

УДК 616.853:575.113: 612.014.42:616-085

ОРОС М.М., СМОЛАНКА В.І.
Ужгородський національний університет

МОЖЛИВОСТІ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ В ЛІКУВАННІ ЕПІЛЕПСІЇ

Резюме. Фармакогенетичні дослідження показують різні варіанти генетичного впливу на індивідуальну ефективність медикаментів. Хоча фармакогенетика сьогодні є предметом інтенсивних досліджень в ряді галузей медицини, вона, як і раніше, порівняно мало вивчена щодо епілепсії. Медикаментозне лікування епілепсії характеризується непередбачуваністю ефективності, побічних реакцій та оптимальних доз в окремих пацієнтів. Крім того, у значної частини пацієнтів розвивається фармакорезистентна форма епілепсії, незважаючи на оптимальне лікування.

У патогенезі епілепсії та механізмах дії протиепілептичних препаратів (ПЕП) важливу роль відіграють генетичні детермінанти відповіді на ПЕП. Перші повідомлення про ефективність цього напрямку медицини при лікуванні епілепсії стали можливими завдяки останнім досягненням у галузі генетики і зниженню витрат на генотипкування. Хочеться сподіватися, що в кінцевому підсумку результати фармакогенетичних досліджень при епілепсії призведуть до більш ефективного та менш шкідливого лікування епілепсії, створять умови для появи генерації більш ефективних ПЕП і полегшать клінічні випробування нових ПЕП. Фармакогенетика, безсумнівно, покращить наші уявлення про механізми дії ПЕП та про причини виникнення фармакорезистентної епілепсії. У найближчому майбутньому фармакогенетика стане основою адекватного лікування пацієнтів з епілепсією та принесе значну користь у клінічній практиці. Цей огляд аналізує сучасні знання про генетичні фактори, що впливають на ефективність дії ПЕП, і показує потенційні можливості фармакогенетики в клінічному лікуванні епілепсії та розвитку нових ПЕП.

Ключові слова: фармакогенетика, епілепсія, протиепілептичні препарати.

Актуальність

Епілепсія є одним із поширених хронічних захворювань головного мозку, на сьогодні близько 50 мільйонів людей страждає від цієї недуги [1].

Сьогодні використовуються близько 20 різних проти-епілептичних препаратів (ПЕП), які мають різні механізми дії. Напади можуть зникати в більшості пацієнтів під впливом одного або декількох із цих препаратів [2]. Та, на жаль, у третини пацієнтів не вдається контролювати епілептичні напади за допомогою фармакотерапії, незважаючи на оптимальний підбір ПЕП. Враховуючи прогресуюче ураження центральної нервової системи при епілепсії, дуже часто хірургія та інші альтернативні методи лікування проводяться у фармакорезистентних хворих запізно. На сьогодні не повністю зрозумілі механізми, що лежать в основі фармакорезистентності епілепсії.

Рефрактерність чи ефективність ПЕП, а також побічні ефекти ПЕП, як правило, є непередбачуваними у конкретного пацієнта в дебюті лікування. Крім того,

на початку лікування неможливо передбачити, яка саме доза ПЕП буде необхідною, щоб контролювати напади і водночас не спричинить небажаних лікарських реакцій (НЛР). Таким чином, навіть у пацієнтів, які добре реагують на ПЕП, шлях до контролю над нападами може бути досить тривалим. При цьому використовують ПЕП, призначення яких базується на емпіричній основі та які потенційно можуть викликати НЛР.

Генетичні чинники, що впливають на ефективність дії ПЕП

Ефективність та безпека ПЕП багатогранні та є результатом взаємодії навколишнього середовища, організму та генетичних факторів.

Фармакогенетика спрямована на виявлення генетичних критеріїв, що пояснюють різну відповідь організму на ПЕП, у тому числі виникнення фармакорезистентності. Зокрема, можливості фармакогенетики спрямовані на виявлення генетичних варіантів, які потенційно можуть бути використані для оптимізації лікування

у конкретного хворого, що робить лікування хворих з епілепсією більш цілеспрямованим, ефективним та менш шкідливим. Крім того, пацієнтів із резистентною формою епілепсії можна буде вчасно (до розвитку епілептогенезу) скерувати на оперативне лікування. Також виявлення генетичних факторів, що можуть передбачити ПЕП-відповідь, може сприяти винайденню нових, ефективніших ПЕП і мати важливі наслідки для проведення нових випробувань ПЕП.

Власне кажучи, фармакогенетика відповіді на ПЕП нічим не відрізняється від фармакогенетики в інших галузях медицини, тобто ефективність ПЕП залежить від взаємодії декількох факторів. Зокрема, це сукупність факторів зовнішнього середовища, особливостей перебігу епілепсії та індивідуальних особливостей конкретного організму. У цьому огляді ми розглянемо генетичні чинники ефективності дії ПЕП. На сьогодні потрібно почати з наших знань про фармакокінетику та фармакодинаміку ПЕП.

Фармакокінетика препарату включає в себе три етапи: всмоктування, розподіл та виведення. Всмоктування ПЕП в організмі може бути пасивним або активним за рахунок ряду транспортних систем. Більшість ПЕП проходять двохфазну біотрансформацію в печінці: перша фаза включає в себе процес окислення, відновлення або гідроксилування, що в основному здійснюється за допомогою ферментів CYP450. У другій фазі проходить процес глюкуронізації вже існуючих метаболітів ПЕП, які потім виводяться з організму. Деякі з нових ПЕП видаляються через нирки без біотрансформації в печінці.

