

УДК 615.036:575.174.015.3

Г. О. Полуденко,
П. Б. Антоненко, *д-р мед. наук, проф.*,
В. Й. Кресюн, *д-р мед. наук, проф.*

ФАРМАКОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ СУЧАСНОЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ

Одеський національний медичний університет

Фармакогенетика — це наука, що вивчає роль генетичних факторів у формуванні фармакологічної відповіді організму людини на лікарський препарат [1]. Відомо, що під генетичним контролем, який опосередковується функцією різних білків, знаходяться фармакокінетичні та фармакодинамічні процеси. Фармакогенетика відіграє важливу роль в ідентифікації пацієнтів з різними реакціями на препарат, що дозволяє уникати небажаних ефектів й оптимізувати дозу препарату. Генетичні особливості геному людини, які модулюють фармакологічну відповідь, являють собою однонуклеотидні поліморфізми в генах (SNP — single nucleotide polymorphism), що кодують білки, які, у свою чергу, беруть участь у фармакокінетичних і фармакодинамічних процесах лікарських препаратів [2].

SNP можуть впливати на такі процеси:

— фармакокінетику — це або ферменти процесів біотрансформації (CYP-450, N-ацетилтрансфераза тощо), або транспортери лікарських сполук (P-глікопротеїн тощо);

— фармакодинаміку — це або молекули-мішені лікарських сполук (рецептори, фермен-

ти тощо), або білки, що визначають небажані реакції (HLA — гени головного комплексу гістосумісності), або пов'язані з патогенезом захворювання (NOS, що кодує NO-синтазу) [3].

Генотип визначають за допомогою полімеразної ланцюгової реакції у біоматеріалі людини (кров, зіскрібок букального епітелію) шляхом виявлення наявності/відсутності SNP в окремих генах. Ця процедура дістала назву генотипування пацієнта. Перед тим як фармакогенетичний тест буде впроваджено до клінічної практики, він має відповідати кільком критеріям:

— повинний бути доведеним зв'язок між генетичним поліморфізмом і небажаною фармакологічною дією (розвитком небажаної реакції, зниженням терапевтичного ефекту);

— тест має характеризуватися високою специфічністю, чутливістю і відтворюваністю результатів;

— наявність переваг використання результатів фармакогенетичного тестування для лікування порівняно з традиційною терапією (вища ефективність, більша безпека, дешевше лікування);

— має бути розроблений алгоритм зміни терапії залежно

від результатів фармакогенетичного тестування (корекція дози, заміна препарату).

Кількість фармакогенетичних тестів протягом останніх десятиріч стрімко збільшується. Внесенням фармакогенетичних даних до інструкції для використання лікарських засобів (їх маркування) в США займається організація Food Drug Administration (FDA). Інформацію цієї організації можна знайти за адресою: <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>, де є можливість ознайомитися з фармакогенетичним маркуванням 165 лікарських засобів (ЛЗ). Інформація стосується:

— застережень щодо застосування ЛЗ (80 ЛЗ);

— показань до застосування (53 ЛЗ);

— розвитку побічних ефектів (50 ЛЗ);

— корекції дози і шляху введення препаратів (42 ЛЗ);

— взаємодії ЛЗ (21 ЛЗ).

В Європі Королівською асоціацією Нідерландів було створено Фармакогенетичну робочу групу (Pharmacogenetic Working Group, DPWG), метою якої є розвиток фармакогенетично зумовлених терапевтичних

рекомендацій, які базуються на систематичному огляді літератури, допомозі лікарям і фармацевтам в інтеграції рекомендацій у комп'ютеризовані системи для призначення ЛЗ, їх поширення і автоматизованого відстеження. На сайті <https://www.pharmgkb.org> наведено результати роботи DPWG та інших дослідницьких груп щодо 68 ЛЗ [4].

