

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2016 Том 8 №2



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2016 Vol. 8 №2

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 646-34-95; факс: +7 (495) 646-34-95; почта: info@jrbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ТЕРАПИИ АНТИКОНВУЛЬСАНТАМИ И АНТИПСИХОТИКАМИ НА ОСНОВАНИИ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ

Докукина Т. В.¹, Старцев А. И.¹, Махров М. В.¹, Гайдукевич И. В.²,
Голубева Т. С.¹, Гилеп А. А.², Шеремет Е. А.¹, Шамрук И. В.¹, Пинчук А. С.¹,
Марчук С. А.¹, Хлебоказов Ф. П.¹, Мисюк Н. Н.¹

¹ Республиканский научно-практический центр психического здоровья, Минск, Беларусь

² Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

Резюме

Цель — разработать фармакогенетический тест, позволяющий предсказать скорость и особенности метаболизма антиконвульсантов, антипсихотиков, антидепрессантов в зависимости от генетически определенной активности ферментных систем и белков-транспортеров лекарственных средств. **Материалы и методы.** В четырехлетнее исследование было включено 260 пациентов с эпилепсией и шизофренией, находившихся на стационарном лечении в РНПЦ психического здоровья (г. Минск). Течение заболеваний характеризовалось фармакорезистентностью и наличием побочных эффектов на фоне лекарственной терапии. **Результаты.** В результате индивидуализации терапии на основании учета генетически детерминированного метаболизма лекарственных средств у 79% пациентов с эпилепсией и у 73% пациентов с шизофренией отмечался значительный клинический эффект. **Заключение.** Результаты свидетельствуют о большой значимости в развитии фармакорезистентности психоневрологических заболеваний фармакокинетических и фармакодинамических особенностей конкретного пациента, вне зависимости от нозологии. Изучение генетически детерминированного метаболизма лекарственного средства позволяет персонализировать терапию, избегать неблагоприятных побочных эффектов, значительно уменьшить время достижения клинического эффекта от лечения.

Ключевые слова

Персонализация терапии, фармакогенетика, ДНК, эпилепсия, шизофрения.

Статья поступила: 14.01.2016 г.; в доработанном виде: 17.03.2016 г.; принята к печати: 06.06.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Докукина Т. В., Старцев А. И., Махров М. В., Гайдукевич И. В., Голубева Т. С., Гилеп А. А., Шеремет Е. А., Шамрук И. В., Пинчук А. С., Марчук С. А., Хлебкоказов Ф. П., Мисюк Н. Н. Сравнительная эффективность персонализации терапии антиконвульсантами и антипсихотиками на основании фармакогенетического тестирования. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 2: 6-13.

THE COMPARATIVE EFFICACY OF PERSONALIZING THERAPY WITH ANTICONVULSANTS AND ANTIPSYCHOTICS ON THE BASIS OF PHARMACOGENETIC TESTING

Dokukina T.V.¹, Startsev A.I.¹, Makhrov M.V.¹, Haidukevich I.V.², Golubeva T.S.¹, Gilep A.A.², Sheremet E.A.¹, Shamruk I.V.¹, Pinchuk A.S.¹, Marchuk S.A.¹, Khlebokazov F.P.¹, Misyuk N.N.¹

¹ Republican Scientific and Practical Center for Mental Health, Minsk, Belarus

² Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Summary

*The purpose of research — to develop a pharmacogenetic test to predict the speed and features of a metabolism of anticonvulsants, antipsychotics, antidepressants, depending on genetically determined activity of enzyme systems and proteins-transporters of drugs. **Materials and Methods.** During 4 years in the study included 260 patients with epilepsy and schizophrenia, located on the hospital treatment in the Centre of Mental Health (Minsk). Patients characterized by the presence of side effects and drug-resistance. **Results.** As a result, taking into account the genetic information in 79% of patients with epilepsy and in 73% of patients with schizophrenia, there was a significant clinical effect. **Conclusion.** The results demonstrated the great significance of pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of the particular patient in the development of pharmacoresistance, regardless of nosology. The genetics of drug metabolism can improve the treatment and reduce the time to achieve clinical benefit from the treatment.*

Key words

Personalization of the therapy, pharmacogenetics, DNA, epilepsy, schizophrenia.

Received: 14.01.2016; in the revised form: 17.03.2016; accepted: 06.06.2016.

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Dokukina T.V., Startsev A.I., Makhrov M.V., Haidukevich I.V., Golubeva T.S., Gilep A.A., Sheremet E.A., Shamruk I.V., Pinchuk A.S., Marchuk S.A., Khlebokazov F.P., Misyuk N.N. The comparative efficacy of personalizing therapy with anticonvulsants and antipsychotics on the basis of pharmacogenetic testing. *Epilepsiyaiparoksizmal'nyesostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2016; 2: 6-13 (in Russian).

Corresponding author

Address: Dolginovskii trakt, 152, Minsk, Belarus, 220053.

E-mail address: Michele2001@mail.ru (Makhrov M.V.)

