

УДК 616.853-056.7:615.355-08

**Танцура Е.А., Николенко Е.Я., Сокруто О.В., Кратенко А.С., Вовк К.В., Григорьева Л.В., Александрова Н.К., Кандыба В.П., Ларичева Л.В.**

## **РОЛЬ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ДЛЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ЭПИЛЕПСИЙ**

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

*Эпилепсии – чрезвычайно распространенные хронические заболевания нервной системы, встречающиеся у 1-1,3 % общей популяции. Несмотря на значительный прогресс в диагностике эпилепсий, синтез новых, более эффективных и безопасных антиэпилептических препаратов (АЭП), внедрение в клиническую практику научно обоснованных терапевтических программ, согласно литературным данным, приблизительно 30 % больных, страдающих эпилепсиями, никогда не достигают ремиссии. Фармакогенетические аспекты формирования фармакорезистентных эпилепсий являются наименее изученными, требуют проведения дальнейших исследований, что может рассматриваться как один из путей преодоления резистентности.*

Ключевые слова: эпилепсии, фармакорезистентность, генетическое тестирование, цитохром P-450.

*Статья выполнена в рамках НИР «Визначити значення поліморфізму генів системи цитохромів P-450 в механізмах виникнення фармакорезистентних форм епілепсій у дітей, оптимізувати підходи до діагностики та лікування». Шифр - НАМН.ПГ.9Ф.17.*

Эпилепсии – чрезвычайно распространенные хронические заболевания нервной системы, встречающиеся у 1-1,3 % общей популяции [1,2,3,4].

Несмотря на значительный прогресс в диагностике эпилепсий, синтез новых, более эффективных и безопасных антиэпилептических препаратов (АЭП), внедрение в клиническую практику научно обоснованных терапевтических программ, согласно литературным данным, приблизительно 30 % больных, страдающих эпилепсиями, никогда не достигают ремиссии. Такие эпилепсии относят к фармакорезистентным [5,6,7,8,9,10].

Выделяют псевдорезистентность, ее связывают с неправильной диагностикой эпилепсий, неадекватно выбранными антиэпилептическими препаратами, выраженными побочными эффектами от их применения, неправильным режимом дозирования, нерегулярным лечением.

Под условной резистентностью подразумевают неэффективность лечения двумя или тремя препаратами первой линии выбора для данной формы эпилепсии, применяемых в режиме моно- или политерапии в максимально переносимых дозах.

Абсолютно резистентными считают случаи, когда применение любых комбинаций препаратов в максимально переносимых дозах, подтвержденных исследованием плазмоконтцентрации, является неэффективным.

В связи с неэффективностью монотерапии, пациенты, страдающие резистентными эпилепсиями, вынуждены принимать несколько АЭП (от 2-х до 4-х), что часто приводит к их взаимодействию и как итог - неэффективному лечению [11]. Имеются данные, что от 17 до 23 % назначаемых комбинаций могут быть потенциально опасными.

Многие исследователи указывают на существование различий скорости метаболизма ЛС у различных индивидуумов, связывая ее с активностью того или иного изофермента метаболиз-

ма. Таким образом, выделяют: людей с нормальной скоростью метаболизма - (экстенсивные метаболизаторы), замедленным метаболизмом – (медленные метаболизаторы), быстрым или сверхбыстрым метаболизмом – (быстрые или сверхбыстрые метаболизаторы). Накопление лекарственных препаратов в высоких концентрациях, возникновение нежелательных лекарственных реакций характерно для пациентов с медленным метаболизмом. Для них необходим индивидуальный подбор дозы. У индивидуумов с быстрым и сверхбыстрым метаболизмом для достижения терапевтического эффекта необходимо использование более высоких доз [12,13,14,15]. В настоящее время идет поиск новых этиопатогенетических механизмов в формировании фармакорезистентности эпилепсий. Большинство исследователей сходятся во мнении, что одним из основных является генетическая вариабельность и связанные с этим - индивидуальные особенности пациентов. Предположительно, на эффективность и безопасность лечения влияет работа ферментов цитохрома P-450. Цитохромы P-450 (CYP450) — большая группа ферментов, отвечающая за метаболизм чужеродных органических соединений, в том числе и ксенобиотиков [16].