Лікарські засоби, для яких було встановлено фармакогенетичне маркування, належали до таких груп:

— антидепресанти — трициклічні антидепресанти (6 ЛЗ), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (6 ЛЗ), інші групи (2 ЛЗ);

— антипсихотичні засоби (7 ЛЗ);

— антиконвульсанти (3);

— наркотичні аналгетики (3);

— протипухлинні/імуносупресанти — фторпіримідини (3 ЛЗ), антрацикліни (2 ЛЗ), інші препарати (7 ЛЗ);

— інгібітори протонної помпи (5 ЛЗ);

— антикоагулянти (3 ЛЗ), антиагрегант (1 ЛЗ);

— противірусні препарати (4 ЛЗ);

— пероральні антидіабетичні засоби — похідні сульфанілсечовини (4 ЛЗ).

Більша частина фармакогенетичних тестів стосується генів, що кодують активність ферментативних систем печінки:

CYP2C9 — 8 (з них 4 не потребують змін дозування ЛЗ);

CYP2C19 — 16 (з них 1 не потребує змін дозування ЛЗ);

CYP2D6 — 28;

UGT (uridine diphosphate glucuronosyltransferase) — 4;

DPYD (dihydropyrimidine dehydrogenase) — 3;

TPMT (thiopurine-S-methyltransferase) — 3;

CYP3A5 — 1.

Також кілька тестів визначають імовірність розвитку побічного або терапевтичного ефектів: *HLA-A*; *HLA-B* — 5;

IFNL3 (ген, що модулює активність інтерферону) — 2.

Відомо, що алелі — це різні форми одного й того ж гена, розташовані в однакових ділянках (локусах) гомологічних хромосом і визначають альтернативні варіанти розвитку однієї і тієї ж ознаки. Якщо поліморфізм (мутація) відсутній в обох алелях, то такий індивід належить до швидких метаболізаторів. Для таких пацієнтів зазвичай застосовуються стандартні режими дозування [2].

Якщо заміна стосується лише одного з двох алелів, то мова йде про помірний метаболізатор; якщо обидва алеля мають поліморфізм, то йдеться про генотип повільного метаболізатора. У таких індивідів відзначається синтез ферменту зі зниженою активністю. У свою чергу, це може призводити до такого:

1) кумуляції ЛЗ, посилення фармакологічного ефекту із розвитком симптомів передозування. Тому для повільних метаболізаторів стандартні дози ЛЗ мають бути знижені або замінені на ЛЗ, які метаболізуються іншою ферментною системою;

2) зниження ефекту спостерігається у тому випадку, якщо ЛЗ є проліками і зниження ферментної активності призводить до зменшення утворення активного метаболіту (клопідогрел, кодеїн, трамадол). У цьому разі проводять заміну ЛЗ.

Також трапляються й ультрашвидкі метаболізатори за наявності дуплікацій або мультиплікацій нормальних алелів, або присутності поліморфного маркера, що приводить до значного прискорення метаболізму ЛЗ та низької концентрації ЛЗ в крові. У такому випадку необхідно значно збільшувати дозу ЛЗ або замінити іншим препаратом, метаболізм якого забезпечують альтернативні ферментні системи [3; 4].

Відомо, що існують значні міжетнічні відмінності щодо питомої ваги окремих груп метаболізаторів (надшвидких / швидких / помірних / повільних), що буде визначати розбіжності у ефективності та безпечності окремих ЛЗ. Тому доціль-

ним є проведення національних досліджень поліморфізму окремих генів, які контролюють процеси біотрансформації ліків. Так, у 2014 р. було проведено порівняння поліморфізму генів біотрансформації *CYP2C19* і *2C9* південно-західного регіону України (на прикладі Одеської області) щодо аналогічних показників інших країн. Було встановлено, що згідно з генотипом *CYP2C19* 79 % індивідів мали генотип швидких метаболізаторів, 20 % — помірних і 1 % — повільних метаболізаторів [5]. В європейських країнах поширеність швидких метаболізаторів становить 68,2–76,6 %, в Азії (наприклад, у Південній Корей) — близько 40 %. Відповідно до генотипу *CYP2C9*, у південно-західному регіоні України близько 76 % індивідів були носіями генотипу швидких метаболізаторів, 11 % — помірних метаболізаторів, 2 % — повільних метаболізаторів. Для європейських країн відповідні показники становили 62–86, 29–34 і 2–5 % відповідно; в Азії (Іран) — 41, 47 і 11 % відповідно. Отже, отримані результати свідчать про близькість частоти швидких метаболізаторів у південно-західного регіону України з європейськими країнами, а також значні відмінності з країнами Азії.