Введение

В последнее десятилетие бурное развитие получила фармакогенетика — раздел молекулярной диагностики и фармакологии, изучающий реакцию организма человека на лекарственные средства в зависимости от генетических факторов [3,5,10].

Известно, что зачастую медикаментозная терапия не оказывает ожидаемого эффекта. Только 30–60% пациентов отвечают на терапию антиконвульсанта-

ми, бета-блокаторами, статинами, антипсихотиками. Фармакогенетика позволила выяснить причину неэффективности лекарственной терапии для отдельных групп людей, не отвечающих на лечение или проявляющих неадекватный ответ на стандартную дозировку лекарственного средства [15]. Неэффективная лекарственная терапия приводит к снижению качества жизни как пациентов, так и их родственников, увеличению сроков нетрудоспособности, хрони-

фикации болезни, а в некоторых случаях к смерти [7,8,11]. Кроме того, продолжительное и неэффективное лечение влечет серьезные финансовые издержки для пациентов, их родственников и экономики государства в целом [1,2,4].

Большинство ученых предвидит, что в течение ближайших 8-10 лет произойдут значительные прорывы в ряде отраслей медицины благодаря совершенствованию теоретической и инструментальной базы генетических исследований.

Изучение генетически запрограммированного метаболизма лекарственного средства у конкретного пациента позволит персонализировать терапию, избежать неблагоприятных побочных эффектов, значительно уменьшить время достижения клинического эффекта от лечения. Закономерности, выявленные фармакогенетическими методами, позволят врачу индивидуально подходить к выбору как самих лекарственных средств, так и их доз у каждого конкретного пациента, обеспечивая максимально эффективную и безопасную фармакотерапию [9].

За последние 20 лет проведено большое количество фундаментальных фармакогенетических исследований. Количество знаний увеличилось значительно и на сегодняшний день требуется разработка методов клинической интерпретации полученных генетических данных.

На сегодняшний день известно, что в геноме человека с биотрансформацией ксенобиотиков связано до 1200 различных генов. Поэтому индивидуальные генетические различия между людьми являются серьезным фактором, который становится причиной многих нежелательных лекарственных реакций.

В последние несколько десятилетий проводятся исследования по выявлению ассоциаций между носительством различных аллельных вариантов генов системы биотрансформации печеночных цитохромов, белков-транспортёров лекарственных средств и неблагоприятным фармакологическим ответом. С изменением фармакологического ответа также могут быть ассоциированы гены, кодирующие «молекулы-мишени» лекарственного средства или функционально связанные с данными структурами белки, а также гены, продукты которых участвуют в различных патологических процессах, против которых направлена соответствующая фармакотерапия [6].

Цитохромы P450 — это ферменты, участвующие в метаболизме различных веществ как эндогенного, так и экзогенного характера.

Аннотация генома человека показала наличие около 57 генов, кодирующих цитохромы P450, но из них меньше десятка играют важную роль в метаболизме лекарственных средств.

Генетические факторы, представляющие собой полиморфизмы в генах изоферментов цитохрома P-450, могут существенно влиять на процессы биотрансформации лекарственных средств. Частота по-

лиморфизма может значительно варьировать в различных этнических группах и популяциях, определяя этническую чувствительность к лекарственным средствам. Следует обратить внимание, что все носители медленных аллелей являются группами риска развития нежелательных лекарственных реакций вплоть до смертельных исходов. При быстром типе метаболизма желаемый эффект не достигается вследствие низкой действующей концентрации лекарственного средства. Биотрансформация лекарственных средств в организме находится в зависимости от возраста, пола, окружающей среды, характера питания, заболеваний. Совершенствовать фармакотерапию уже имеющимися лекарственными средствами можно с помощью технологий персонализации выбора лекарственных средств и их доз, и, прежде всего, путем создания методик определения активности у пациентов изоферментов цитохрома P-450 и транспортёров.

Мутации в генах цитохромов P450 приводят к синтезу ферментов с измененной активностью. В результате скорость метаболизма лекарственных средств может повышаться или снижаться. В зависимости от скорости метаболизма лекарственных средств в популяции населения выделяют следующие группы: нормальные метаболизаторы — активность ферментов не изменена — большинство населения — «медленные» метаболизаторы, которым следует назначать лекарственные средства в меньшей дозе, и «сверхактивные» или «быстрые» метаболизаторы, для которых назначаемая доза лекарственного средства должна быть выше среднетерапевтической.

Микросомальные цитохромы P450 (CYP450), в частности семейства CYP1, CYP2, CYP3 осуществляют примерно 70-80% метаболических реакций I фазы биотрансформации клинически используемых лекарственных средств [13]. Наиболее значимыми представителями данных семейств, участвующих в метаболизме антиконвульсантов, антипсихотиков, антидепрессантов, являются CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 [12,15-17,19].

