

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**КАФЕДРА БІОЛОГІЇ**

**ТЕРАПЕВТИЧНА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ  
ПРИ ШИЗОФРЕНІЇ З ПОЗИЦІЙ  
ГЕНЕТИКИ І ФАРМАКОГЕНЕТИКИ**

**Автори: Матірна Анастасія, студентка 1 курсу,  
Кошова О.Ю., к.фарм.н., доц. каф. біології**

# ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

**За епідеміологічними даними встановлено, що близько 1% населення світу, незалежно від раси і рівня розвитку тієї чи іншої країни, страждає на шизофренію.**

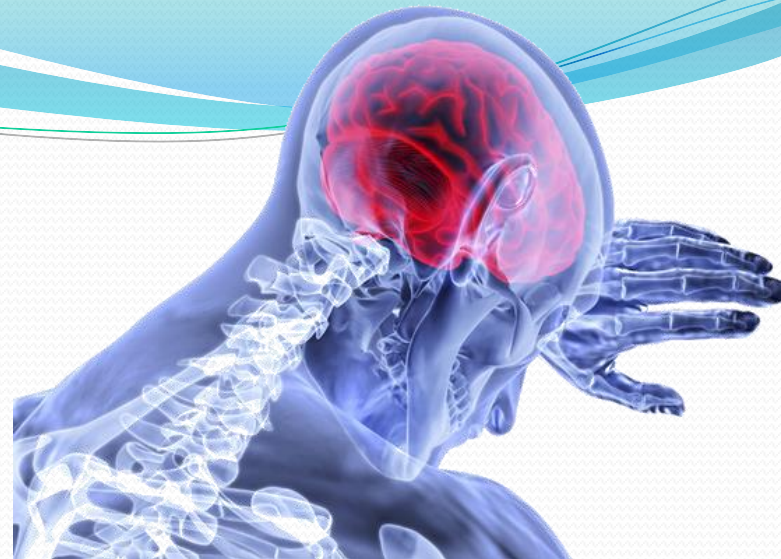
**Захворювання характеризується дисгармонійністю і втратою єдності психічних функцій (мислення, емоцій, моторики), а також значним погіршенням соціальної адаптації.**