Згідно з рекомендаціями DPWG, під час застосування трициклічних антидепресантів (ТЦА) слід таким чином враховувати генотип пацієнта [6] (рис. 1):

1) у надшвидких метаболізаторів (гени *CYP2C19*, *CYP2D6* — виявляються у 5–30 і 2 % індивідів відповідно) і у повільних метаболізаторів (ген *CYP2D6*, 5–10 %) рекомендується замінити ТЦА на антидепресант, який не метаболізується ферментами *CYP2C19*, *CYP2D6*;

2) у повільних метаболізаторів (ген *CYP2C19*, 2–15 %) і у помірних метаболізаторів (ген *CYP2D6*, 2–11 %) рекомендується зменшити дозу ЛЗ на 50 і 25 % відповідно;

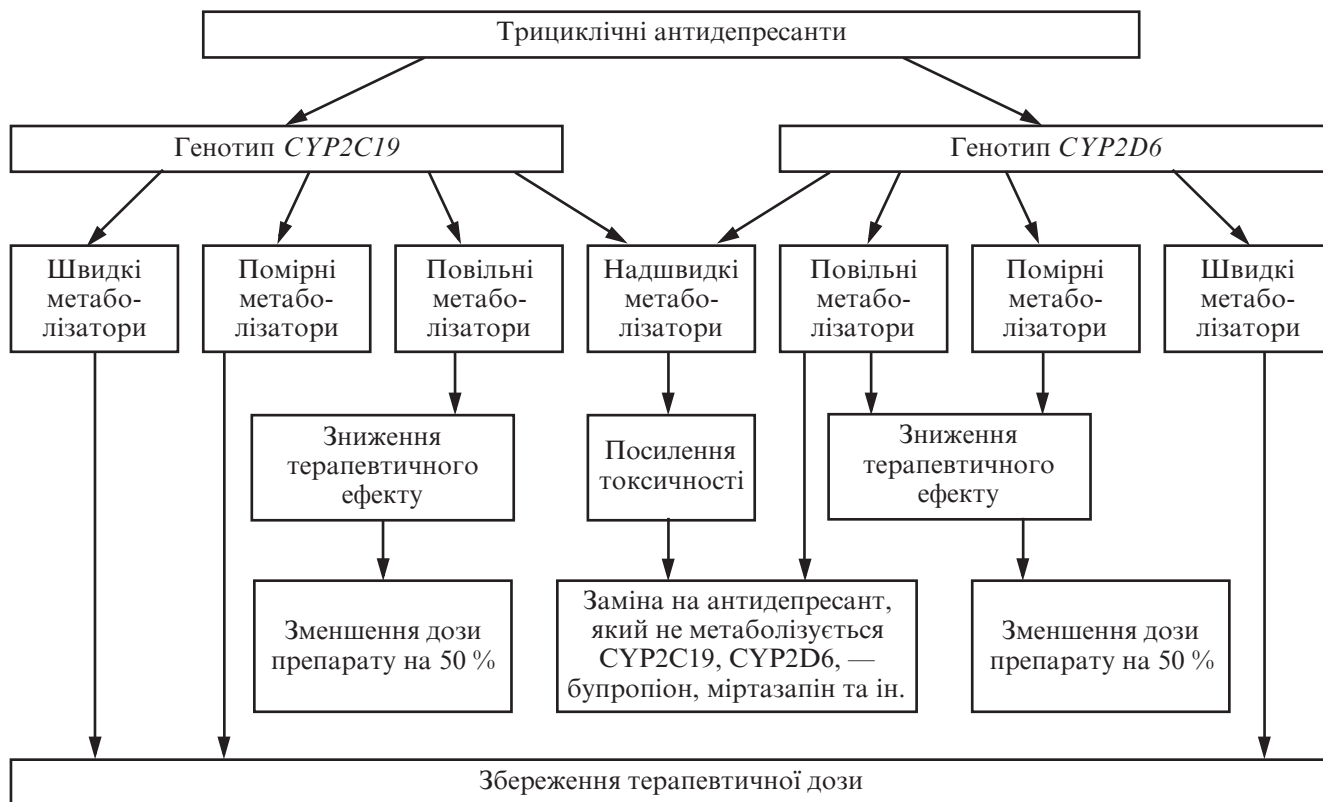


Рис. 1. Значення поліморфізму генів *CYP2C19* і *CYP2D6* для призначення трициклічних антидепресантів

3) у пацієнтів з іншими варіантами генотипу *CYP2C19* (53–95 %), *CYP2D6* (77–92 %) доза препарату не потребує корекції.

Застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну потребує обережності у носіїв генотипу повільного метаболізатора (*CYP2D6*) — зменшення дози, титрування дози або заміна препарату, наприклад, на міртазапін і моклобемід [7]. Це стосується флуфоксаміну, пароксетину, сертраліну. Призначення циталопраму і есциталопраму також потребує визначення генотипу *CYP2C19* з відповідною корекцією дози аналогічно ТЦА. Застосування міртазапіну, моклобеміду не потребує змін схеми дозування згідно з генотипом *CYP2D6*.

Під час використання антипсихотиків, таких як докsepін, рисперидон і зуклопентиксол, рекомендується проводити генотипування відповідно до гена *CYP2D6*. За наявності генотипу надшвидких або повільних ме-

таболізаторів рекомендується заміна антипсихотика на інший препарат (наприклад, оланзепін, клозепін, флупентиксол) або корекція дози. За наявності інших генотипів дозу препаратів можна не змінювати. До рекомендацій з генотипування докsepіну слід доповнити визначенням поліморфізму *CYP2C19* аналогічно до ТЦА. Тим же часом поліморфізм *CYP2D6* не впливає на дозування флупентиксолу й атипічних антипсихотиків (оланзепін, клозепін).

