

ЗВ'ЯЗОК ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ СИСТЕМИ ЦИТОХРОМУ P450 ТА НЕБАЖАНИХ СТОРОННІХ ЯВИЩ ТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ З ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНИМИ ЕПІЛЕПСІЯМИ

Танцура Л.М.¹, Пилипець О.Ю.¹, Танцура Є.О.², Третьяков Д.В.¹

¹ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»

м. Харків, Україна

²Національний фармацевтичний університет

м. Харків, Україна

tantsura@ukr.net

Вступ. Основою лікування епілепсій є тривалий, постійний, безперервний прийом антиепілептичних препаратів (АЕП). Згідно з даними сучасних досліджень, ініціальна терапія АЕП скасовується через розвиток непереносимості в 10-30% випадків, частота значущих сторонніх ефектів проти епілептичної терапії при хронічному прийомі препаратів коливається від 10 до 40%. Особливого значення набуває проблема небажаних сторонніх явищ (НСЯ) при фармакорезистентних епілепсіях, на тлі політерапії.

На теперішній час в Україні, на тлі воєнних дій, ці питання є ще гострішими в зв'язку з відсутністю у великої кількості пацієнтів доступу не тільки до лабораторного контролю (плазмоконтрація АЕП, рутинні загальноклінічні дослідження), а часто й до кваліфікованої медичної допомоги, вимушеними замінами АЕП.

В якості однієї з причин розвитку НСЯ активно розглядаються генетично обумовлені особливості метаболізму АЕП, зокрема, за участю ферментів системи цитохрому P450.

Мета дослідження. Дослідити частоту НСЯ на тлі антиепілептичної терапії у дітей з поліморфізмами генів *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A4* в порівнянні з пацієнтами без відповідних поліморфізмів.

Матеріали та методи. Методом алель специфічної полімеразної ланцюгової реакції проведено генетичне дослідження носійства алелей: *CYP2C9*1*, *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *CYP2C19*1*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP3A4*1*, *CYP3A4*1B*. Обстежено 116 дітей з фармакорезистентними епілепсіями віком від 11 місяців до 18 років (67 хлопчиків і 49 дівчаток). Результати оброблено з використанням математичної статистики (критерій Хі-квадрат, різницю між підгрупами вважали достовірною при $p < 0,05$).

Результати та їх обговорення. Поліморфізми досліджуваних генів було виявлено у 75 пацієнтів (64,65%), вони склали 1 підгрупу. Відповідно, до 2 підгрупи увійшла 41 дитина без поліморфізмів.

Порівняння в подальшому проводилось між цими 2 підгрупами. Найчастіше виявлялися поліморфізми *CYP2C19* – у 39 пацієнтів (33,62%), *CYP2C9* – у 17 пацієнтів (14,65%), *CYP3A4* – у 5 дітей (4,31%), в 14 випадках (12,06%) зафіксовані поліморфізми 2 або 3 генів.

Всі виявлені поліморфізми пов'язанні зі сповільненим метаболізмом ксенобіотиків.

Наявність НСЯ досліджувалася шляхом вивчення медичної документації

(виписки з історій хвороби, амбулаторні карти, лікарські висновки) та безпосереднього спостереження авторів роботи.

В загальній групі пацієнтів на різних етапах захворювання НСЯ було зафіксовано у 59 дітей (50,86%), серед них: розлади шлунково-кишкового тракту – у 21 дитини, алергічні реакції – у 19 дітей, розлади психіки і поведінки – у 16 дітей, порушення терморегуляції – у 2 дітей, розлади дихання – у 1 дитини.

Критерії визначення НСЯ, як тяжкого, не є абсолютно чіткими. Нами в якості тяжких розцінювалися такі, що призвели до госпіталізації пацієнта, проведення йому медикаментозної терапії та скасування призначеного АЕП.

У 46 дітей 1 підгрупи (61,33%) було зафіксовано НСЯ серед них 39 пацієнта (52,00%) розцінювалися як тяжкі. Відповідно, в 2 групі зафіксовано 13 випадків НСЯ (31,70%), серед них тяжких – 6 (14,63%). Згідно з результатами статистичної обробки у дітей з поліморфізмами як загалом НСЯ, так і тяжкі спостерігалися достовірно частіше ($p < 0,05$) ніж у дітей без поліморфізмів.

Частота виявлення поліморфізмів *CYP2C19*, *CYP3A4* у обстежених дітей виявилось достовірно вищою, ніж в українській та загальноєвропейській популяціях, *CYP2C9* достовірно не відрізнялася. Поліморфізми *CYP2C19* виявилися також достовірно частішими, ніж за даними отриманими дослідниками Індії, Туреччини та Росії.

Настільки високий відсоток НСЯ у дітей досліджуваної групи можна пояснити її характеристиками – діти з істинно фармакорезистентними епілепсіями з терміном захворювання в 31,89% – більше 2 років, а в 43,96% – більше 5 років, і відповідно, тривалим прийомом в різних комбінаціях. Виявлені достовірні відмінності в частоті НСЯ, в тому числі, тяжких в підгрупі з поліморфізмами досліджуваних генів свідчить на користь того, що ці генетичні особливості, за рахунок реалізації свого впливу через уповільнення або прискорення метаболізму АЕП можуть призводити до значних коливань плазмоконтрації АЕП, відповідно, до підвищення ризику негативних ефектів.

Висновки. Поліморфізми генів *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A4* виявлено у 64,65% дітей з резистентними до терапії епілепсіями. Частота НСЯ на тлі прийому АЕП, в тому числі, тяжких, є достовірно влучна ($p < 0,05$) в підгрупі дітей з поліморфізмами, порівняно з пацієнтами 2 підгрупи. Своєчасне проведення фармакогенетичного дослідження і урахування його результатів при виборі/корекції схеми антиепілептичної терапії є корисним не тільки з точки зору підвищення ефективності, а й безпечності лікування епілепсій.