Всего существует около 250 различных видов цитохрома P-450, из них примерно 50 находятся в организме человека, семь из них (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP2B6) имеют отношение к биотрансформации лекарственных средств. Так, изоформа CYP3A4 отвечает за 47 %, CYP2C19 – 5 %, CYP1A2 – 2 %, CYP2C9 – 10 %, CYP2D6 – 28 %, CYP2E1 – 4 %, CYP2B6 – 4 % метаболизма [13,14]. Только четыре изоформы системы цитохрома участвуют в биотрансформации антиэпилептических препаратов (CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6). Все группы цитохрома P-450 подвержены воздействию индукторов или ингибиторов, в качестве которых могут выступать и назначаемые при политерапии АЭП [17,18].

Полиморфизм генов, кодирующих ферменты, которые участвуют в биотрансформации АЭП, вариабелен и зависит от расовой и этнической принадлежности, места проживания и т.д. [19,20].

Известны ключевые ферменты метаболизма АЭП (табл. 1).

Таблица 1  
Ферменты системы цитохрома Р-450, участвующие в биотрансформации АЭП

Фермент	Препарат
CYP2C9;	Фенобарбитал, фенитоин, вальпроаты
CYP2D6	Бензодиазепины
CYP2C19	Фелбамат, карбамазепин, окскарбазепин, топирамат, вальпроаты
CYP3A4	Зонисамид, фелбамат, тиагабин, этосуксимид, фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин

Для генов, которые, кодируют CYP2C9 и CYP2C19, также характерен полиморфизм. С ферментами CYP2C9\*2, CYP2C9\*3, CYP2C19\*2 связывают замедленный метаболизм, в сравнении с дикими аллелями - CYP2C9\*1 и CYP2C19\*1. У этих индивидуумов синтезируются малоактивные ферменты либо они полностью отсутствуют.

До настоящего времени неизвестна частота, с которой встречается полиморфизм генов цитохрома Р-450 как в общей популяции, так и среди пациентов, страдающих эпилепсиями, в том числе и рефрактерными к лечению, в Украине. Не определено их влияние на эффективность применяемых АЭП и безопасность терапии, особенно в политерапии.

#### Цель исследования

Уточнить частоту, с которой встречается полиморфизм генов системы цитохрома Р-450 у пациентов с рефрактерными эпилепсиями, повысить эффективность и безопасность лечения путем персонализации терапии.

#### Материалы и методы исследования

Для диагностики эпилепсий нами применялись современные методы исследований, рекомендованные международной противоэпилептической лигой (ELAЕ) и утвержденным МОЗ унифицированным клиническим протоколом оказания первичной, вторичной, третичной медицинской помощи «Диагностика и лечение эпилепсий у детей», «Диагностика и лечение эпилепсий у взрослых», 2014 [20], а именно: клинико-анамнестический; клинико-неврологический; нейрофизиологический (ЭЭГ); нейровизуализационные (КТ, МРТ); лабораторные.

Проведено фармакогенетическое тестирование 14 пациентов (8 лиц мужского пола и 6 женского), в возрасте от 4 до 22 лет с тяжелыми, резистентными к медикаментозному лечению эпилепсиями. Были изучены гены и их аллели, кодирующие ферменты системы цитохрома Р450, отвечающие за метаболизм антиэпилептических препаратов (АЭП): CYP2C9\*1; CYP2C9\*2; CYP2C9\*3; CYP2C19\*1; CYP2C19\*2; CYP3A4. Пациенты с прогрессирующими заболеваниями ЦНС, структурными изменениями со

стороны головного мозга, в данное исследование не включались. Значимых нарушений со стороны внутренних органов (а особенно желудочно-кишечного тракта) у исследуемых пациентов не было.

Впервые в Украине у пациентов с фармако-резистентными эпилепсиями, был применен генетический метод исследования. Были изучены гены и их аллели, кодирующие ферменты системы цитохрома Р-450, отвечающие за метаболизм АЭП: CYP2C9\*1; CYP2C9\*2; CYP2C9\*3; CYP2C19\*1; CYP2C19\*2; CYP3A4.

Пациенты принимали в возрастных терапевтических дозах (с постепенным их наращиванием) и различных комбинациях следующие антиэпилептические препараты: левитирацетам (LTC), ламотриджин (LTG), карбамазепин (CZP), препараты вальпроевой кислоты, (VPA), топирамат (TPM), окскарбазепин (ОХС), фенобарбитал (PHB). Так как обследованные пациенты в плановом порядке не получали препараты бензодиазепинового ряда, генотипирование гена, кодирующего изофермент CYP2D6, не проводилось.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Проанализировав форму эпилепсий, характер эпилептических припадков, особенности течения заболевания, нами установлено, что, несмотря на подбор терапии, использование множества комбинаций (отдельных АЭП и вариантов их сочетаний), заболевание у обследуемых пациентов оставалось рефрактерным к проводимой терапии. Эпилептические приступы повторялись с частотой, от одного в месяц до десятков в сутки, а у 6 пациентов наблюдалась стойкая тенденция к серийности и статусному течению эпилепсий.