Генотипування хворих під час призначення деяких наркотичних анагетиків (кодеїн, оксикодон, трамадол) виявило протилежну закономірність. Так, у надшвидких метаболізаторів ефект ЛЗ значно посилюється у зв'язку з більш інтенсивним утворенням морфіну з кодеїну (ген *CYP2D6*). І навпаки, у повільних метаболізаторів у зв'язку з уповільненим утворенням морфіну анагетичний ефект більш слабкий, ніж у швидких і помірних метаболіза-

торів. В обох випадках рекомендується замінити вказані наркотичні анагетики на інші ЛЗ з тієї ж групи, які метаболізуються альтернативним ферментом. Аналогічна закономірність відзначається і під час призначення препарату клопідогрелу, який є проліками. У носіїв генотипу повільних і помірних метаболізаторів *CYP2C19* (20–50 % популяції) активація клопідогрелу уповільнена, тому ефект недостатній і потребує замінити клопідогрел на прасугрел або тикагрелор. У надшвидких метаболізаторів клопідогрелу (5–30 %), навпаки, активація клопідогрелу посилена, що підвищує ризик розвитку кровотечі.

Важливим також є поліморфізм низки генів біотрансформації, що впливає на ефективність і токсичність протипухлинних/імуносупресивних препаратів. Так, поліморфізм гена *DPYD* (*dihydropyrimidine dehydrogenase*) має значення під час застосування фторпіримідинів (капецитабін, фторурацил, тегафур)

[8]. У носіїв генотипу помірних і повільних метаболізаторів збільшується концентрація ЛЗ, що підвищує ймовірність розвитку інтоксикації. І якщо в першому випадку рекомендується знизити початкову дозу препарату на 50 %, то у другому — змінити на протипухлинні препарати з інших груп.