Фармакодинаміка — це взаємодія препарату з мішенями дії ПЕП, метою чого є зв'язування з рецептором або інгібування ферменту. Крім леветирацетаму, який діє на синаптичні міхурці білка SV2A [3], усі інші антиконвульсанти діють за такими механізмами: модулюють напруження вольтаж-залежних іонних каналів (Na, Ca, K), підвищують ГАМК-опосередковану гальмівну нейротрансмісію й ослаблюють збудливість (зокрема, глутамат-опосередковану) трансмісії [4]. Механізм дії деяких ПЕП залишається не повністю зрозумілим.

Відповідно до вищенаведеного виділяють три важливі категорії генів — кандидатів із потенціалом впливу на ефективність дії ПЕП: 1) гени, що кодують транспорт антиконвульсантів до відомих субстратів, 2) гени, що кодують ферменти метаболізму препарату ПЕП, тобто ті, що беруть участь у руйнуванні медикаментів у печінці, 3) гени, що кодують взаємодію ПЕП із мішенями у центральній нервовій системі. Далі ми коротко проаналізуємо можливості фармакогенетики для кожної з цих категорій

Гени, що кодують транспортування ПЕП

Транспортерами ПЕП є члени розширеної сім'ї мембранних транспортних білків, із яких найбільш важливим є суперсімейство АТФ-зв'язуючого (ABC) білка,

що кодується геном медикаментозної мультирезистентності (MDR або ABCB) та медикаментозно-мультирезистентним асоційованим білком (MRP або ABCC). Дані білки експресують на ендотеліальних клітинах гематоенцефалічного бар'єру і в судинному сплетінні епітеліальних клітин гематоенцефалічного бар'єру, де вони виступають як активні захисні механізми передачі речовин із внутрішньої сторони клітини назовні і навпаки [5, 6]. Вони можуть створювати умови для повернення медикаменту з ліквору до судинного руслу, тим самим обмежуючи накопичення ПЕП у головному мозку.

Дослідження тканини головного мозку в пацієнтів із фармакорезистентною формою епілепсії різної етіології показали, що в регуляції транспорту ПЕП беруть участь такі гени: MDR1, MRP1, MRP2 і MRP5. Їх поліморфізм може бути важливим фактором у резистентності до лікарських засобів, хоча чіткі докази причинно-наслідкового зв'язку в організмі людини на сьогодні відсутні. Цікаво, що, за даними ряду робіт, один ПЕП може проникати через 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, які кодують фармакокінетику, відразу впливає на перенесення цілого ряду ПЕП. Це могло б пояснити те, що пацієнти з рефрактерною епілепсією, як правило, стійкі до широкого спектра ПЕП з різними механізмами дії [10]. У табл. 1 наведені гени, що кодують білки — транспортери ПЕП.

Таблиця 1. Відповідність генів транспортних білків до ПЕП

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

Один поліморфізм MDR1 (також називається Р-гр або ABCB1) гена був предметом декількох досліджень щодо генетичних асоціацій у хворих із фармакорезистентною формою епілепсії. Було встановлено, що наявність одиночних нуклеотидних поліморфізмів (SNP) (С3435Т) в екзоні 26 вірогідно корелювала з рівнем експресії і функції MDR1 у європейців [11]. Нещодавно виявлена асоціація С3435Т поліморфізму з фармакорезистентністю у хворих зі різними видами епілепсії [12]. Це єдиний генетичний поліморфізм, що був вірогідно пов'язаний з фармакорез-

зистентністю при епілепсії на сьогодні. Згодом було проведено чотири групи досліджень, у яких зроблена спроба підтвердити дану асоціацію [13–16]. Хоча, за результатами двох досліджень, асоціація певного поліморфізму MDR1 з фармакорезистентними формами епілепсії була підтверджена, ніхто не зміг отримати точного відтворення початкової асоціації. Нещодавно Derondt et al. знайшли нечітку кореляцію між поліморфізмом MDR1 C3435T та дозами фенітоїну або карбамазепіну у 281 і 425 пацієнтів відповідно [17]. На завершення відзначимо, що роль генетичної варіації в гені MDR1 та фармакорезистентній епілепсії залишається невизначеною в даний час.

Гени, що кодують ферменти метаболізму ліків

Основними генами — кандидатами в цю категорію є ті, що кодують різні ферменти системи цитохрому P450 (CYP450). Кожен фермент може мати кілька різних субстратів і впливати на кілька типів біотрансформації, кожна біотрансформація може мати декілька каталізуючих ферментів. Є чотири основних сімейства ферментів (CYP1–4), закодованих принаймні 25 різними генами, що беруть участь у метаболізмі лікарських препаратів [18, 19]. Щонайменше вісім ізоферментів беруть участь у метаболізмі ПЕП (табл. 2).

Таблиця 2. Метаболізм основних протиепілептичних препаратів

Протиепілептичний препарат	Метаболізм
Карбамазепін	(CYP3A4/CYP1A2, CYP2C8), глюкуронізація, кон'югація
Клоназепам	Ацетилювання
Етосуксимід	Окислення та кон'югація (CYP3A4/CYP2B, CYP2C9, CYP2E1)
Флебамат	60 % гідроксилювання, 40 % кон'югація
Габапентин	На 95 % елімінується в нирках
Ламотриджин	Глюкуронізація в печінці
Леветирацетам	Гідроліз та ренальна екскреція
Оксабазепін	Гідроксилювання та кон'югація
Прегабалін	На 98 % елімінується у нирках
Фенобарбітал	(w90% CYP2C9, w10% CYP2C19) гідроксилювання МЕН
Фенітоїн	Гідроксилювання (CYP2C9, CYP2C19/CYP2E1)
Тіагабін	Окислення (O90% CYP3A4)
Вальпроат	Окислення та глюкуронізація CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19
Зонісамід	Ацетилювання CYP3A4