Гликопротеин P, кодирующийся геном MDR1, представляет собой АТФ-зависимый насос, локализующийся на цитоплазматических мембранах различных клеток и осуществляющий выброс во внеклеточное пространство различных ксенобиотиков. Экспрессию данного гена первоначально изучали в опухолевых клетках с целью выяснения механизма их резистентности к цитостатикам. Однако экспрессия гена гликопротеина P определяется и в нормальных тканях организма человека, в т.ч. энтероцитах, гепатоцитах, клетках проксимальных почечных канальцев и эндотелиоцитах гистогематических барьеров (гематоэнцефалического, гематоовариального, гематотестикулярного и гематоплацентарного). В желудочно-кишечном тракте гликопротеин P выполняет роль своеобразного насоса, «выкачивающего» ЛС из клет-

ки в просвет кишечника. В гепатоцитах он способствует выведению ксенобиотиков в желчь. Гликопротеин Р эпителия почечных канальцев участвует в активной секреции ксенобиотиков в мочу. Гликопротеин Р эндотелиоцитов гистогематических барьеров препятствует проникновению ксенобиотиков в ЦНС, яичники, яички, через плаценту. Таким образом, гликопротеин Р обеспечивает защиту организма от ксенобиотиков, препятствуя их всасыванию и ускоряя выведение. Экспрессия MDR1 у мужчин в 2,4 раза выше, чем у женщин. Этот феномен может определять зависимость фармакокинетики некоторых ЛС от пола.

Субстратами гликопротеина Р являются многие широко применяемые ЛС: сердечные гликозиды, антагонисты кальция, статины, блокаторы H1-гистаминовых рецепторов, макролиды, некоторые цитостатики, антиретровирусные препараты, противосудорожные и психотропные ЛС. Следует отметить, что многие лекарства являются субстратами не только гликопротеина-Р, но и изоферментов цитохрома Р-450.

Ген MDR1 локализован на 7-й хромосоме, состоит из 28 экзонов. В гене MDR1 известно более 50 однонуклеотидных замен (SNP) и три инсерционно-делеционных полиморфизма. Одной из наиболее исследованных мутаций является С3435Т, которая располагается в 26-м экзоне и является синонимичной заменой, то есть не приводит к аминокислотной замене. Было показано, что ТТ-генотип ассоциирован с пониженной более чем в 2 раза экспрессией гликопротеина Р по сравнению с СС-генотипом [14]. Наличие высокого уровня экспрессии гликопротеина Р может оказывать сильное влияние на системное распределение ЛС. Распределение генотипов по данной мутации существенно различается в различных этнических группах [18].

Материалы и методы

Объектом проводимого исследования являлись пациенты с эпилепсией (134) и шизофренией (126), находившиеся на стационарном лечении в РНПЦ психического здоровья и получающие терапию лекарственными средствами.

В исследование включались пациенты — белорусы или русские, с наличием фармакорезистентности, отсутствием вторичной резистентности, с отсутствием сопутствующих тяжелых соматических заболеваний, с перспективой стационарного лечения не менее четырех недель, наличием побочных эффектов при приеме лекарственных средств. Участие в исследовании являлось добровольным с подписанием «информированного согласия» на участие.

Всем пациентам проводилось комплексное обследование первоначально при включении в исследование и через 1-1,5 мес. после коррекции терапии по результатам интерпретации фармакогенетического анализа.

Комплексное клиническое обследование включало объективный осмотр, сбор анамнестических сведений, анализ опыта лечения лекарственными средствами, наличия фармакорезистентности, тщательное клинико-лабораторное, функциональное и инструментальное обследование, консультации узкими специалистами. Пациентам с эпилепсией проводился мониторинг концентрации антиконвульсантов в крови.

Психолого-психиатрическое обследование при эпилепсии было направлено преимущественно на исследование когнитивных функций. В динамике использовали тесты MMSE, «Таблицы Шульце», «Счет по Крепелину», тест запоминания 10 слов, «Шкала реактивной и личностной тревожности». У пациентов с шизофренией использовались шкала оценки экстрапирамидных симптомов (ESRS-A), шкалы для оценки негативных (SANS) и позитивных (SAPS) симптомов, шкала оценки дефекта функционирования в разных социальных сферах, шкала оценки побочного действия (UKU).

Пациентам выполнялась в динамике визуальная и компьютерная электроэнцефалография (регистрация осуществлялась на 19-канальном электроэнцефалографе в монополярном с отдельными ушными электродами отведении, с последующей обработкой данных в режимах периодометрического и спектрального анализа). Всем пациентам проводилась нейровизуализация на МР-томографе с индукцией 1,5 Тл.

Для обработки материалов исследования используются общепринятые методы статистики.

После подписания «информированного согласия» производился забор буккального эпителия или слюны для выделения ДНК на базе клинических отделений РНПЦ психического здоровья. Генетические исследования проводились в лаборатории Института биоорганической химии Национальной академии наук Республики Беларусь.

Генетические исследования: детекция отдельных SNP; секвенирование целевых участков ДНК; NGS-секвенирование на чипах Illumina (Illumina, США). Биохимические исследования: получение индивидуальных рекомбинантных CYP450 и их полиморфных форм; протеомный и метаболомный анализ.

