 1-7 фактори в альфа-субодиниці), все ж таки більшість мутацій виникають у гені SCN1A, що кодує альфа-субодиницю натрієвих каналів [30].

Значна частина широко застосовуваних ПЕП (карбамазепін, фенітоїн, ламотриджин, топірамат, флебамат та ін.) у терапевтичних концентраціях гальмують ВЗ(Na) канали, що і є основним механізмом їх протиепілептичної активності [31]. Фенітоїн, карбамазепін, ламотриджин, топірамат, флебамат та низка інших ПЕП є слабкими блокаторами ВЗ(Na) каналів в умовах гіперполяризації мембрани та при низькому рівні активності каналів, але їх інгібуюча дія істотно посилюється при стійкій деполяризації мембрани і під час високої частоти активності каналів. Потенціалзалежне та частотозалежне інгібування пояснюється моделлю рецепторів, що регулюються потенціалом дії, яка була вперше розроблена для описання впливу місцевих анестетиків. Відповідно до цієї моделі закриті ВЗ(NT) канали, кількість яких є досить великою під час гіперполяризації мембрани, мають низьку афінність до

Продовження на стор. 24.

ZU_2013_Nevro_4.qxd 30.12.2013 15:55 Page 24

А.Є. Дубенко, д.м.н., професор, ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»;
М.М. Орос, д.м.н., **В.І. Смоланка,** д.м.н., професор, Ужгородський національний університет

Деякі фармакогенетичні аспекти лікування хворих на епілепсію

Продовження. Початок на стор. 22.

ПЕП (константа дисоціації >100 мкмоль, межа розчинності деяких ПЕП), тоді як канали в інактивованому стані, яких багато під час деполяризації та високої частоти активності каналів, зв'язуються з ПЕП з набагато вищою афінністю (при низьких концентраціях ПЕП). Потенціалзалежне та частотозалежне інгібування каналів ПЕП пояснює їх здатність пригнічувати напади, але при цьому мінімально впливати на когнітивні функції.

Діапазон патологій, у формуванні яких важливу роль відіграють ВЗ(Na) канали, напевно, буде розширюватися, про що свідчить виявлення мутацій SCN1A гена, яке призводить до порушення функції відповідного рецептора натрієвого каналу у пацієнтів з атрофією мозочка. Імовірно, будуть з'являтися нові блокатори ВЗ(Na) каналів із можливістю індивідуального підбору ПЕП. Нове покоління блокаторів ВЗ(Na) каналів може являти собою синтетичні сполуки або похідні токсинів, що зустрічаються в природі [32], і вже стає чітко зрозуміло, що всі ці засоби можуть стати важливою зброєю в боротьбі з епілепсією.

Як і більшість ліків, що взаємодіють з іонними каналами, фенітоїн має комплексну дію. Водночас основний механізм дії фенітоїну та переважної більшості ПЕП передбачає зв'язування з субодиницею натрієвого каналу у його неактивному стані. Ця властивість має значення для здатності фенітоїну і подібних препаратів селективно інгібувати повторні високочастотні спайкові розряди нейронів.

Нещодавно низкою вчених було розглянуто роль поліморфізму основних генів, що кодують вольтаж-залежні натрієві канали нейронів головного мозку. По-перше, було проаналізовано значення загальних генетичних поліморфізмів SCN1A гена, що кодує альфа-субодиниці натрієвих каналів, та ефективність дії ПЕП у пацієнтів з епілепсією (Depondt і співавт.) [33]. Хоча попередні результати не показали статистично значущої кореляції, після корекції різних випробувань дослідники виявили гранично значущі асоціації між SNP rs2126152 і відповіддю на фенітоїн, карбамазепін, ламотриджин та окскарбазепін. Також було встановлено, що ефективність дії ПЕП при генетичних варіаціях гена SCN1A, зокрема SNP rs3812718, головним чином зумовлена максимальною дозою карбамазепіну та фенітоїну (p=0,0014 і 0,0045 відповідно) [34]. Крім того, кілька інших ПЕП, у тому числі ламотриджин, фелбамат, топірамат, вальпроат і зонісамід, також блокують натрієві канали. Механізми їх дії перекриваються, що дозволяє припустити наявність загальних генетичних впливів у більших групах ПЕП. У той час коли натрієві канали визнаються основними мішенями протиепілептичної ефективності [35], існує достатня кількість доказових даних, щоб припустити, що карбамазепін і окскарбазепін взаємодіють і з іншими молекулами, які можуть брати участь у блокаді приступної активності, включаючи вольтаж-залежні кальцієві і натрієві канали [36].