Основні функціональні поліморфізми, що лежать в основі алельних змін та впливають на метаболізм кодується геном цитохрому CYP450 [20]. Ці варіанти можуть призвести до змін концентрації ПЕП у плазмі крові, ефективності та/або виникнення НЛР. Малоймовірно, що ці функціональні варіанти значно впливають на розвиток істинної резистентності до лікарських засобів. Роль другого етапу метаболізму ПЕП — це дія ферментів, які відповідають за детоксикацію активних метаболітів. Найбільш важливим ферментом у цій категорії є ЕСГ (UDP-glucuronosyltransferases), що відповідає за глюкуронізацію ПЕП у печінці. У двох основних субсім'ях UGT1 і UGT2 є ряд ізоферментів UGT та кілька специфічних субстратів, що показують широкий ступінь перекриття специфічних реакцій [21, 22]. Інші фази метаболізму ПЕП включають роль ферментів в обміні метаболітів ПЕП, зокрема фермент N-acetyltransferases (NAT1 і NAT2) і глутатіон-S-трансферази (GST).

Кілька досліджень виявили кореляції між генами, що кодують ацетилювання та рівнем токсичності ПЕП. Низька активність алелів CYP2C9, на частку яких припадає до 90 % метаболізм фенітоїну, пов'язана зі зниженням кліренсу фенітоїну, більш високою концентрацією його в плазмі крові і підвищенням токсичності даного препарату [23, 24]. Дослідження виявило зв'язок між алельним поліморфізмом CYP2C9 * 2 та CYP2C9 * 3 і токсичністю низьких доз фенітоїну [17]. Нещодавно бельгійські вчені на 281 пацієнті довели вірогідну кореляцію між алельним поліморфізмом CYP2C9 * 2 та CYP2C9 та токсичністю карбамазепіну та фенітоїну з вірогідністю (pZ0.0066) [25].

Ізоформами CYP3A4 метаболізується кілька ПЕП (табл. 2). Хоча кілька поліморфізмів у CYP3A4 детально вивчаються, на сьогодні не виявлено вірогідних кореляцій між даними генами та токсичністю зонісаміду й тіагабіну.

Ген, що кодує мікросомальні епоксидгідролази (МЕН), який відповідає за детоксикацію фенобарбіталу, є кандидатом для дослідження щодо токсичності даного ПЕП. Але два невеликих дослідження не знайшли кореляції між мутаціями в гені МЕН та токсичністю ПЕП. Генетичні дослідження асоціацій генів, що кодують ферменти II фази метаболізму, не є дослідженими при епілепсії на сьогодні [27, 28].

Гени, що кодують мішені протиепілептичних препаратів

Основними кандидатами в цій категорії є гени, що кодують субодиниці іонних каналів та блокують рецептори нейромедіаторів різними шляхами. Цілий ряд протиепілептичних препаратів діє через блокування натрієвих вольтаж-залежних каналів. Таким чином, гени, що кодують субодиниці натрієвих каналів, є першими кандидатами в цю категорію. Іншими важливими мішенями дії ПЕП є калієві та кальцієві канали, ГАМК і глутаматні рецептори, ГАМК і ГАМК-транспорттери та трансамінази. Леветирацетам, як нещодавно було

показано, діє через зв'язування з білком синаптичних везикул 2A (SV2A) [3]. Іншими кандидатами до фармакогенетичних досліджень є гени, що кодують шляхи дії нейротрасмітерів. Поліморфізм у генах, що кодують мішені антиконвульсантів, може змінити фармакодинаміку ПЕП, а отже, ефективність їх дії. Перші дослідження про можливу роль поліморфізму в генах, що кодують медикаментозні мішені при лікуванні епілепсії, були проведені на початку XXI століття. В одному з досліджень порівнювали ефективність вальпроату й карбамазепіну у хворих із мутаціями в гені *CHRNA4*, що викликає автосомно-домінантну нічну фронтальну епілепсію (ADNFLE) [29]. Вони показали, що карбамазепін діє як неконкурентний інгібітор ацетилхолінергічної передачі в нікотинових рецепторах і цей ефект був посилений у мутанта *a4b2* *nAChR* порівняно із хворими, які мають первинний вид рецепторів. Крім того, ще одне дослідження, проведене останнім часом, показало, що мутації допоміжних *b1*-субодиниць натрієвих каналів кодуються геном *SCN1B*, який відповідає за появу епілептичного синдрому GEFSC (генералізованої епілепсії з фебрильними судомами), при певних поліморфізмах даного гена пацієнти з епілептичним синдромом є резистентними до дії фенітоїну [30]. Ці результати припускають, що мутації генів, які кодують розвиток та будову мішеней ПЕП, можуть вплинути на ефективність дії ПЕП. Недавно рядом учених було розглянуто роль поліморфізму основних генів, що кодують вольтаж-залежні натрієві канали нейронів головного мозку. По-перше, було проаналізовано роль загальних генетичних поліморфізмів *SCN1A* — гена, що кодує альфа-субодиниці натрієвих каналів, та ефективність дії ПЕП у пацієнтів з епілепсією (Depoedt та співавт.). Хоча попередні результати не показали статистично значимої кореляції, після корекції різних випробувань дослідниками було виявлено прикордонні значущі асоціації між геном SNP (*rs2126152*) та відповіддю на фенітоїн, карбамазепін, ламотриджин та окскарбазепін. Також було встановлено, що ефективність дії ПЕП при генетичних варіаціях гена *SCN1A*, зокрема SNP (*rs3812718*), дуже пов'язана з максимальною дозою карбамазепіну та фенітоїну ($p = 0,0014$ і $0,0045$ відповідно) [17]. Ці дослідження також показали, що цей поліморфізм впливає на пропорції альтернативних транскриптів у тканинах головного мозку в осіб із фармакорезистентною формою епілепсії. Tate et al. оцінювали співвідношення між поліморфізмами *SCN1A* та рівнем концентрації фенітоїну в плазмі крові. Було виявлено статистично значущу асоціацію між поліморфізмами вищевказаних генів та рівнем концентрації фенітоїну в сироватці крові, що мали позитивний протиепілептичний ефект ($p = 0,03$).