Для протипухлинних та імуносупресивних препаратів — антагоністів пуринів (меркаптопурин, азатіоприн, тіогуанін) необхідно враховувати поліморфізм гена ферменту *TPMT* (*thiopurine S-methyltransferase*) [9]. Так, у повільних і помірних метаболізаторів збільшення концентрації ЛЗ призводить до зростання ризику розвитку гематологічної та шлунково-кишкового тракту токсичності. Для вказаних категорій хворих необхідно зменшити дозу ЛЗ на 30–50 % або замінити антагоністи пуринів на препарати інших груп.

Наявність мутантних алелів генів *RARG* і *UGT1A5* (*uridine diphosphate glucuronosyl transferase*) у дітей збільшує ризик кардіотоксичності у разі призначення протипухлинних препаратів — похідних антрациклінів (даунорубіцину, доксорубіцину). У даному випадку необхідно замінити антрацикліни на інші протипухлинні препарати. Присутність мутантних алелів гена *CYP2D6* призводить до зниження терапевтичної дії тамоксифену і збільшення ризику розвитку раку молочної залози.

Практично всі інгібітори протонної помпи (крім рабепразолу) у пацієнтів, які мають генотип надшвидких метаболізаторів відповідно до гена *CYP2C19*, потребують збільшення дози на 100–200 %. У метаболізмі гіпоглікемічних препаратів — похідних сульфанілсечовини важливу роль відіграє фермент *CYP2C9*, однак яких-небудь рекомендацій з корекції доз, що використовуються, досі не прийнято. Ефективність лікування вірусного гепатиту С залежить від поліморфізму гена біотрансфор-

мації ксенобіотика *глутаміон-S-трансферази* і гена, що кодує інтерферон-альфа (*IFNL3*) [10; 11].

Поліморфізм генів гістосумісності людини *HLA-A* і *-B* впливає на ймовірність розвитку шкірних уражень при призначенні фенітоїну, карбамазепіну, алопуринолу, для запобігання яким слід замінити вказані препарати на інші ЛЗ [12].

Одним із перших ЛЗ, який став предметом вивчення фармакогенетики, був антикоагулянт варфарин. У табл. 1 наведено приклади розрахунку дози варфарину, виходячи з генотипу *CYP2C9* і *VKORC1*. Наявність дефектних алелів гена *CYP2C9* зменшує рекомендовану дозу препарату в 3–10 разів (з 5–7 до 0,5–2 мг/кг); наявність мутантних алелів гена *VKORC1* зменшує дозу в 2–6 разів. Під час використання інших препаратів — похідних кумарину (аценокумарол, фенпрокумон) рекомендується регулярно перевіряти показник INR (*international normalized ratio*) з метою запобігання розвитку побічних ефектів кумаринів — кровотечі.

Згідно з результатами наукової роботи співробітників Одеського національного медичного університету було встановлено, що визначення поліморфізму генів *NAT2*, *CYP2C9* у хворих на туберкульоз легень допомагає у прогнозі ефективності та безпечності фармакотерапії, а також появи мультирезистентних штамів *M. tuberculosis* [5; 13]. Визначення генотипу *CYP2E1* у хворих на туберкульоз легень і вірусний гепатит С дозволяє виокремити групу хворих з високими ризиком ток-

сичного ураження печінки і низької ефективності протівірусної терапії, що таким чином дозволяє збільшити безпечність лікування. Також було доведено значення поліморфізму гена *глутаміон-S-трансферази* у розвитку побічних ефектів протитуберкульозної терапії [14; 15].

Під час підготовки статті автори переглянули існуючі протоколи лікування МОЗ України для депресивних станів, виразкової хвороби шлунка, туберкульозу [16–18]. І лише в протоколі лікування депресивних станів (наказ МОЗ України № 1003 від 25.12.2014 р.) вказується характер зміни концентрації антидепресантів унаслідок пригнічення ферментних систем печінки. Причому інформація стосується не лише антидепресантів, але й інших ЛЗ.