# **ПАТОФІЗІОЛОГІЯ**

**Шизофренія відноситься до великого класу спадкових хвороб мультифакторіального характеру і полігенної природи.**

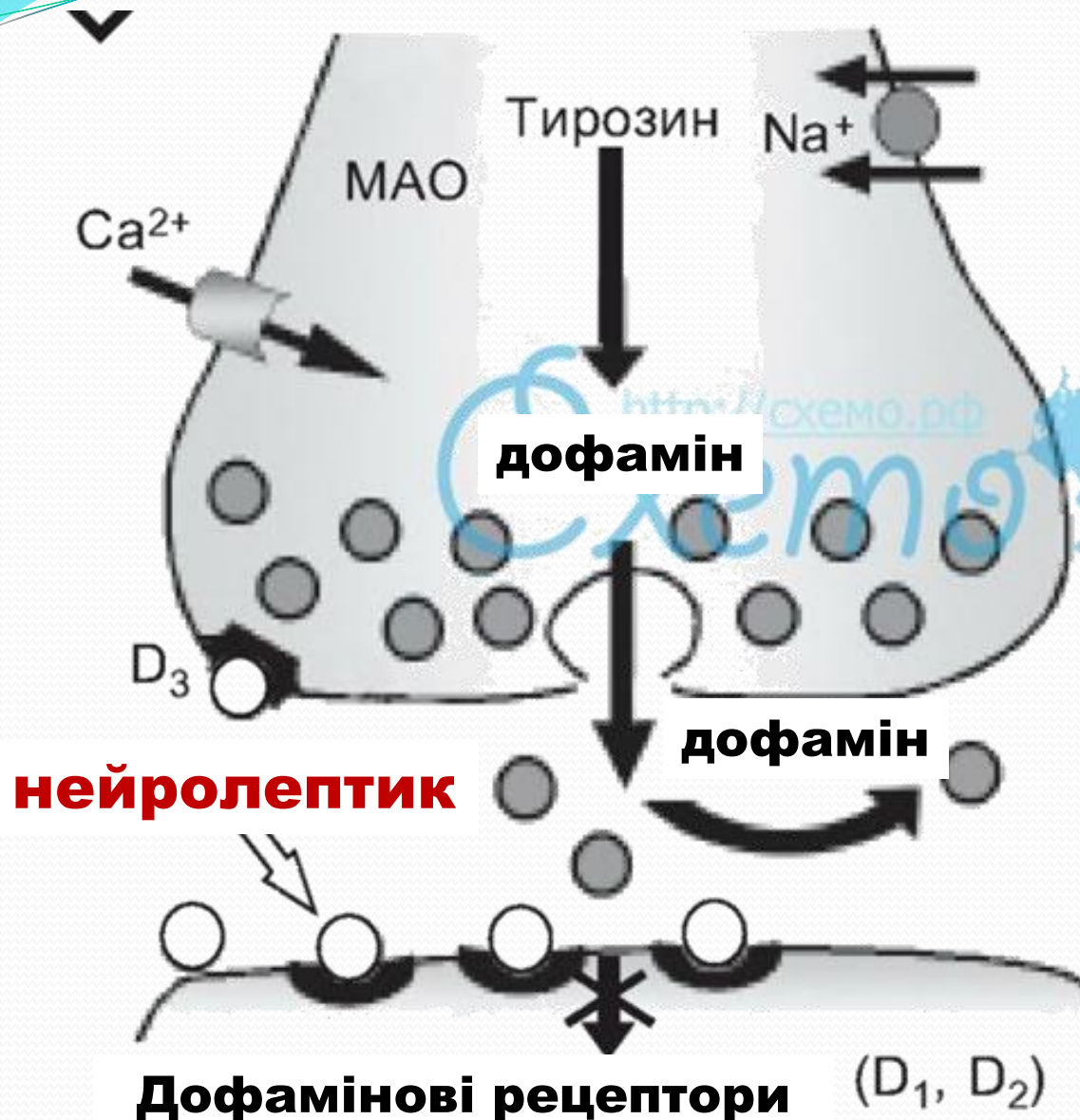
**Внесок генетичних факторів серед усіх причин захворювання становить до 80%. Вважається, що ймовірність розвитку таких захворювань, обумовлена не тільки генетичними причинами і може бути пов'язана з генетичним поліморфізмом, тобто наявністю в геномі різноманітних варіантів структури генів.**



# **ФАРМАКОТЕРАПІЯ**

**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.**

# МЕХАНІЗМ ДІЇ НЕЙРОЛЕПТИКІВ



Антипсихотичні засоби або їх потенційні метаболіти чинять терапевтичний ефект, зв'язуючись з мішенями у ЦНС, переважно з дофаміновими і серотоніновими рецепторами

# ТИПОВІ НЕЙРОЛЕПТИКИ

- ✓ Хлорпромазин,
- ✓ Фторфеназін,
- ✓ Галоперидол,
- ✓ Перфеназін,
- ✓ Бромперідол

блокують дофамінергічні  
рецептори другого типу  
(DRD2)



добре купіюють позитивну  
симптоматику



Проте, вони викликають суттєві і важкі  
екстрапірамідні побічні  
ефекти, що обмежує  
їх застосування



# АТИПОВІ НЕЙРОЛЕПТИКИ

- ✓ Клозапін,
- ✓ Оланзапін,
- ✓ Квентіапін,
- ✓ Рисперидон,
- ✓ Зіпрасідон

Впливають на рецептори серотоніну (5HT<sub>1</sub>), в основному другого типу (5HT<sub>2</sub>),



істотно менша виразність екстрапірамідних побічних ефектів



табл. п.п.о. 200 мг,  
уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 6  
**Квентіакс**

**!** Серйозні побічні ефекти:  
метаболічні порушення у вигляді підвищення ваги, порушень ліпідного і вуглеводного обміну, формування метаболического синдрому з високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань і цукрового діабету.