ДНК выделяли из клеток буккального эпителия и слюны с помощью набора для выделения ДНК ДНК-ВК (производства ИБОХ НАН Беларуси). Для определения полиморфизмов целевых генов применяли метод ПЦР с последующим анализом длин рестрикционных фрагментов (PCR-AFLP). К полиморфным участкам были подобраны олигонуклеотидные праймеры.

Определение полиморфизма CYP2C9*2 / CYP2C9*3

Реакционная смесь объемом 25 мкл содержала: 1х буфер для амплификации, 2 mM MgCl₂, 200 мкМ дНТФ, 0,6 мкМ каждого праймера, одну единицу Taq-ДНК-полимеразы, 10 нг ДНК. Температурный режим амплификации состоял из следующих этапов:

1) 95°C — 3 мин.; 2) 40 циклов: 945°C — 30 сек., 61°C — 30 сек., 72°C — 45 сек.; 3) 72°C — 5 мин. В результате амплификации получают продукты длиной 454 п.н. для CYP2C9*2 и 104 п.н. для CYP2C9*3.

Продукты амплификации CYP2C9*2 обрабатывали эндонуклеазой Avall (Promega, США) при температуре 37°C в течение 6 ч, в результате чего образовывались фрагменты следующих длин: CC-генотип (дикий тип) (397 и 57 п.н.), CT-генотип (454, 397 и 57 п.н.), TT-генотип (454 п.н.). Продукты рестрикции анализировали с помощью гель-электрофореза в 2% агарозном геле.

Продукты амплификации CYP2C9*3 обрабатывали эндонуклеазой KpnI (ThermoScientific, США) при температуре 37°C в течение 6 ч, в результате чего образовывались фрагменты следующих длин: AA-генотип (дикий тип) (104 п.н.), AC-генотип (104, 85 и 19 п.н.), CC-генотип (85 и 19 п.н.). Продукты рестрикции анализировали с помощью гель-электрофореза в 10% акриламидном геле.

Определение полиморфизма CYP2C19*2 / CYP2C19*3

Реакционная смесь объемом 25 мкл содержала: 1х буфер для амплификации, 2 mM MgCl₂, 200 мкМ дНТФ, 0,6 мкМ каждого праймера, одну единицу Taq-ДНК-полимеразы, 10 нг ДНК. Температурный режим амплификации состоял из следующих этапов: 1) 95°C — 3 мин.; 2) 40 циклов: 945°C — 30 сек., 56,8°C — 30 сек., 72°C — 45 сек.; 3) 72°C — 5 мин. В результате амплификации получают продукты длиной 325 п.н. для CYP2C19*2 и 271 п.н. для CYP2C19*3.

Продукты амплификации CYP2C19*2 обрабатывали эндонуклеазой SmaI (ThermoScientific, США) при температуре 30°C в течение 6 ч, в результате чего образовывались фрагменты следующих длин: GG-генотип (дикий тип) (212 и 113 п.н.), GA-генотип (325, 212 и 113 п.н.), AA-генотип (325 п.н.). Продукты рестрикции анализировали с помощью гель-электрофореза в 2% агарозном геле.

Продукты амплификации CYP2C19*3 обрабатывали эндонуклеазой BamHI (ThermoScientific, США) при температуре 37°C в течение 6 ч, в результате чего образовывались фрагменты следующих длин: GG-генотип (дикий тип) (175 и 96 п.н.), GA-генотип (271, 175 и 96 п.н.), AA-генотип (271 п.н.). Продукты рестрикции анализировали с помощью гель-электрофореза в 2% агарозном геле.

Определение полиморфизма MDR1

Реакционная смесь объемом 30 мкл содержала: 1х буфер для амплификации, 2 mM MgCl₂, 200 мкМ дНТФ, 0,6 мкМ каждого праймера, одну единицу Taq-ДНК-полимеразы, 10 нг ДНК. Температурный режим амплификации состоял из следующих этапов: 1) 95°C — 3 мин.; 2) 40 циклов: 945°C — 30 сек., 60°C — 30 сек., 72°C — 30 сек.; 3) 72°C — 5 мин. В результате амплификации получают продукты длиной 496 п.н.

Продукты амплификации обрабатывали эндонуклеазой MboI (NEB, Англия) при температуре 37°C в течение 6 ч, в результате чего образовывались фрагменты следующих длин: CC-генотип (дикий тип) (236, 172, 73 и 15 п.н.), CT-генотип (408, 236, 172, 73 и 15 п.н.), TT-генотип (408, 73 и 15 п.н.). Продукты рестрикции анализировали с помощью гель-электрофореза в 2% агарозном геле.