Вплив загальної генетичної мінливості в п'яти інших генах вольтаж-залежних натрієвих каналів (*SCN2A*, *SCN3A*, *SCN8A*, *SCN1B* і *SCN2B*) на ефективність дії ПЕП було досліджено в роботах Cavalleri et al. Жоден

результат не був статистично значущим. Таким чином, малоімовірно, що поліморфізми цих генів відіграють важливу роль в ефективності дії ПЕП на хворих з епілепсією.

Інші гени-кандидати

Крім трьох основних категорій генів-кандидатів, існує безліч інших генів, поліморфізм яких міг би впливати на ефективність дії ПЕП. Цілком імовірно, що генетичні чинники впливають на схильність людини до розвитку своєрідних реакцій на препарат. Виявлення таких чинників може мати важливе клінічне значення, оскільки реакції ідіосинкразії на ліки є потенційно небезпечними для життя пацієнта та різко зменшують спектр можливих для використання ПЕП. Найбільш відомим прикладом реакції організму на ПЕП є синдром гіперчутливості, індукований ароматичними ПЕП (карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн і ламотриджин) [31]. Відомо виникнення апластичної анемії, індукованої фелбамагом [32].

Хоча фізіологічна основа реакції ідіосинкразії на препарат не була повністю з'ясована, вважається, що це неадекватна відповідь імунної системи, ймовірно, з утворенням реактивних метаболітів [33]. На сьогодні опубліковано дані про дві асоціації між генами та реакціями ідіосинкразії на ПЕП у хворих з епілепсією. Перші визначили зв'язок між алельним поліморфізмом гена фактора некрозу пухлини (ФНП), що призводить до підвищеної експресії ФНП, та гіперчутливістю до карбамазепіну. За даними цього дослідження, гаплотипи (LD) з *HLA-DR3* і *DQ2* генів і *TNF-DR3-DQ2* можуть відповідати за високу токсичність препарату. У другому дослідженні виявлено вірогідну асоціацію між алельним поліморфізмом гена *HLA-B*1502* та виникненням синдрому Стівенса — Джонсона при прийомі карбамазепіну, але дослідження проводилося тільки на китайських пацієнтах. Бельгійськими вченими було проведено дослідження асоціації ефективності дії ПЕП із поліморфізмом (*K1021C/T*) у *DBH* гена, що кодує допамін β -гідроксилазу, тобто фермент, що каталізує перетворення допаміну в норадреналін [36]. Норадреналін справляє потужний ендogenous протисудомний ефект [37]. Наявність певних поліморфізмів *DBH* гена асоціюється зі зниження ефективності дії ПЕП [38, 39].

На сьогодні лише деякі з численних генів — кандидатів для лікування епілепсії були вивчені за допомогою фармакогенетичних та клінічних досліджень. За винятком вірогідної асоціації між поліморфізмом *CYP2C9* та токсичними ефектами ПЕП, ніяких інших статистично вірогідних зв'язків між генами та дією препаратів отримано не було. Часто результати одного дослідження заперечуються результатами подальших фармакогенетичних досліджень. На нашу думку, існує багато інших генів-кандидатів, які повинні бути вивчені. У табл. 3 дається огляд фармакогенетичних асоціацій при епілепсії, зареєстрованих на сьогодні.

Таблиця 3. Фармакогенетичні асоціації при епілепсії

Категорія генів	Ген	Фенотип. прояв	+ асоціація	– асоціація
Транспортер	MDR1	Фармакорезистентна епілепсія	2	2
		Фенітоїн і КБР дози	0	1
Метаболізм	CYP2C9	Фенітоїн токсичність	2	1
		Фенітоїн доза	2	0
	mEH	НЛР на ПЕП	0	2
Мішені ПЕП	CHNRA4	КБР сенситивність	1	0
	SCN1B	Фенітоїн сенситивність	1	0
	SCN1A	Ефективність ПЕП	0	1
		Фенітоїн доза	1	0
		Рівень фенітоїну	1	0
SCN 2B-8B, 3A,2A,8A	Ефективність ПЕП	0	1	
Імунна відповідь	TNFa	Гіперсенситивність до КБР	1	0
	HLA-B(*1502)	Синдром Стівенса — Джонса на КБР	1	0
Інші ензими	DBH	Ефективність ПЕП	0	1

Потенційні можливості фармакогенетики в лікуванні епілепсії

Фармакогенетика потенційно може вплинути на лікування епілепсії двома способами: через безпосередній внесок у клінічне лікування і як інструмент для розробки і дослідження нових ПЕП.