Незважаючи на сучасні досягнення, у клінічній фармакогенетиці існує чимало труднощів [4]. Досі не вистачає даних, що підтверджують доцільність рутинного фармакогенетичного скринінгу. Так, у багатьох опублікованих дослідженнях питання фармакогенетики були другорядними, тому значна кількість робіт базується на недостатній кількості зразків. По-друге, кінцевою крапкою в оцінці генетичного поліморфізму були фармакокінетичні дані, отримані за умов введення одного препарату у здорових людей, що не є репрезентативним для повсякденної клінічної практики. Вдочас поступово збільшується кількість досліджень, де фармакогенетичні питання є першочерговими.

Таблиця 1

Добова доза варфарину (мг/кг), необхідна для досягнення терапевтичного рівня INR (згідно з FDA, США)

Генотип <i>VKORC1</i>	Генотип <i>CYP2C9</i>					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
<i>GG</i>	5–7	5–7	3–4	3–4	3–4	0,5–2
<i>GA</i>	5–7	3–4	3–4	3–4	0,5–2	0,5–2
<i>AA</i>	3–4	3–4	0,5–2	0,5–2	0,5–2	0,5–2

Рекомендації з корекції дози в основному стосуються тих пацієнтів, у яких генотип відомий. Сьогодні таких хворих мало, це переважно пацієнти, які пройшли генотипування після незрозумілих небажаних ефектів або відсутності терапевтичної дії. Однак разом зі зменшенням вартості фармакогенетичного тестування і збільшенням кількості лабораторій з можливістю генотипування, кількість таких пацієнтів буде зростати.

Рекомендації DPWG стосуються, головним чином, комбінації одного генетичного поліморфізму з одним ЛЗ. Проте дуже часто спостерігається поєднання кількох генетичних варіацій, що значно знижує цінність визначення одиночного генетичного поліморфізму. Наприклад, ізольований поліморфізм генів *CYP2C9* і *VKORC1* може пояснити варіативність дози варфарину у 18 і 37 % випадків відповідно, а одночасне визначення поліморфізму обох генів дозволяє пояснити до 50 % випадків зміни дози варфарину [4]. Таким чином, у майбутньому необхідно провести вивчення комбінацій рідкісних генотипів на більшій кількості людей.

Ще однією проблемою є взаємодія ген-ЛЗ і ЛЗ-ЛЗ. Досі дослідження стосувалися лише взаємодії між самими ЛЗ. Однак з урахуванням даних фармакогенетики цей підхід может стати невірним. Наприклад, взаємодія між інгібітором *CYP2C9* і ЛЗ, що є субстратом *CYP2C9*, у помірних метаболізаторів, згідно із *CYP2C9*, може потребувати диференційованого підходу, порівняно з повільними метаболізаторами. Тому комбінації ген-ЛЗ і ЛЗ-ЛЗ можуть мати величезне значення для виписування і застосування ліків. Роботи у цьому напрямку вже почали з'являтися у літературі.

Тим не менш, фармакогенетичні дослідження є фундаментом для подальшого запровадження індивідуальної фармакотерапії хворих з урахуванням

їх генетичного паспорта, що, у свою чергу, сприятиме збільшенню ефективності та зменшенню токсичності лікарських препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Фармакологія* : підручник для студентів мед. факультетів вищ. мед. навч. закладів / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, В. Ф. Мамчур [та ін.] ; за ред. І. С. Чекмана. – Вид. 3-тє, випр. та доопр. – Вінниця : Нова книга, 2016. – 783 с.

2. *Кресюн В. И.* Фармакогенетические основы взаимодействия организма и лекарств / В. И. Кресюн, Ю. И. Бажора. – Одесса : Одес. гос. мед. ун-т, 2007. – 164 с.

3. *Сычев Д. А.* Фармакогенетическое тестирование по *CYP2D6* и *CYP2C19*: значение для персонализации применения лекарственных средств в клинической практике / Д. А. Сычев, Н. А. Миронова // *Лаборатория*. – 2012. – № 11. – С. 11–14.

4. *Pharmacogenetics: From Bench to Byte — an Update of Guidelines* / J. J. Swen, M. Nijenhuis, A. de Boer [et al.] // *Clinical pharmacology & Therapeutics*. – 2011. – Vol. 89, N 5. – P. 662–673.