По характеру эпилептических припадков только у одного они были первично-генерализованными, у остальных пациентов – фокальные и фокальные с вторичной генерализацией.

Анализ лечения, которое принимал каждый из обследованных пациентов, показал, что количество адекватных «проб» терапии (отдельных АЭП и их комбинаций) колебалась от 4 до 12. В большинстве случаев замена АЭП была связана с отсутствием эффекта от лечения, а у 4 пациентов отмечалась и плохая переносимость терапии. Побочные эффекты в большинстве случаев наблюдались со стороны ЦНС и ЖКТ.

Нейротоксичность проявлялась со стороны зрения (диплопия), речи (дизартрия), движений (тремор, атаксия), изменений сознания в виде седативного эффекта (сонливость), нарушений со стороны эмоциональной сферы (возбудимость, депрессия, агрессия), познавательных функций.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта чаще были в виде дискомфорта, тошноты, рвоты, могли быть транзиторными, проявляться только после приема препарата, но иногда продолжались в течение всего дня.

Полученные результаты генетических исследований показали, что у 7 (50 %) пациентов с фармакорезистентными эпилепсиями наблюдались патологические изменения со стороны генов, которые кодируют ферменты метаболизирующие АЭП, снижая их активность, замедляя метаболизм. При этом нарушений в гене, кодирующего изоформу цитохрома P-450 CYP3A4, в обследованной группе пациентов не выявлено.

Наиболее часто встречалась «поломка» в генах: CYP2C19\*2 – у 4 (57,14 %) пациентов, CYP2C9\*3 – 2 (28,57 %), а в 1 (14,28 %) случае обе аллели генов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3.

### Выводы

1. Согласно результатам предварительных исследований, проведенных нами, у 50 % пациентов с истинно фармакорезистентными эпилепсиями определяется снижение активности изоферментов CYP2C9\*2, CYP2C9\*3, CYP2C19\*2 системы цитохрома P-450, что может быть основным фактором неэффективности проводимой антиэпилептической терапии.

2. Выявленные изменения позволяют прогнозировать фармакологический ответ на различные АЭП, таким образом повысить эффективность и безопасность лечения.

3. В случаях, когда эпилепсии рефрактерны к терапии, целесообразно привлечение клинических фармацевтов для адекватного подбора антиэпилептических препаратов и оптимизации лечения.

4. Фармакогенетические аспекты формирования фармакорезистентных эпилепсий являются наименее изученными, требуют проведения дальнейших исследований, что может рассматриваться как один из путей преодоления резистентности.

### Перспективы дальнейших исследований

В дальнейшем планируется накопление материала и изучение полиморфизма генов системы цитохрома P-450 у больных с фармакорезистентными эпилепсиями.

### Литература

1. Карлов В.А. Фармакорезистентность и толерантность при эпилепсии / А.В. Карлов // Журнал неврологии и психиатрии. – 2008. – Т. 108, № 10. – С. 75–80.

### Реферат

РОЛЬ ФАРМАКОГЕНЕТИЧНОГО ТЕСТУВАННЯ ДЛЯ ПОДОЛАННЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ЕПІЛЕПСІЙ

Танцура Є.О., Ніколенко Є.Я., Сокруто О.В., Кратенко Г.С., Вовк К.В., Григор'єва Л.В., Александрова Н.К., Кандиба В.П., Ларічева Л.В.

Ключові слова: епілепсії, фармакорезистентність, генетичне тестування, цитохром P-450. Епілепсії - надзвичайно поширені хронічні захворювання нервової системи, що зустрічаються у 1-1, 3% загальної популяції.

Незважаючи на значний прогрес в діагностиці епілепсій, синтез нових, більш ефективних і безпечних антиепілептичних препаратів (АЕП), впровадження в клінічну практику науково обґрунтованих терапевтичних програм, згідно з літературними даними, приблизно 30% хворих страждають епілепсії, ніколи не досягають ремісії. Фармакогенетичні аспекти формування фармакорезистентності епілепсій є найменш вивченими, вимагають проведення подальших досліджень, що може розглядатися як один із шляхів подолання резистентності.