Фармакогенетика в клінічній практиці

Сьогодні на вибір лікаря між різними ПЕП впливають такі фактори, як тип епілепсії, супутні захворювання та побічні ефекти ПЕП. Генетичні чинники не відіграють ніякої ролі у виборі ПЕП. За допомогою практики спроб і помилок перший використаний ПЕП є ефективним у 50 % хворих [40], наступні ПЕП підбираються за тими ж принципами, що і стартова терапія, але ефективність їх набагато менша. За допомогою фармакогенетики можна розробити ряд критеріїв прогнозу ефективності дії ПЕП, якими міг би керуватися лікар у виборі лікування. Результати визначення цих критеріїв можуть допомогти лікарю визначити, який ПЕП, швидше за все, буде найбільш ефективний для контролю нападів у даного пацієнта. Також фармакогенетичні дослідження могли б встановити, що даний ПЕП, швидше за все, призведе до НЛР у конкретного пацієнта. Такі тести також можуть допомогти передбачити, які дози повинні бути направлені для контролю нападів, не викликаючи НЛР, і, можливо, як швидко доза може бути збільшена. Крім того, якщо генетичне тестування може допомогти виявити пацієнтів із фармакорезистентною формою епілепсії, час затримки в хірургічному лікуванні або використанні іншої терапії другої лінії може бути скорочений [42]. Хочеться сподіватися, що таке раціональне лікування буде більш ефективним і менш шкідливим, що приведе до зниження захворюваності і, можливо,

навіть до зменшення смертності від епілепсії та побічних ефектів лікування. Крім того, якщо епілептичні напади зможуть швидше й ефективніше контролюватися, то вартість медичного обслуговування й тягар епілепсії в цілому можуть бути зведені до мінімуму.

Протягом останніх п'яти років розпочався цілий ряд фармакогенетичних досліджень у галузі епілепсії. Більшість дослідників дійшли висновку, що клінічно корисним буде визначення поліморфізму цілого ряду генів в одного пацієнта для прогнозування ефективності дії ПЕП.

Завдяки покращенню розуміння шляхів метаболізму ПЕП та механізмів їх дії, з одного боку, та значному прогресі в генотипуванні — з іншого, тепер можна вивчити всі загальні генетичні зміни на всьому шляху фармакокінетики та фармакодинаміки ПЕП, що може привести до конкретних асоціацій між генетичними критеріями та ефективністю дії ПЕП у конкретного пацієнта. Проте для об'єднання та підсумку результатів всіх досліджень у даній галузі необхідно розробити загальну методологію вивчення фармакогенетичних критеріїв прогнозу ефективності ПЕП. Вичерпний виклад цих проблем виходить за рамки цього огляду й дизайн фармакогенетичних досліджень, із яким ми погоджуємося, був розроблений Cardon et al. ще у 2001 році. Тим не менше деякі з цих питань заслуговують на особливу увагу щодо фармакогенетики епілепсії. В ідеалі фармакогенетичні та фармацевтичні дослідження повинні проводитися перспективно, тобто пацієнти повинні бути генотиповані до початку прийому певного препарату, а потім протягом довгого часу потрібно вивчати ефективність даного ПЕП та його кореляцію з генотипом. Такі дослідження, очевидно, важче проводити, ніж ретроспективні. Результати виявлених асоціацій інколи важко інтерпретувати через

різні принципи, які використовуються у фенотипуванні пацієнтів. Часто проблема пов'язана з вибором адекватної контрольної групи. Наприклад, важко сказати, що є ідеальною контрольною групою для пацієнтів із фармакорезистентною формою епілепсії. Іншими словами, як прогнозувати ефективність ПЕП? До того ж, крім частоти нападів, важливими є час настання ефекту від ПЕП та тривалість ремісії. Ці проблеми свідчать про необхідність багатоцентрових фармакогенетичних досліджень. Тільки таким чином можна буде залучити велику кількість добре фенотипованих пацієнтів, яким було проведено адекватне протиепілептичне лікування та визначено поліморфізм відповідних генів.

Фармакогенетика як засіб для розвитку нових ПЕП

Фармакогенетика може сприяти розвитку ПЕП у двох напрямках: виявлення нових лікарських препаратів і як інструмент під час клінічних випробувань нових ПЕП. Незважаючи на наявність широкого спектра ПЕП із різними механізмами дії, близько однієї третини пацієнтів з епілепсією є фармакорезистентними [2]. Навіть з появою декількох нових ПЕП надії на абсолютну ефективність медикаментозної терапії епілепсії є примарними [43]. Це свідчить про необхідність створення нових ПЕП із механізмами дії, які відрізняються від механізму дії сучасних ПЕП. Ідентифікація генів-кандидатів, які впливають на різну ефективність ПЕП та розвиток фармакорезистентності, може спонукати до нового розуміння молекулярних механізмів, що лежать в основі резистентних форм епілепсії, які можуть привести до розробки нових, більш ефективних препаратів. Наприклад, з'ясування ролі білків полімедикаментозної резистентності сприяло клінічним випробуванням інгібіторів MDR [44]. На сьогодні застосування інгібіторів MDR у групі ПЕП є новим потенційним підходом у терапії епілепсії [45, 46]. Дослідження асоціацій між певними поліморфізмами генів та фармакорезистентними формами епілепсії може також вказувати на зовсім нові типи ПЕП. Розробка селективного ПЕП, який поєднує в собі різні ланки дії ПЕП може різко збільшити ефективність терапії епілепсії [47].

Крім дослідження асоціації можуть бути виявлені нові мішені дії ПЕП.

Наприклад, мікрмасиви можуть бути використані для виявлення відмінностей у рівні експресії генів між чутливою до дії ПЕП і фармакорезистентною формами епілепсії [48, 49].