5. *Антоненко П. Б.* Вплив поліморфізму процесів біотрансформації ліків на ефективність протитуберкульозної хіміотерапії у людини : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.01.28 «Клінічна фармакологія» / П. Б. Антоненко. – Одеса, 2015. – 38 с.

6. *Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants* / J. K. Hicks, J. J. Swen, C. F. Thorn [et al.] // *Clinical pharmacology and therapeutics*. – 2013. – Vol. 93, N 5. – P. 402–408.

7. *Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors* / J. K. Hicks, J. R. Bishop, K. Sangkuhl [et al.] // *Clinical pharmacology and therapeutics*. – 2015. – Vol. 98, N 2. – P. 127–134.

8. *Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for Dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing* / K. E. Caudle, C. F. Thorn, T. E. Klein [et al.] // *Clinical pharmacology and therapeutics*. – 2013. – Vol. 94, N 6. – P. 640–645.

9. *Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing: 2013 update* / M. V. Relling, E. E. Gardner, W. J. Sandborn [et al.] // *Clinical pharmacology and therapeutics*. – 2013. – Vol. 93, N 4. – P. 324–325.

10. *Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guidelines for IFNL3 (IL28B) genotype and PEG*

interferon- α -based regimens / A. J. Muir, L. Gong, S. G. Johnson [et al.] // *Clinical pharmacology and therapeutics*. – 2014. – Vol. 95, N 2. – P. 141–146.

11. *Остапчук Е. В.* Влияние полиморфизмов генов метаболизма ксенобиотиков *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* на эффективность лечения больных хроническим гепатитом С / Е. В. Остапчук, В. В. Годован // *Казанский медицинский журнал*. – 2014. – № 2 (95). – С. 202–208.

12. *Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guidelines for CYP2C9 and HLA-B genotype and phenytoin dosing* / K. E. Caudle, A. E. Rettie, M. Whirl-Carrillo [et al.] // *Clinical pharmacology and therapeutics*. – 2014. – Vol. 96, N 5. – P. 542–548.

13. *Human pharmacogenetic peculiarities affecting the action of anti-tuberculosis medicines* / P. B. Antonenko, V. I. Kresyun, G. V. Zaychenko, V. V. Godovan // *Клінічна фармація*. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 6–11.

14. *Бажора Ю. І.* Зв'язок поліморфізмів генів *GST* та *NAT2* з типом перебігу туберкульозного процесу / Ю. І. Бажора, О. О. Сметюк // *Інтегративна антропологія*. – 2011. – № 2 (18). – С. 7–10.

15. *Бажора Ю. І.* порушення видільної функції нирок у хворих на легеневої туберкульоз при різних генотипах *GSTM1*, *GSTT1* та *NAT2* / Ю. І. Бажора, О. О. Сметюк, В. Й. Кресюн // *Одеський медичний журнал*. – 2011. – № 5. – С. 38–42.

16. *Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у дорослих* : Наказ МОЗ України № 613 від 03.09.2014 р. // *Ліки України*. – 2014. – № 3. – С. 4–15.

17. *Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Депресія (легкий, помірний, тяжкий депресивні епізоди без соматичного синдрому або з соматичним синдромом, рекурентний депресивний розлад, дистимія)* [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 1003 від 25.12.2014 р. // Міністерство охорони здоров'я України : офіційний веб-сайт. – Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/portal/dn_20141225_1003.html

18. *Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз* [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. // Міністерство охорони здоров'я України : офіційний веб-сайт. – Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140904_0620.html

Надійшла 8.11.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Ю. І. Бажора

УДК 615.036:575.174.015.3

Г. О. Полуденко, П. Б. Антоненко, В. Й. Кресюн

ФАРМАКОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ СУЧАСНОЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ

Робота присвячена обговоренню досягнень і складнощів фармакогенетики в сучасній медицині. Наведено дані, представлені DPWG (ЄС) і FDA (США), щодо інформативності фармакогенетичного тестування під час фармакотерапії. Більша частина даних стосується психотропних препаратів (антидепресантів, антипсихотичних засобів, наркотичних аналгетиків), антиконвульсантів, протипухлинних засобів. Застосування фармакогенетичного тестування забезпечує індивідуальну терапію хворого, що, у свою чергу, має підвищити ефективність і безпечність фармакотерапії різних захворювань.