**Незважаючи на широкий спектр сучасних антипсихотиків однією з найбільш актуальних задач сучасної світової психіатрії є проблема терапевтичної резистентності при шизофренії. За даними різних авторів, від 5 до 30% хворих на шизофренію виявляються резистентними до терапії нейролептиками.**





# **БІОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ (генетично обумовлені)**

## **ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ФАКТОРИ**

**дефекти систем  
транспортування і  
метаболізму ксенобіотиків**

## **ФАРМАКОДИНАМІЧНІ ФАКТОРИ**

**білки-мішені  
лікарського засобу**

**Важливою причиною варіабельності терапевтичного ефекту може бути генетична гетерогенність самого захворювання. У пацієнтів з одним клінічним діагнозом генетичні відмінності можуть бути суттєвими і навіть критичними в аспекті адекватності, а отже, і ефективності терапії.**

**Ймовірно, 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.**

**Генетичною основою різноманітності варіантів відповіді на фармакологічні препарати вважається феномен генетичного поліморфізму. Так, за даними Х. Ji і співавт., у пацієнтів з генотипом гена 5-HT<sub>2A</sub> \*T/\*T поліморфного локусу rs1062613 доза нейролептиків була достовірно вище, ніж у хворих, які несуть інші генотипи.**



# **ШЛЯХИ ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМИ:**

**Багато вчених займаються вивченням впливу поліморфних локусів гену рецептора дофаміну DRD2 на ефективність нейролептиків у хворих на шизофренію, оскільки нейролептики надають як терапевтичну дію, так і побічні ефекти, проявляючи антагонізм до DRD2.**

## **ШЛЯХИ ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМИ:**

**За результатами повногеномних досліджень і вивчення генів-кандидатів виявлено понад 100 генетичних поліморфізмів, пов'язаних з високим ризиком розвитку шизофренії. Передбачається, що поліморфізм проявляє свою активність через механізми впливу на експресію генів і його генетичні ефекти можуть бути пов'язані з регулюванням функціонування не тільки окремих генів або систем генів, але і геному в цілому, що має особливу важливість на стадії раннього розвитку ЦНС. Не виключено, що пацієнти з різним рівнем генетичного ризику шизофренії демонструватимуть різні ефекти (як терапевтичні, так і побічні) при застосуванні одних і тих же АП в порівнянних дозах і режимах.**

## **ШЛЯХИ ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМИ:**

**Більшість досліджень в області фармакогенетикі шизофренії засновані на вивченні генів-кандидатів рецепторів або вторинних месенджерів ферментів, що приймають участь у метаболізмі лікарських препаратів (фармакодинамічні дослідження фармакогенетики) або гематоенцефалічного (гематоінтестінального) бар'єру (фармакокінетичні дослідження фармакогенетики), або передбачуваних локусів схильності до шизофренії.**



**В результаті фармакогенетичних досліджень щодо ролі поліморфних ділянок генів у формуванні відповіді на психотропні препарати і розвитку побічних ефектів, викликаних цими препаратами у хворих на шизофренію, зарубіжними 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 відповідь на нейролептики або розвиток несприятливих побічних ефектів (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, 5HT2A, 5HT2C, SLC6A3, COMT, CYP1A2, APOE, LEP, LEPR, MTHFR, INSIG2, MnSOD), викликаних нейролептиками.**

**Отримані результати суперечливі, що в першу чергу може бути пояснено величиною, а також етнічною та статевую гетерогенністю вибірок.**

**Існують комерційні розробки, засновані на генах-кандидатах, які можуть передбачати розвиток побічних ефектів, викликаних психотропними препаратами.**

**Так, розроблений тест PGxPredict: Clozapine, заснований на генетичному маркері гена HLA-DQB1,**

**в майбутньому дозволить лікарям точно визначати пацієнтів з ризиком виникнення агранулоцитозу, викликаного клозапіном.**





# **ВИСНОВКИ**

- ✓ **Потрібно подальше вивчення ролі даних генів та пошук нових, що в перспективі дасть можливість створити генетичні предиктори відповіді на нейролептики, підвищити ефективність терапії і мінімізувати побічні ефекти, що поліпшить якість життя хворих на шизофренію.**
- ✓ **Результати роботи сприятимуть кращому розумінню механізмів дії нейролептиків і приведуть до створення нових препаратів.**
- ✓ **Надзвичайно важливим для оптимізації лікування шизофренії є відстеження індивідуальної відповіді пацієнта на проведену антипсихотичну терапію.**
- ✓ **Застосування такої стратегії дозволить зменшити "прірву" між клінічною практикою і сучасними науковими розробками фармакотерапії шизофренії**

**ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!**