Определение полиморфизма CYP2D6*4

Реакционная смесь объемом 25 мкл содержала: 1х буфер для амплификации, 1 mM MgCl₂, 200 мкМ дНТФ, 0,6 мкМ каждого праймера, одну единицу Taq-ДНК-полимеразы, 10 нг ДНК. Температурный режим амплификации состоял из следующих этапов: 1) 95°C — 3 мин.; 2) 40 циклов: 945°C — 30 сек., 62,6°C — 30 сек., 72°C — 40 сек.; 3) 72°C — 5 мин. В результате амплификации получают продукты длиной 334 п.н.

Продукты амплификации обрабатывали эндонуклеазой MvaI (ThermoScientific, США) при температуре 37°C в течение 6 ч, в результате чего образовывались фрагменты следующих длин: GG-генотип (дикий тип) (252 и 82 п.н.), GA-генотип (334, 252 и 82 п.н.), AA-генотип (334 п.н.). Продукты рестрикции анализировали с помощью гель-электрофореза в 2% агарозном геле.

Определение полиморфизма CYP1A2*1F

Реакционная смесь объемом 25 мкл содержала: 1х буфер для амплификации, 1,5 mM MgCl₂, 200 мкМ дНТФ, 0,6 мкМ каждого праймера, одну единицу Taq-ДНК-полимеразы, 10 нг ДНК. Температурный режим амплификации состоял из следующих этапов: 1) 95°C — 3 мин.; 2) 40 циклов: 945°C — 30 сек., 65°C — 30 сек., 72°C — 40 сек.; 3) 72°C — 5 мин. В результате амплификации получают продукты длиной 467 п.н.

Продукты амплификации обрабатывали эндонуклеазой ApaI (ThermoScientific, США) при температуре 37°C в течение 6 ч, в результате чего образовывались фрагменты следующих длин: CC-генотип (дикий тип) (340 и 127 п.н.), CA-генотип (467, 340 и 127 п.н.), AA-генотип (467 п.н.). Продукты рестрикции анализировали с помощью гель-электрофореза в 2% агарозном геле.

Данные генотипирования обрабатывались с помощью программного пакета Microsoft Excel 2010. Для выявления статистически значимых различий между выборками использовался многомерный критерий углового преобразования Фишера (φ).

Результаты

На сегодняшний день в рамках исследования обследовано и пролечено 260 пациентов с резистентными формами эпилепсии и расстройствах шизофренического спектра, с наличием выраженных побочных эффектов на фоне терапии.

По результатам генотипирования лечащие врачи получили рекомендации по каждому пациенту. Был

разработан алгоритм персонального подбора дозировки или лекарственного средства для каждого включенного в исследование пациента. Коррекция терапии проводилась в соответствии с клиническими протоколами оказания медицинской помощи пациентам, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

При выявлении «медленных» аллельных вариантов CYP2C9*3, CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2D6*4 снижалась дозировка лекарственных средств-субстратов данных цитохромов на 30-50% от среднетерапевтической. Снижение дозировки обусловлено тем, что концентрация лекарственного средства в крови у таких пациентов при стандартной дозировке повышена, лекарство оказывает более пролонгированное действие, что, в свою очередь, часто приводит к возникновению нежелательных побочных эффектов. Эта гипотеза нашла подтверждение в результате обследования пациентов с эпилепсией. Так, среди пациентов, имеющих «медленный» аллельный вариант цитохрома и принимающих антиконвульсант-субстрат данного цитохрома в средней терапевтической дозе при первоначальном исследовании (52 пациента), концентрация антиконвульсанта в крови превышала среднетерапевтическую в 88% (46 случаев). Следует отметить, что у 81% данных пациентов (42 из 52) отмечались побочные эффекты в виде тремора рук, выпадения волос, диплопии, кожной сыпи, нарушения менструального цикла у женщин.

В некоторых случаях производилась замена лекарственного средства на другое, в метаболизме которого данные цитохромы не участвуют. При выявлении «быстрого» аллеля CYP1A2*1F дозировка лекарственного средства-субстрата увеличивалась на 30-50%.

При выявлении генотипа CC и CT по полиморфизму C3435T гена MDR1, характеризующегося повышенной экспрессией P-gp, рекомендовалось использование высоких дозировок лекарственных средств — субстратов гликопротеина P или лечение альтернативными методами.

Литература:

1. Блинов Д. В. Пациенты с неврологическими расстройствами: обоснование необходимости фармакоэкономической оценки оптимизации затрат на ведение с использованием нейроспецифических белков в качестве маркеров повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014; 7 (1): 40-45.
2. Гайковая Л. Б., Бурбелло А. Т., Ермаков А. И., Федоренко А. С., Вавилова Т. В., Комок М. В. Клинико-экономический анализ в оценке технологий здравоохранения в лечебно-профилактическом учрежде-

- нии. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014; 7 (1): 9-13.
3. Докукина Т. В., Махров М. В., Гайдукевич И. В., Гилеп А. А., Голубева Т. С., Хлебказов Ф. П., Мисюк Н. Н., Королевич П. П. Возможности оптимизации терапии противозлепептическими средствами с использованием фармакогенетических биомаркеров. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 4: 22-28.
4. Докукина Т. В., Голубева Т. С., Матвейчук И. В., Махров М. В., Лосева В. М., Крупенькина Е. В., Марчук С. А. Результаты фармакоэпидемиологического исследования эпилепсии в Белоруссии. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэ-

кономика и фармакоэпидемиология. 2014; 7 (2): 33-37.