Останнім часом фармацевтична промисловість також зацікавлена в фармакогенетиці як інструменті щодо дослідження ефективності нових медикаментів [50–52]. Кілька фармацевтичних компаній сьогодні систематично збирають ДНК у пацієнтів, які беруть участь у другій фазі клінічних випробувань. Під час дослідження вони намагаються визначити генетичні варіанти, які могли б передбачити відповідь організму на препарат (ефективність) і генетичні варіанти, пов'язані з токсичністю (безпека). Випробування медикаментів, таким чином, може стати швидшим, більш цілеспрямованим, ефек-

тивнішим та безпечнішим. Крім того, препарат, що є ефективним, але викликає серйозну токсичність у відносно невеликій групі людей і тому зазвичай не отримує схвалення, може бути препаратом вибору для тих пацієнтів, які не мають токсичності від нього, внаслідок особливостей свого генотипу. Прикладом такого препарату може бути фелбамат, що повинні були б скасувати через рідкісні прояви потенційно смертельної апластичної анемії і печінкової недостатності. Якщо набір генетичного поліморфізму може бути встановлено, щоб вірогідно передбачити ризик розвитку таких серйозних НЛР, то такі препарати можна було б безпечно використовувати в окремих пацієнтів.

Висновки

Існує достатньо доказів того, що ефективність ПЕП залежить від генетичних факторів. Завдяки прогресу в нашому розумінні молекулярних основ дії ПЕП на обмін речовин, численні гени — кандидати потенційно ефективних ПЕП, тепер можуть бути визначені. Завдяки деяким кардинальним досягненням у галузі генетики великомасштабний проект скринінгу декількох генів у даний час стає реальністю. Наприклад, міжнародний проект НарМар створив каталог, що містить більше одного мільйона поширених варіантів людських геномів. Ці дані, як очікується, суттєво сприяють визначенню генетичних критеріїв прогнозу ефективності ПЕП. Виявлення таких генетичних варіантів, у свою чергу, може поліпшити наше розуміння механізмів, що лежать в основі фармакорезистентних форм епілепсії. Сьогодні стають доступними перші результати дослідження асоціації між генотипом та ефективністю дії ПЕП. Тому фармакогенетика, як очікується, буде корисна в клінічному лікуванні епілепсії, в розробці нових ПЕП і в проведених випробувань існуючих ПЕП. Є надія, що в кінцевому підсумку, досягнення галузі фармакогенетики призведе до появи нових, більш ефективних і менш шкідливих ПЕП. Крім того, фармакогенетичні критерії дадуть можливість прогнозувати розвиток фармакорезистентних форм епілепсії ще в дебюті захворювання, що, у свою чергу, буде вчасно коригувати тактику лікування пацієнта з використанням хірургії епілепсії та інших альтернативних методів.

Список літератури

1. Shorvon S.D. *The treatment of epilepsy*. — Oxford: Blackwell Publishers, 2009. — 966 p.
2. Devinsky O. *Patients with refractory seizures // N. Engl. J. Med.* — 1999. — 340(20). — 1565–70.
3. Lynch B.A., 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(26). — 9861–6.
4. Meldrum B.S. *Update on the mechanism of action of antiepileptic drugs // Epilepsia.* — 1996. — 37(Suppl. 6). — S4–S11.
5. Schinkel A.H. *Pharmacological insights from P-glycoprotein knockout mice // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 1998. — 36(1). — 9–13.
6. Seetharaman S., Barrand M.A., Maskell L., Scheper R.J. *Multidrug resistance-related transport proteins in isolated human*