Головний механізм дії ламотриджину полягає в закритті вольтаж-залежних натрієвих каналів, а конкретною мішенню цієї дії в нейронах ссавців слугує SCN2A [37]. Крім здатності блокувати натрієві канали, ламотриджин також може блокувати високовольтажні кальцієві канали. Основний механізм дії зонісаміду – це блокада вольтаж-залежних натрієвих каналів, хоча існують дані, які дозволяють припустити його взаємодію з кальцієвими каналами Т-типу [38]. Унікальним механізмом дії зонісаміду є його здатність інгібувати фермент карбоангідразу [39].

Фелбамат має дуже широкий спектр молекулярних ефектів, що включає натрієві та кальцієві канали, а також субодиниці ГАМК і глутаматних NMDA-рецепторів [35]. Фелбамат взаємодіє з рецепторами ГАМК, потенціюючи передачу гальмівних імпульсів [40], однак незрозуміло, чи бере цей механізм участь у забезпеченні протиепілептичного ефекту препарату [41].

Як і фелбамат, топірамат має багато мішеней. Він взаємодіє з натрієвими каналами, кальцієвими каналами, субодиницями рецептора ГАМК і субодиницями КА/АМРА [35]. Іншою потенційно важливою властивістю топірамату є його здатність пригнічувати фермент карбоангідразу [39]. Габапентин блокує високовольтажні кальцієві канали, взаємодіючи з їх a2p-субодиницею [42]. Він не взаємодіє значною мірою з субодиницями натрієвих каналів (Xie X. et al., 2001).

Гени, які кодують a2p білки, являють собою основні потенційні фармакогенетичні фактори, що впливають на відповідь на габапентин. Крім цього, є дані про те, що габапентин здатний змінювати метаболізм (Loscher W. et al., 1991) і транспорт ГАМК [43].

Новий препарат леветирацетам впливає на потік іонів кальцію, що утворюється переважно в каналах N-типу [44]. Крім того, є дані про взаємодію леветирацетаму з місцями зв'язування бензодіазепінів [46]. Проведені дослідження дозволяють висловлювати припущення щодо ролі білка синаптичних бульбашок SV2A як місця зв'язування леветирацетаму в головному мозку [46].

Фенобарбітал і родинні барбітурати взаємодіють з рецепторами ГАМК, полегшуючи притаманну їм функцію хлоридних каналів [47]. З огляду на це генетичний поліморфізм субодиниць рецепторів ГАМК може істотно впливати на терапевтичні й токсичні ефекти цих препаратів.

Нами встановлено достовірні кореляції між наявністю у пацієнтів фармакорезистентності до дії певного ПЕП і певним поліморфізмом гена SCN1A rs3812718:

– виявлено чітку кореляцію (індекс кореляції понад 0,9 із достовірністю p<0,005) між резистентністю хворих до дії карбамазепіну та наявністю у них ТТ поліморфізму гена SCN1A;

– встановлено достовірну кореляцію між наявністю у пацієнтів поліморфізму ТТ гена SCN1A rs3812718, з одного боку, та резистентністю до дії фенітоїну – з іншого, індекс кореляції понад 0,85, p<0,01 [48]. На нашу думку, існує багато інших генів-кандидатів, які мають бути вивчені. У таблиці 2 наведено огляд фармакогенетичних асоціацій при епілепсії, зареєстрованих на сьогодні.

На сьогодні визначення поліморфізму HLA-B (*1502) є обов'язковим скринінговим тестом перед призначенням карбамазепіну в деяких країнах Південно-Східної Азії. Це пов'язано з тим, що саме в популяції монголоїдної раси найчастіше зустрічається тип поліморфізму, що спричиняє розвиток синдрому Стівенса-Джонсона, навіть унаслідок прийому однієї таблетки карбамазепіну.

Висновки

На сучасному етапі розвитку медицини слід ураховувати можливості фармакогенетичного тестування, оскільки практика «проб і помилок» при призначенні лікування ефективна тільки у 50% хворих. За допомогою фармакогенетичних методів можна розробити низку критеріїв прогнозу ефективності ПЕП, якими міг би керуватися лікар під час вибору схеми лікування пацієнта. На підставі аналізу цих критеріїв лікар може встановити, який ПЕП, найімовірніше, буде найбільш ефективним для контролю нападів у хворого.

Також фармакогенетичні дослідження дозволяють визначити ризик розвитку небажаних побічних реакцій на тлі застосування певного ПЕП у конкретного пацієнта. Такі тести також можуть допомогти передбачити, які дози слід призначати для контролю нападів без ризику виникнення НПР і, можливо, як швидко доза може бути збільшена. Крім того, завдяки тому, що генетичне тестування може сприяти виявленню пацієнтів із фармакорезистентною формою епілепсії, час затримки в хірургічному лікуванні або призначенні іншої терапії другої лінії може бути скорочений. Хочеться сподіватися, що такий підхід до лікування епілепсії буде більш ефективним і менш шкідливим, забезпечуватиме зменшення кількості фармакорезистентних пацієнтів за рахунок досягнення контролю над нападами до прогресування епілептогенезу, що, у свою чергу, сприятиме зниженню смертності від епілепсії та частоти побічних ефектів ПЕП. Крім того, завдяки можливості швидше й ефективніше контролювати епілептичні напади вартість медичного обслуговування і тягар епілепсії загалом можуть бути зведені до мінімуму.