5. Кантемирова Б. И., Стародубцев А. К., Сычев Д. А., Белопасов В. В., Цоцонава Ж. М., Григанов В. И. Пути совершенствования фармакотерапии эпилепсии у детей: фокус на индивидуальные особенности биотрансформации лекарственных средств. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2012; 3: 14-18.
6. Кукес В. Г., Сычев Д. А., Раменская Г. В., Игнатьев И. В. Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике. Биомедицина. 2007; 6: 29-47.
7. Михайлов В. А. Актуальные вопросы эпилептологии — стигматизация, качество

В результате коррекции терапии при повторном обследовании получено значительное клиническое улучшение у 106 из 134 пациентов с эпилепсией (79%) по показателю снижения частоты приступов и снижения индекса пароксизмальности на ЭЭГ.

Среди пациентов с расстройствами шизофренического спектра улучшение в виде уменьшения или редукции психопатологической продукции, а также положительной динамики по показателям шкал ESRS-A, SANS, SAPS, UKU зарегистрировано у 92 пациентов (73%).

Таким образом, предварительные результаты свидетельствуют о высокой эффективности применения фармакогенетических технологий в психоневрологической практике. При этом следует заметить, что динамика редукции патологических симптомов после коррекции лечения на основании индивидуальных генетических особенностей как у пациентов с эпилепсией, так и у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, свидетельствует о большой значимости в развитии фармакорезистентности психоневрологических заболеваний фармакокинетических и фармакодинамических особенностей конкретного пациента вне зависимости от нозологии.

Заключение

Изучение генетически детерминированного метаболизма лекарственного средства позволяет персонализировать терапию, избежать неблагоприятных побочных эффектов, значительно уменьшить время достижения клинического эффекта от лечения.

Разработан фармакогенетический тест, а также способ интерпретации персональных генетических данных в контексте фармакологической терапии. Данный фармакогенетический тест позволяет предсказать скорость и особенности метаболизма антиконвульсантов, антипсихотиков, антидепрессантов в зависимости от активности вовлекаемых в его метаболизм ферментных систем и транспортеров, индивидуализировать медикаментозную терапию в психоневрологической практике.

- жизни и реабилитация больных. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 3: 39-44.
8. Семакина Н. В., Михайлов В. А., Багаев В. И. Социально-психологические особенности качества жизни родителей детей, страдающих эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 1: 31-37.
 9. Сычев Д. А. Фармакогенетические тестирование: клиническая интерпретация результатов. 2011; М. 83 с.
 10. Чуканова А. С., Тушканов М. А., Барский В. И., Граждан И. К., Крикова Е. В., Аксенова М. Г., Бурд С. Г., Гусев Е. И. Анализ связи полиморфизмов генов SERT и TRH2 с побочными эффектами на фоне терапии топираматом с учетом гендерных особенностей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 2: 45-54.
 11. Шалькевич Л. В., Смычек В. Б., Кудлач А. И. Состояние психоэмоционального статуса родителей, воспитывающих детей с эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 3: 26-31.
 12. Delozier T. C., Kissling G. E., Coulter S. J., Dai D., Foley J. F., Bradbury J. A., Murphy E., Steenbergen C., Zeldin D. C., Goldstein J. A. Detection of human CYP2C8, CYP2C9 and CYP2J2 in cardiovascular tissues. *Drug Metab Dispos.* 1999; 35: 682-688.
 13. Eichelbaum M., Ingelman-Sundberg M., Evans W. E. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med.* 2006; 57: 119-37.
 14. Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O., Arnold H. P., Brockmüller J., Johne A., Cascorbi I., Gerloff T., Roots I., Eichelbaum M., Brinkmann U. 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 U S A.* 2000 Mar 28; 97 (7): 3473-8.
 15. Ingelman-Sundberg M., Sim S. C. Pharmacogenetic biomarkers as tools for improved drug therapy: Emphasis on the cytochrome P450 system. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 396: 90-4.
 16. Kirchheiner J., Seeringer A. Clinical implications of pharmacogenetics of cytochrome P450 drug metabolizing enzymes. *Biochim Biophys Acta.* 2007; 1770 (3): 489-94.
 17. Klose T. S., Blaisdell J. A., Goldstein J. A. Gene structure of CYP2C8 and extrahepatic distribution of the human CYP2Cs. *J Biochem Mol Toxicol.* 1999; 13 (6): 289-95.
 18. Li Y. H., Wang Y. H., Li Y., Yang L. MDR1 gene polymorphisms and clinical relevance. *Yi Chuan Xue Bao* 2006; 33: 93-104.
 19. Van der Weide J., Hinrichs J. W. The influence of cytochrome P450 pharmacogenetics on disposition of common antidepressant and antipsychotic medications. *Clin. Biochem. Rev.* 2006; 27 (1): 17-25.