Ключові слова: фармакогенетика, поліморфізм, лікарські засоби, терапія.

УДК 615.036:575.174.015.3

H. O. Poludenko, P. B. Antonenko, V. I. Kresyun

PHARMACOGENETICS ASPECTS OF MODERN PHARMACOTHERAPY

Present review is dedicated to achievements and challenges of pharmacogenetics in modern medicine. Here one can find the data that is given Pharmacogenetic Working Group (EU) and FDA (USA) regarding to the value of pharmacogenetics tests during pharmacotherapy. The vast majority of information concerns psychotropic agents (antidepressants, antipsychotics, and narcotic analgesics), anticonvulsants, and anticancer medicines. Application of pharmacogenetics testing provides individual therapy of a patient that in turn will improve safety and increase the efficiency of pharmacotherapy of different diseases.

Key words: pharmacogenetics, polymorphism, medical agents, therapy.

УДК 616.853.9:616.8-002.18

О. А. Кашенко, канд. мед. наук, доц.,

О. В. Денисенко,

О. В. Онуфрієнко, канд. біол. наук,

О. А. Шандра, д-р мед. наук, проф.

РОЛЬ НЕЙРОІМУННИХ МЕХАНІЗМІВ І ЗАПАЛЕННЯ В ПАТОГЕНЕЗІ ЕПІЛЕПСІЇ

Одеський національний медичний університет

Дослідженню впливу імунної системи на функції центральної нервової системи (ЦНС) у нормі та в умовах патології останнім десятиліттям приділяється значна увага дослідників різних напрямків. Однією з моделей для з'ясування механізмів цієї взаємодії є такий типовий патологічний процес, як запалення, що бере участь у механізмах розвитку та прогресування нейродегенеративних захворювань [1]. Отримано переконливі докази того, що хронічний запальний процес в мозку відіграє ключову роль у патогенезі гострих і хронічних нейродегенеративних захворювань, таких як ішемічний інсульт і хвороба Альцгеймера [2]. Протягом останнього десятиліття дані експериментальних і клінічних досліджень свідчать про важливу роль запалення в молекулярних механізмах епілеп-

сії, зокрема в механізмах генерації судомної активності й епілептогенезі [3]. Останній, за визначенням Г. М. Крижановського, є яскравим прикладом дизрегуляційної патології, а епілепсія — дизрегуляційною хворобою. В основі патогенезу епілепсії лежить епілептична система, яка змінює активність не тільки моторної, а й імунної, ендокринної та інших інтеграційних систем [4].

Уперше припущення про роль запалення в генерації судомної активності було висловлено задовго до отримання прямих даних щодо ролі медіаторів запалення в епілепсії та емпірично запропонована протизапальна терапія, зокрема, за допомогою адренкортикотропного гормону (АКТГ), стероїдів, імуноглобулінів за умов епілепсії у дітей, рефрактерної до загальноприйнятих протиепілептич-

них препаратів (наприклад, інфантильні спазми, спайк-хвилева епілепсія сну, епілепсія при енцефаліті Расмуссена) [5].

Найбільш досліджені в зразках епілептогенної тканини мозку, видаленої від хворих на скроневу епілепсію, такі медіатори запалення, як цитокіни, хемокіни, простагландини, система комплементу, які продукуються не тільки клітинами глії, а й нейронами, а також ендотелієм судин гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) [6]. Певний внесок у розвиток «нейрозапалення» при епілепсії вносять також лейкоцити [7]. Показано, що зазначені медіатори запалення є не тільки ефекторними молекулами імунної системи, що працюють як автокринні та паракринні регулятори і зумовлюють локальний запальний процес й залучення в нього периферичних імунокомпетент-