2. Булахова Л.А. Анализ случаев псевдорезистентности эпилептических приступов к антиконвульсантам / Л.А. Булахова // Вісник епілептіології. – 2009. – № 2 (29-30). – С. 4–6.
3. Engel J. Jr. Report of the ILAE classification core group / J. Jr. Engel // Epilepsia. – 200. – Vol. 47, № 9. – P. 1558–68.
4. Engel J. Jr. International League Against Epilepsy (ILAE) A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology / J. Jr. Engel // Epilepsia. – 2001. – Vol. 42, № 6. – P. 796–803.
5. Гуляева Н.В. Эпилептология в медицине 21 века / Н.В. Гуляева; Под редакцией Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. – М. : Медицина, 2009. – 281 с.
6. Евграфов О.В. Молекулярная генетика эпилепсий / О.В. Евграфов, Г.Е. Руденская // Медицинская генетика. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 2–11.
7. Литовченко Т.А. Причины развития резистентной эпилепсии и основные принципы ее лечения / Т.А. Литовченко // Здоровье Украины. – 2003. – № 83. – С. 15–16.
8. Allion P. Epidemiology of epilepsies / P. Allion; In Panayiotopoulos C.P. ed. V. : A practical guide to childhood epilepsies. – Oxford Medicinæ, 2006. – P. 17–20.
9. Berg A.T. Revised terminology and concepts for organization of the epilepsies: Report of the Commission on Classification and Terminology COMMISSION REPORT 28 July 2009 [electronic resource] / A.T. Berg, S.F. Berkovic, M.J. Brodie [et al.] Access mode: <http://af7-2.mail.ru/cgi-bin/readmgs/ClassificationSummaryReportwebAug2009.pdf>.
10. Fisher R.S. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) / R.S. Fisher, W.E. Boas, W. Blume [et al.] // Epilepsia. – 2005. – Vol. 46, № 4. – P. 470–472.
11. Кукес В.Г. Изучение биотрансформации лекарственных средств - путь к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии / В.Г. Кукес, Д.А. Сычев, Е.В. Ших // Врач. – 2007. – № 1. – С. 23–27.
12. Казаков Р.Е. Роль фармакогенетического тестирования в проведении клинических исследований новых лекарственных средств / Р.Е. Казаков, Д.А. Сычев // Медицинская генетика. – 2015. – Т. 14, № 9(159). – С. 18–23.
13. Сычев Д.А. Доказательная фармакогенетика: возможно ли это? / Д.А. Сычев // Биомедицина. – 2015. – № 2. – С. 12–25.
14. Авдеев Р.М. Генетический полиморфизм и этнические аспекты фармакогенетики / Р.М. Авдеев, А.П. Пирузян, М.К. Саркисова // Медицинская генетика. – 2010. – Т. 5, № 6. – С. 11–15.
15. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs / E. Perucca // Br J Clin Pharmacol. – 2005. - № 61. – P. 246–255.
16. Bialer M. Pharmacokinetics and interactions of new antiepileptic drugs: an overview / M. Bialer // Ther Drug Monit. – 2005. - № 27. – P. 722–726.
17. Patsalos P.N. Pharmacokinetic principles and mechanism of drug interactions / P.N. Patsalos; In: I. Majkowski, B. Bourgeois, P.N. Patsalos, R.H. Mattson (eds) // Antiepileptic Drugs: Combination Therapy and Interactions. Cambridge: Cambridge University Press. – 2005. – P. 47–59.
18. Shorvon Simon. The treatment of Epilepsy / Simon Shorvon, Emilio Perucca, Jerome Engel - Wiley – Blackwell. – 2009. – 1075 p.
19. Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика и практическое здравоохранение: перспективы интеграции / В.Г. Кукес, Д.А. Сычев, И.В. Игнат'єв // Биомедицина. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 1–14.
20. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Епілепсії у дітей», затверджений Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 276 17.04.2014

Summary

PHARMACOGENETIC TESTING IN OVERCOMING EPILEPSY PHARMACORESISTANCE

Tantsura E.A., Nikolenko Ye.Yu., Sokruto O.V., Kratenko A.S., Vovk K.V., Grigorieva L.V., Aleksandrova N.K., Kandyba V.P., Laricheva L.V.

Key words: epilepsy, pharmacoresistance, genetic testing, cytochrome P-450.