References:

1. Blinov D. V. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoconomics and pharmacoepidemiology.* 2014; 7 (1): 40-45.
2. Gaikovaya L. B., Burbello A. T., Ermakov A. I., Fedorenko A. S., Vavilova T. V., Komok M. V. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoconomics and pharmacoepidemiology.* 2014; 7 (1): 9-13.
3. Dokukina T. V., Makhrov M. V., Gaidukevich I. V., Gilep A. A., Golubeva T. S., Khlebokazov F. P., Misyuk N. N., Korolevich P. P. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2015; 4: 22-28.
4. Dokukina T. V., Golubeva T. S., Matveichuk I. V., Makhrov M. V., Loseva V. M., Krupen'kina E. V., Marchuk S. A. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoconomics and pharmacoepidemiology.* 2014; 7 (2): 33-37.
5. Kantemirova B. I., Starodubtsev A. K., Sychev D. A., Belopasov V. V., Tsoisonava Zh. M., Griganov V. I. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2012; 3: 14-18.
6. Kukes V. G., Sychev D. A., Ramenskaya G. V., Ignat'ev I. V. *Biomeditsina.* 2007; 6: 29-47.
7. Mikhailov V. A. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2010; 3: 39-44.
8. Semakina N. V., Mikhailov V. A., Bagaev V. I. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2013; 1: 31-37.
9. Sychev D. A. *Farmakogeneticheskoe testirovanie: klinicheskaya interpretatsiya rezul'tatov.* 2011; М. 83 с.
10. Chukanova A. S., Tushkanov M. A., Barskii V. I., Grazhdan I. K., Krikova E. V., Aksenova M. G., Burd S. G., Gusev E. I. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2011; 2: 45-54.
11. Shal'kevich L. V., Smychek V. B., Kudlach A. I. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2015; 3: 26-31.
12. Delozier T. S., Kissling G. E., Coulter S. J., Dai D., Foley J. F., Bradbury J. A., Murphy E., Steenbergen C., Zeldin D. C., Goldstein J. A. Detection of human CYP2C8, CYP2C9 and CYP2J2 in cardiovascular tissues. *Drug Metab Dispos.* 1999; 35: 682-688.
13. Eichelbaum M., Ingelman-Sundberg M., Evans W. E. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med.* 2006; 57: 119-37.
14. Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O., Arnold H. P., Brockmüller J., Johne A., Cascorbi I., Gerloff T., Roots I., Eichelbaum M., Brinkmann U. 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 Mar 28; 97 (7): 3473-8.
15. Ingelman-Sundberg M., Sim S. C. Pharmacogenetic biomarkers as tools for improved drug therapy: Emphasis on the cytochrome P450 system. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 396: 90-4.
16. Kirchheiner J., Seeringer A. Clinical implications of pharmacogenetics of cytochrome P450 drug metabolizing enzymes. *Biochim Biophys Acta.* 2007; 1770 (3): 489-94.
17. Klose T. S., Blaisdell J. A., Goldstein J. A. Gene structure of CYP2C8 and extrahepatic distribution of the human CYP2Cs. *J Biochem Mol Toxicol.* 1999; 13 (6): 289-95.
18. Li Y. H., Wang Y. H., Li Y., Yang L. MDR1 gene polymorphisms and clinical relevance. *Yi Chuan Xue Bao* 2006; 33: 93-104.
19. Van der Weide J., Hinrichs J. W. The influence of cytochrome P450 pharmacogenetics on disposition of common antidepressant and antipsychotic medications. *Clin. Biochem. Rev.* 2006; 27 (1): 17-25.

Сведения об авторах:

Докукина Татьяна Васильевна — д.м.н., заместитель директора по научной работе, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. Адрес: Долгиновский тракт, 152, г. Минск, Республика Беларусь, 220053. Тел.: +375(17)2898160. E-mail: polak0208@mail.ru.

Старцев Александр Иванович — директор Республиканского научно-практического центра психического здоровья. Адрес: Долгиновский тракт, 152, г. Минск, Республика Беларусь, 220053. Тел.: +375(17)3353219. E-mail: aista@mail.ru.

Махров Михаил Валерьевич — научный сотрудник отдела психических и поведенческих расстройств, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, 152. Тел.: +375(17)2898067. E-mail: michele2001@mail.ru.

Голубева Татьяна Сергеевна — к.б.н., ведущий научный сотрудник отдела психических и поведенческих расстройств, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, 152. Тел.: +375(17)2898160. E-mail: tatyana.gol2011@yandex.by.

Шеремет Евгений Альбертович — научный сотрудник отдела психических и поведенческих расстройств, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, 152. Тел.: +375(17)2898067. E-mail: dr.sheremet@gmail.com.

Гайдукевич Ирина Витальевна — научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и биотехнологий, Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси. Адрес: 220141, Беларусь, Минск, ул. Академика В. Ф. Купревича, д. 5, корп. 2. Тел.: +375(17)2637274. E-mail: ribano4ka@gmail.com.