- brain microvessels and in cells cultured from these isolates // *J. Neurochem.* — 1998. — 70(3). — 1151-9.
7. Dombrowski S.M., Desai S.Y., Marroni M. et al. Overexpression of multiple drug resistance genes in endothelial cells from patients with refractory epilepsy // *Epilepsia.* — 2001. — 42(12). — 1501-6.
8. Sisodiya S.M., Lin W.R., Harding B.N., Squier M.V., Thom M. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy // *Brain.* — 2011. — 125(Pt 1). — 22-31.
9. Sisodiya S.M., Martinian L., Scheffer G.L. et al. Major vault protein, a marker of drug resistance, is upregulated in refractory epilepsy // *Epilepsia.* — 2010. — 44(11). — 1388-96.
10. Sisodiya S.M. Mechanisms of antiepileptic drug resistance // *Curr. Opin. Neurol.* — 2003. — 16(2). — 197-201.
11. Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O. et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* — 2000. — 97(7). — 3473-8.
12. Siddiqui A., Kerb R., Weale M.E. et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1 // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — 348(15). — 1442-8.
13. Hung C.C., Tai J.J., Lin C.J., Lee M.J., Liou H.H. Complex haplotypic effects of the ABCB1 gene on epilepsy treatment response // *Pharmacogenomics.* — 2005. — 6(4). — 411-7.
14. Sills G.J., Mohanraj R., Butler E. et al. Lack of association between the C3435T polymorphism in the human multidrug resistance (MDR1) gene and response to antiepileptic drug treatment // *Epilepsia.* — 2005. — 46(5). — 643-7.
15. Tan N.C., Heron S.E., Scheffer I.E. et al. Failure to confirm association of a polymorphism in ABCB1 with multidrug-resistant epilepsy // *Neurology.* — 2004. — 63(6). — 1090-2.
16. Zimprich F., Sunder-Plassmann R., Stogmann E. et al. Association of an ABCB1 gene haplotype with pharmacoresistance in temporal lobe epilepsy // *Neurology.* — 2004. — 63(6). — 1087-9.
17. Tate S.K., Depondt C., Sisodiya S.M. et al. Genetic predictors of the maximum doses patients receive during clinical use of the anti-epileptic drugs carbamazepine and phenytoin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2005. — 102(15). — 5507-12.
18. Park B.K., Pirmohamed M., Kitteringham N.R. The role of cytochrome P450 enzymes in hepatic and extrahepatic human drug toxicity // *Pharmacol. Ther.* — 1995. — 68(3). — 385-424.
19. Patsalos P.N., Froscher W., Pisani F., van Rijn C.M. The importance of drug interactions in epilepsy therapy // *Epilepsia.* — 2002. — 43(4). — 365-85.
20. Daly A.K. Pharmacogenetics of the major polymorphic metabolizing enzymes // *Fundam. Clin. Pharmacol.* — 2003. — 17(1). — 27-41.
21. Burchell B., Brierley C.H., Rance D. Specificity of human UDP-glucuronosyltransferases and xenobiotic glucuronidation // *Life Sci.* — 1995. — 57(20). — 1819-31.
22. King C.D., Rios G.R., Green M.D., Tephly T.R. UDP-glucuronosyltransferases // *Curr. Drug Metab.* — 2000. — 1(2). — 143-61.
23. Brandolese R, Scordo M.G., Spina E., Gusella M., Padriani R. Severe phenytoin intoxication in a subject homozygous for CYP2C9*3 // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2001. — 70(4). — 391-4.
24. Ninomiya H., Mamiya K., Matsuo S. et al. Genetic polymorphism of the CYP2C subfamily and excessive serum phenytoin concentration with central nervous system intoxication // *Ther. Drug Monit.* — 2000. — 22(2). — 230-2.
25. Van der Weide J., Steijns L.S., van Weelden M.J., de Haan K. The effect of genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2C9 on phenytoin dose requirement // *Pharmacogenetics.* — 2001. — 11(4). — 287-91.
26. Lamba J.K., Lin Y.S., Schuetz E.G., Thummel K.E. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism // *Adv. Drug Deliv. Rev.* — 2002. — 54(10). — 1271-94.
27. Gaedigk A., Spielberg S.P., Grant D.M. Characterization of the microsomal epoxide hydrolase gene in patients with anticonvulsant adverse drug reactions // *Pharmacogenetics.* — 1994. — 4(3). — 142-53.
28. Green V.J., Pirmohamed M., Kitteringham N.R. et al. Genetic analysis of microsomal epoxide hydrolase in patients with carbamazepine hypersensitivity // *Biochem. Pharmacol.* — 1995. — 50(9). — 1353-9.
29. Picard F., Bertrand S., Steinlein O.K., Bertrand D. Mutated nicotinic receptors responsible for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy are more sensitive to carbamazepine // *Epilepsia.* — 1999. — 40(9). — 1198-209.
30. Lucas P.T., Meadows L.S., Nicholls J., Ragsdale D.S. An epilepsy mutation in the beta1 subunit of the voltage-gated sodium channel results in reduced channel sensitivity to phenytoin // *Epilepsy Res.* — 2005. — 64(3). — 77-84.
31. Knowles S.R., Shapiro L.E., Shear N.H. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management // *Drug Saf.* — 1999. — 21(6). — 489-501.
32. Dieckhaus C.M., Thompson C.D., Roller S.G., Macdonald T.L. Mechanisms of idiosyncratic drug reactions: the case of felbamate // *Chem. Biol. Interact.* — 2002. — 142(1-2). — 99-117.
33. Utrecht J. Screening for the potential of a drug candidate to cause idiosyncratic drug reactions // *Drug Discov. Today.* — 2003. — 8(18). — 832-7.
34. Pirmohamed M., Lin K., Chadwick D., Park B.K. TNF-alpha promoter region gene polymorphisms in carbamazepine-hypersensitive patients // *Neurology.* — 2001. — 56(7). — 890-6.
35. Chung W.H., Hung S.I., Hong H.S. et al. Medical genetics: a marker for Stevens — Johnson syndrome // *Nature.* — 2004. — 428(6982). — 486.
36. 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.
37. Weinshenker D., Szot P. The role of catecholamines in seizure susceptibility: new results using genetically engineered mice // *Pharmacol. Ther.* — 2002. — 94(3). — 213-33.
38. Szot P., Weinshenker D., White S.S. et al. Norepinephrine-deficient mice have increased susceptibility to seizure-inducing stimuli // *J. Neurosci.* — 1999. — 19(24). — 10985-92.
39. Szot P., Weinshenker D., Rho J.M., Storey T.W., Schwartzkroin P.A. Norepinephrine is required for the anticonvulsant effect of the ketogenic diet // *Brain Res. Dev. Brain.* — 2001. — 129(2). — 211-4.
40. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — 342(5). — 314-9.
41. Wang W.Y., Barratt B.J., Clayton D.G., Todd J.A. Genome-wide association studies: theoretical and practical concerns // *Nat. Rev. Genet.* — 2005. — 6(2). — 109-18.
42. Cardon L.R., Bell J.I. Association study designs for complex diseases // *Nat. Rev. Genet.* — 2001. — 2(2). — 91-9.