Література

1. Weber W.W. Pharmacogenetics // Oxford: Oxford University Press, 1997, p. 335.
2. Innocenti F. Pharmacogenomics: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology) // Humana Press, 2005, 224 p.
3. Cohen N. Pharmacogenomics and Personalized Medicine Nadine // Humana Press, 2010, 528 p.
4. Сычев Д.А., Игнатьев И.В., Раменская Г.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика / Под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. – 248 с.
5. Pharmacogenomics / Edited by M.A. Rothstein – New Jersey: Willyliss, 2003. – P. 368.
6. Losher W.The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy / W. Losher, U. Klotz, F. Zimprich // Epilepsia. – 2009. – V. 50. – P. 1-23.
7. Evans W.E., Relling M.V. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics // Natur. – 2004; 429 (6990): 464-8.
8. Гусев Е.И., Авакян Г.Н., Бадалян О.Л. и соавт. Тактика ведения и дополнительные возможности терапии больных эпилепсией: Пособие для врачей. – Москва, 2005.
9. Гусев Е.И., Гехт А.Б. Эпилепсия. Социальные аспекты, консервативное и хирургические лечение // 2-я Восточно-Европейская конференция «Эпилепсия и клиническая нейрофизиология». – Украина, Ялта-Гурзуф, 2000. – С. 170-173.
10. P-glycoprotein – a clinical target in drug-refractory epilepsy? / Robert W. Robey, Alberto Lazarowski [et al.] // Molecular Pharmacology Fast Forward. – 2008. – doi:10.1124/mol.108.046680.
11. Association between ABCB1-T1236C polymorphism and drug-resistant epilepsy in Iranian female patients / Maleki M., Sayyah M., Kamgarpour F. [et al.] // Iran Biomed J. – 2010. – V. 14(3). – P. 89-96.
12. Depondt C. The potential of pharmacogenetics in the treatment of epilepsy/ Depondt C. //Europen jornal of pediatric neurology. – 2006. – V. 10. – P. 57-65.
13. Depondt C. Pharmacogenetics in Epilepsy Treatment: Sense or Nonsense? / Chantal Depondt // Personalized Medicine. – 2008, 5(2): 123-131.
14. Evans W., Relling M. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. Science 286, 4, 1999, 87-491.
15. Mula M., Monaco F. Antiepiieptic-antipsychotic drug inter-actions: a critical review of the evidence. Clin Neuropharmacol 25, 2002, 280-289.
16. Wrighton S., Stevens J., Becker G-, VandenBranden M. Isolation and characterization of human liver cytochrome P450 2C19: correlation between 2C19 and S-mephenytoin 4'-hydroxylation. Arch Biochem Biophys 1993; 306: 240-5.
17. Horai Y., Nakano M., Ishizaki T. et al. Metoprolol and mephenytoin oxidation polymorphisms in Far Eastern Oriental subjects: Japanese versus mainland Chinese. Clin Pharmacol Ther 1989; 46: 198-207.
18. Levy R. Cytochrome P450 isozymes and antiepileptic drug interactions. Epilepsia 1995; 36 (Suppl. 5): S8-S13.
19. Brandolese R., Scordo M., Spina E., Gusella M., Padrini R. Severe phenytoin intoxication in a subject homozygous for CYP2C9*3. Clin Pharmacol Ther 2001; 70: 391-4.
20. Tate S., Depondt C, Sisodiya S. et al. Genetic predictors of the aximum doses patients receive during clinical use of the ami-epileptic drugs carbamazepine and phenytoin. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 5507-12.
21. Soga Y., Nishimura F., Ohtsuka Y. et al. CYP2C polymorphisms, phenytoin metabolism and gingival overgrowth in epileptic subjects. Life Sci.2004; 74: 827-34.
22. Nakasa H., Nakamura H., Ono S. et al. Prediction of drug-drug interactions of zonisamide metabolism in humans from in vitro data. Eur J din Pharmacol 1998; 54: 177-83.
23. Ketter T., Frye M., Cora-Locatelli G., Kimbrell T., Post R. Metabolism and excretion of mood stabilizers and new anticonvulsants. Ceil Mol eurobiol 1999; 19: 511-32.
24. Glue P., Banfield C, Perhach J., Mather G., Racha J., Levy R. Pharmacokinetic interactions with felbamate: in vitro-in vivo correlation. Clin Pharmacokinet 1997; 33: 214-24.
25. Depondt C. Pharmacogenetics in Epilepsy Treatment: Sense or Nonsense? / Chantal Depondt// Personalized Medicine. – 2008, 5(2): 123-131.
26. Shorvon S.D. Handbook of the treatment of epilepsy. – Oxford: Wiley-Blackwell, 2010. – 436 p.