Гилеп Андрей Александрович — к.х.н., заведующий лабораторией молекулярной диагностики и биотехнологий, Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси. Адрес: 220141, Беларусь, Минск, ул. Академика В. Ф. Купревича, д. 5, корп. 2. Тел.: +375(17)2637274. E-mail: agilep@yahoo.com.

Шамрук Ирина Викторовна — научный сотрудник отдела психических и поведенческих расстройств, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, 152. Тел.: +375(17)2898067. E-mail: azolina87@tut.by

Пинчук Артем Сергеевич — научный сотрудник отдела психических и поведенческих расстройств, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, 152. Тел.: +375(17)2898067. E-mail: artpin4uk@gmail.com.

Марчук Сергей Александрович — научный сотрудник отдела психических и поведенческих расстройств, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, 152. Тел.: +375(17)2898067. E-mail: mar4ellini@yandex.ru.

Хлебоказов Федор Петрович — к.м.н., заведующий отделением по лечению психических расстройств вследствие эпилепсии, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, 152. Тел.: +375(17)2898067. E-mail: fhlebokazov@mail.ru.

Мисюк Николай Николаевич — к.м.н., врач функциональной диагностики, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, 152. Телефон: 8(17)2898160. E-mail: polak0208@mail.ru.

About the authors:

Dokukina Tat'yana Vasil'evna — MD, PhD, deputy director for scientific work, Republican Scientific and Practical Centre for Mental Health. Address: Dolginovskii trakt, 152, Minsk, Belarus, 220053. Tel.: +375(17)2898160. E-mail: polak0208@mail.ru.

Startsev Alexandr Ivanovich — Director of the Republican Scientific and Practical Centre for Mental Health. Address: Dolginovskii trakt, 152, Minsk, Belarus, 220053. Tel.: +375(17)3353219. E-mail: aista@mail.ru.

Makhrov Mikhail Valer'evich — Researcher at the Department of Mental and Behavioural Disorders, Republican Scientific and Practical Centre for Mental Health. Address: Dolginovskii trakt, 152, Minsk, Belarus, 220053. Tel.: +375(17)2898067. E-mail: michele2001@mail.ru.

Golubeva Tat'yana Sergeevna — PhD, Leading Researcher at the Department of Mental and Behavioural Disorders, Republican Scientific and Practical Centre for Mental Health. Address: Dolginovskii trakt, 152, Minsk, Belarus, 220053. Tel.: +375(17)2898160. E-mail: tatyana.gol2011@yandex.by.

Sheremet Eugenii Albertovich — Researcher at the Department of Mental and Behavioural Disorders, Republican Scientific and Practical Centre for Mental Health. Address: Dolginovskii trakt, 152, Minsk, Belarus, 220053. Tel.: +375(17)2898067. E-mail: dr.sheremet@gmail.com.

Haidukevich Irina Vital'evna — Researcher at the Laboratory of Molecular Diagnostics and Biotechnology, Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus. Address: V. F. Kuprevicha str., 5/2, Minsk, Belarus, 220141. Tel.: +375(17)2637274. E-mail: ribano4ka@gmail.com.

Gilep Andrey Alexandrovich — PhD, Head of the Laboratory of Molecular Diagnostics and Biotechnology, Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus. Address: V. F. Kuprevicha str., 5/2, Minsk, Belarus, 220141. Tel.: +375(17)2637274. E-mail: agilep@yahoo.com.

Shamruk Irina Viktorovna — Researcher at the Department of Mental and Behavioural Disorders, Republican Scientific and Practical Centre for Mental Health. Address: Dolginovskii trakt, 152, Minsk, Belarus, 220053. Tel.: +375(17)2898067. E-mail: azolina87@tut.by.

Pinchuk Artem Sergeevich — Researcher at the Department of Mental and Behavioural Disorders, Republican Scientific and Practical Centre for Mental Health. Address: Dolginovskii trakt, 152, Minsk, Belarus, 220053. Tel.: +375(17)2898067. E-mail: artpin4uk@gmail.com.

Marchuk Sergei Alexandrovich — Researcher at the Department of Mental and Behavioural Disorders, Republican Scientific and Practical Centre for Mental Health. Address: Dolginovskii trakt, 152, Minsk, Belarus, 220053. Tel.: +375(17)2898067. E-mail: mar4ellini@yandex.ru.

Khlebokazov Fedor Petrovich — PhD, Head of the Department for the treatment of psychiatric disorders due to epilepsy, Republican Scientific and Practical Centre for Mental Health. Address: Dolginovskii trakt, 152, Minsk, Belarus, 220053. Tel.: +375(17)2898067. E-mail: fhlebokazov@mail.ru.

Misyuk Nikolai Nikolaevich — PhD, Doctor of functional diagnostics, Republican Scientific and Practical Centre for Mental Health. Address: Dolginovskii trakt, 152, Minsk, Belarus, 220053. Tel.: +375(17)2898160. E-mail: polak0208@mail.ru.