Epilepsy is an extremely common chronic disease of the nervous system, occurring in 1-1.3% of the general population. Despite significant progress in the diagnosis of epilepsy, the synthesis of new, more effective and safe antiepileptic drugs (AEDs), the introduction of evidence-based therapeutic programs into clinical practice, approximately 30% of patients with epilepsy never reach remission. Pharmacogenetic aspects of the development of pharmacoresistant epilepsy are the least studied and require further careful investigations that can be considered as one of the ways to overcome resistance. According to the results of preliminary studies we conducted, 50% of patients with true pharmacoresistant epilepsies demonstrated a decrease in the activity of CYP2C9 \* 2, CYP2C9 \* 3, CYP2C9 \* 2, CYP2C19 \* 2 isotopes of the cytochrome P-450 system that may be considered as the main factor in the ineffectiveness of antiepileptic therapy. The changes revealed enable us to predict the pharmacological response to various AEDs and, as a consequence, to increasing the efficacy and safety of the treatment. In cases where epilepsy is refractory, it is advisable to involve clinical pharmacists to adequately select antiepileptic drugs and optimize the treatment. We plan to continue further studying the polymorphism of the genes of the cytochrome P-450 system in patients with pharmacovirus-resistant epilepsies.

УДК 616.61 – 008.9 - 08

Талаш В.В.

**ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРУ АКТИВАЦІЇ ЯДЕРНОГО ФАКТОРА КВ  
МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З  
ЗАХВОРЮВАННЯМИ НИРОК ЗА УМОВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Робота присвячена вивченню ефективності диференційованого використання інгібітору активації NF-κB - метформіну гідрохлориду у складі комплексної терапії пацієнтів з захворюванням нирок, без порушення їх функції за умов метаболічного синдрому. Проаналізовані дані свідчать, що застосування метформіну гідрохлориду у складі комплексної терапії пацієнтів дослідної групи супроводжується суттєвим покращенням клінічної картини за суб'єктивними та об'єктивними ознаками, позитивним впливом на вуглеводний, ліпідний обмін та процеси гемокоагуляції. Перспективними шляхами запобігання і корекції метаболічних та гемокоагулологічних розладів у пацієнтів з патологією нирок, без порушення їх функції за умов метаболічного синдрому може вважатися застосування метформіну гідрохлориду у складі комплексної терапії.*

Ключові слова: метаболічний синдром, вуглеводний та ліпідний обмін, гемокоагуляція.

*Дана робота є фрагментом планової наукової роботи кафедри внутрішньої медицини №1 Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України «Розробка нових методів профілактики, лікування та реабілітації захворювань органів травлення у хворих з поліморбідною патологією на підставі вивчення патогенетичних ланок формування синтропії» (№ держреєстрації – 0111U004881).*

**Вступ**

Метаболічний синдром (МС) – це комплекс метаболічних, гормональних і клінічних порушень, які є предикторами розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, в основі патогенезу яких знаходиться первинна інсулінорезистентність (ІР) і компенсаторна системна гіперінсулінемія [2,3,4,6,8].

Дослідження останніх років підтверджують наявність певного патогенетичного зв'язку як з традиційними компонентами МС (артеріальною гіпертензією (АГ), ІР, ожирінням, дисліпідемією, хронічним субклінічним запаленням), так із порушеннями системи гемостазу, що стало основою для виділення метаболічного синдрому як окремої патології [1,2,3,5,6,7,8].

Примітно, що у міжнародній класифікації хвороб (МКХ) 10-го перегляду МС як нозологічна

одинаця відсутня. У той же час, у США він вже визнаний як окреме захворювання з ідентифікаційним номером та кодом – ICD-9-CM, 277.7 [14].

За даними Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factors Study, серед хворих на МС ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) виявився вищим у 2,9 - 4,2 рази, смертність від ІХС – в 2,6 - 3,0 рази та смертність від усіх причин – в 1,9 - 2,1 рази, порівняно з пацієнтами без метаболічних порушень.

У проспективному дослідженні (ARIC study) було показано, що в осіб з МС (23% популяції) випадки розвитку ішемічного інсульту спостерігалися в 2 рази частіше (у чоловіків ризик становив 1,9; у жінок – 1,52), у порівнянні з контрольною групою.

У літературі широко дискутується питання щодо підходів до діагностики МС. Європейські рекомендації з профілактики ССЗ 2003 р. пропонують використовувати для діагностики МС кри-