43. Perucca E. *The spectrum of the new antiepileptic drugs // Acta Neurol. Belg.* — 1999. — 99(4). — 231-8.
44. Avendano C., Menendez J.C. *Inhibitors of multidrug resistance to antitumor agents (MDR) // Curr. Med. Chem.* — 2002. — 9(2). — 159-93.
45. Newman M.J., Dixon R., Toyonaga B. *OC144-093, a novel P-glycoprotein inhibitor for the enhancement of anti-epileptic therapy // Novartis Found Symp.* — 2002. — 243. — 213-26.
46. Summers M.A., Moore J.L., McAuley J.W. *Use of verapamil as a potential P-glycoprotein inhibitor in a patient with refractory epilepsy // Ann. Pharmacother.* — 2009. — 38(10). — 1631-4.
47. Fishman M.C., Porter J.A. *Pharmaceuticals: a new grammar for drug discovery // Nature.* — 2005. — 437(7058). — 491-3.
48. Kim S.K., Wang K.C., Hong S.J. et al. *Gene expression profile analyses of cortical dysplasia by cDNA arrays // Epilepsy Res.* — 2003. — 56(2-3). — 175-83.
49. Becker A.J., Chen J., Paus S. et al. *Transcriptional profiling in human epilepsy: expression array and single cell real-time qRT-PCR analysis reveal distinct cellular gene regulation // Neuroreport.* — 2002. — 13(10). — 1327-33.
50. Evans W.E., Relling M.V. *Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics // Natur.* — 2004. — 429(6990). — 464-8.
51. Roses A.D. *Pharmacogenetics and the practice of medicine // Nature.* — 2000. — 405(6788). — 857-65.
52. Roses A.D. *Pharmacogenetics and drug development: the path to safer and more effective drugs // Nat. Rev. Genet.* — 2004. — 5(9). — 645-56.
53. Altshuler D., Brooks L.D., Chakravarti A. et al. *A haplotypemap of the human genome // Nature.* — 2005. — 437(7063). — 1299-320.
54. Loscher W., Potschka H. *Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs // J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2002. — 301(1). — 7-14.
55. Jezyk N., Li C., Stewart B.H. et al. *Transport of pregabalin in rat intestine and Caco-2 monolayers // Pharm. Res.* — 1999. — 16. — 519-26.
56. Staines A.G., Coughtrie M.W., Burchell B. *N-glucuronidation of carbamazepine in human tissues is mediated by UGT2B7 // J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2004. — 311(3). — 1131-7.
57. Kwan P., Sills G.J., Brodie M.J. *The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs // Pharmacol. Ther.* — 2011. — 90. — 21-34.

Отримано 23.04.12 □

Орос М.М., Смоланка В.И.
Ужгородський національний університет

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ

Резюме. Фармакогенетические исследования показывают различные варианты генетического влияния на индивидуальную эффективность медикаментов. Хотя фармакогенетика в настоящее время является предметом интенсивных исследований в ряде областей медицины, она по-прежнему сравнительно мало изучена в плане эпилепсии. Медикаментозное лечение эпилепсии характеризуется непредсказуемостью эффективности, побочных реакций и оптимальных доз у отдельных пациентов. Кроме того, у значительной части пациентов развивается фармакорезистентная форма эпилепсии, несмотря на оптимальное лечение.

В патогенезе эпилепсии и механизмах действия противоэпилептических препаратов (ПЭП) важную роль играют генетические детерминанты ответа на ПЭП. Первые сообщения об эффективности этого направления медицины при лечении эпилепсии стали возможными благодаря последним достижениям в области генетики и снижению затрат на генотипирование. Хочется надеяться, что в конечном итоге результаты фармакогенетических исследований при эпилепсии приведут к более эффективному и менее вредному лечению эпилепсии, создадут условия для генерации более эффективных ПЭП и облегчат клинические испытания новых ПЭП. Фармакогенетика, несомненно, повысит наши представления о механизмах действия ПЭП и о причинах возникновения фармакорезистентной эпилепсии. В ближайшем будущем фармакогенетика станет основой адекватного лечения пациентов с эпилепсией и принесет значительную пользу в клинической практике. Этот обзор анализирует современные знания о генетических факторах, влияющих на эффективность действия ПЭП, и показывает потенциальные возможности фармакогенетики в клиническом лечении эпилепсии и развития новых ПЭП.

Ключевые слова: фармакогенетика, эпилепсия, противоэпи-

Oros M.M., Smolanka V.I.
Uzhgorod National University, Ukraine

POSSIBILITIES AND PERSPECTIVES OF PHARMACOGENETICS IN THE TREATMENT OF EPILEPSY

Summary. Pharmacogenetic studies show different variations of the genetic influence on drugs individual performance. Although pharmacogenetics is currently a subject of intensive research in several areas of medicine, it is still relatively little studied for epilepsy. Drug treatment of epilepsy is characterized by unpredictability of efficacy, adverse reactions and optimal doses in individual cases. In addition, many patients had drug resistance epilepsy despite optimal treatment. Genetic determinants of response to antiepileptic drugs (AEDs) are important in the pathogenesis of epilepsy and mechanisms of action of AEDs. The first reports on the effectiveness of this medicine branch in the treatment of epilepsy became possible due to recent achievements in genetics and reduction of genotyping cost. The pharmacogenetic research for epilepsy are believed to lead to more effective and less harmful treatment of epilepsy, to provide facilities for generation of more effective AEDs and facilitate clinical trials of new AEDs. Pharmacogenetic undoubtedly increase our understanding of the mechanisms of AEDs action and causes of drug resistance epilepsy development. In the near future pharmacogenetics will form the basis for the adequate treatment of epileptic patients and offer significant benefits in clinical practice. This review examines current knowledge about genetic factors that influence the effectiveness of AEDs and shows potential of pharmacogenetics in clinical treatment of epilepsy and the development of new AEDs.

Key words: pharmacogenetics, epilepsy, antiepileptic drugs.