

ТЕРАПЕВТИЧНА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ПРИ ШИЗОФРЕНІЇ З ПОЗИЦІЙ ГЕНЕТИКИ І ФАРМАКОГЕНЕТИКИ

Матірна А. В., Кошова О. Ю.

Національний фармацевтичний університет,

м. Харків, Україна

elenko926734@gmail.com

Близько 1% населення світу, незалежно від раси і рівня розвитку тієї чи іншої країни, страждає на шизофренію. Захворювання характеризується дисгармонійністю і втратою єдності психічних функцій (мислення, емоцій, моторики), а також значним погіршенням соціальної адаптації.

Шизофренія відноситься до класу спадкових хвороб мультифакторіального характеру і полігенної природи – внесок генетичних факторів серед усіх причин захворювання становить до 80%. Вважається, що ймовірність розвитку захворювання пов'язана з генетичним поліморфізмом, тобто наявністю в геномі різноманітних варіантів структури генів.

Основною групою психофармакологічних засобів, що застосовуються для лікування шизофренії, є антипсихотики (АП) або нейролептики першого (типові АП) та другого (атипові АП) покоління, які успішно застосовуються протягом кількох десятиліть для лікування як гострих і підгострих психотичних станів, так і в якості підтримуючої терапії під час ремісії.

Незважаючи на широкий спектр сучасних антипсихотиків однією з найбільш актуальних задач сучасної психіатрії є проблема терапевтичної резистентності при шизофренії. За даними різних авторів, від 5 до 30% хворих на шизофренію виявляються резистентними до застосування нейролептиків. Антипсихотичні засоби або їх потенційні метаболіти чинять терапевтичний ефект, зв'язуючись з мішенями у ЦНС, зокрема з дофаміновими і серотоніновими рецепторами. Антипсихотики першої генерації (хлорпромазин, фторфеназін, галоперидол, перфеназін, бромперідол) переважно блокують дофамінергічні (ДА) рецептори другого типу (DRD2) і добре купіюють перш за все, позитивну симптоматику. Проте, вони викликають суттєві і часто важкі екстрапірамідні побічні ефекти, що обмежують їх застосування. Сучасні атипові АП (клозапін, оланзапін, кветіапін, рисперидон, зіпрасідон), мають більш широкий фармакологічний спектр активності і впливають також і на рецептори серотоніну (5HT₂), в основному другого типу (5HT₂), що призводить до істотно меншої виразності екстрапірамідних побічних ефектів.

Причиною варіабельності терапевтичного ефекту може бути генетична гетерогенність самого захворювання. Генетично обумовлені дефекти систем транспортування і метаболізму ксенобіотиків (фармакокінетичні фактори) і білків-мішеней лікарського засобу (фармакодинамічні фактори) є біологічним фактором фармакорезистентності захворювання. Стан терапевтичної резистентності, що виявляється у 20-40% хворих на шизофренію, часто обумовлено специфічними комбінаціями поліморфних варіантів кількох десятків або сотень генів, що мають відношення і до патогенезу шизофренії, і до фармакогенетики антипсихотиків. За результатами повногеномних

досліджень з вивчення генів-кандидатів виявлено понад 100 генетичних поліморфізмів, пов'язаних з високим ризиком розвитку шизофренії. В результаті фармакогенетичних досліджень щодо ролі поліморфних ділянок генів у формуванні відповіді на нейролептики і розвитку побічних ефектів, викликаних ними, вченими ідентифіковані деякі гени (DRD1, DRD2, DRD3, MDR1, RGS4, RGS2, 5HT2A, 5HT2C, TPH1, NEF3, IL-1RN, TNF-alpha, GRM3), які можуть обумовлювати різноманітність фенотипів, наприклад таких як терапевтична відповідь або розвиток несприятливих побічних ефектів (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, 5HT2A, 5HT2C, SLC6A3, COMT, CYP1A2, APOE, LEP, LEPR, MTHFR, INSIG2, MnSOD). Проте, отримані результати суперечливі, що ймовірно обумовлено величиною, а також етнічною та статеву гетерогенністю вибірок.

Таким чином, вищенаведене обґрунтовує необхідність подальшого вивчення ролі даних генів, а також пошук нових, що в перспективі надасть можливість підвищити ефективність терапії і мінімізувати побічні ефекти, що в кінцевому підсумку поліпшить якість життя хворих на шизофренію.