27. McCormick K., Isom L., Ragsdale D., Smith D., Scheuer T., Catterall W. Molecular determinants of Na* channel function in the extracellular domain of the beta] subunit. J Biol Chem 1998; 273: 3954-62.
28. Catterall W.A. International Union of Pharmacology. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels / W.A. Catterall, A.L. Goldin, S.G. Waxman // Pharmacol Rev. – 2005. – V. 57. – P. 397-409.
29. Avanzini G. Epileptogenic channnellopathies: experementel models of human pathalogies / G. Avanzini, S. Francheschetti, M. Mantegazza // Epilepsia. – 2007. – V. 48 (supl. 2). – P. 51-64.
30. Sing N.A. A role of SCN9A in human epilepsies, as a cause of febrile seizures and as a potential modifier of Dravet syndrome / N.A. Sing, C. Papas, E.J. Dahle [et al.] // PLoS Genet. – 2009. – V. 5. – P. 10000649.
31. Rogawski M.A. The neurobiology of antiepileptic drugs / M.A. Rogawski, W. Losher // Nat Rev Neurosci. – 2004. – V. 5. – P. 553-64.
32. London C. Imidazopryridines: a novel class of hNav 1, 7 chanel blockers / C. London, S.B. Hoyt, W.H. Parsons [et al.] // Bioorg Med Chem Lett. – 2008. – V. 18. – P. 1696-1701.
33. Depondt C., Cock H.R., Healy D.G. et al. The -1021C-)T DBH gene variant is not associated with epilepsy or antiepileptic drug response // Neurology 2004; 63(8): 1497-9.
34. Oros M.M. Association of polymorphism of the sodium channels gene SCN1A with the effectiveness of phenitoine treatment in patients with epilepsy / M.M. Oros [et al.] // Epilepsia. – 2011. – V. 52 (Supppl. 6). – P. 91
35. Loscher W. The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy / Ulrich Klotz, Fritz Zimprich [et al.] // Epilepsy. – 2009. – Volume 50, Issue 1. – P. 1-23.
36. Ambrosio A., Soares-Da-Silva P., Carvalho C., Carvalho A. Mechanisms of action of carbamazepine and its derivatives, oxcarbazepine. BIA 2-093, and BIA 2-024. Neurochem Res 2002; 27: 121-30.
37. Xie H-G., Kim R. Wood A., Stein C. Molecular basis of ethnicdifferences in drug disposition and response. Ann Rev Pharmacol Toxicol, 2001; 41: 815-850.
38. Suzuki S., Kawakami K., Nishimura S. et al. Zonisamide blocks T-type calcium channel in cultured neurons of rat cerebral cortex. Epilepsy Res 1992; 12: 21-7.
39. White H., Watson W., Hansen S. et al. First demonstration of a functional role for central nervous system betaine/lgamma)-aminobutyric acid transporter (mGAT2) based on synergistic anticonvulsant action among inhibitors of mGATl and mGAT2. J Pharmacol Exp Ther 2005; 312: 866-74.
40. Rho J., Donevan S., Rogawski M. Barbiturate-like actions of the propanediol dicarbamates felbamate and meprobamate. J Pharmacol Exp Ther 1997; 280: 1383-91.
41. Shank R., Gardocki J., Streeter A., Maryanoff B. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. Epilepsia, 2000; 41(Suppl. l): S3-9.
42. Callaghan B.C., Anand K., Hesdorffer D. et al. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. Ann Neurol 2007; 62: 382.
43. Loscher W., Honack D., Taylor C. Gabapentin increases aminooxyacetic acid-induced GABA accumulation in several regions of rat brain. Neurosci Lett 1991; 128: 150-4.
44. Lukyanetz E., Shkryl V., Kostyuk P. Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam. Epilepsia 2002; 43: 9-18.
45. Lin Y., McDonough S., Lipscombe D. Alternative splicing in the voltage- sensing region of N-type CaV2.2 channels modulates channel kinetics. J Neurophysiol 2004; 92: 2820-30.
46. Lynch B., Lambeng N., Nocka K. et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 9861-6.
47. Twyman R., Rogers C., Macdonald R. Differential regulation of gamma-aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. Ann Neurol 1989; 25: 213-20.
48. Oros M.M. Association of ABCB1 and SCN1A gene polymorphisms with response to sodium valproate and carbamazepine in Ukrianian patients with epilepsy / M.M. Oros [et al.] // The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology. – 2012. – V. 22, Supplement 2. – P. 386.