



ӘЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ
БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ БИОТЕХНОЛОГИЯ ФАКУЛЬТЕТІ
МОЛЕКУЛАЛЫҚ БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ ГЕНЕТИКА КАФЕДРАСЫ



Дәріс 9. Фармакогенетика және психиатрия: антидепрессанттар мен антипсихотиктерге жауап.

Лектор: к.б.н., Алтыбаева Н.А.

Дәрістің мақсаты:

Психиатриялық ауруларды емдеуде фармакогенетиканың маңызын ашу, антидепрессанттар мен антипсихотиктердің әсеріне және уыттылығына әсер ететін генетикалық факторларды талдау, жеке дара емдеу (персонализирленген терапия) принциптерін түсіндіру.

Қарастырылатын сұрақтар:

1. Фармакогенетика деген не?
2. Фармакогеномиканың медицинадағы рөлі
3. Фармакодинамика: дәрілер қалай әсер етеді?
4. Фармакогенетика және психиатрия
5. Карбамазепин препараты және оның әсер ету механизмі.

Фармакогенетика

Фармакогеномика -бұл жаңа әрі қарқынды дамып келе жатқан ғылым, және ол жеке дара (персонализирленген) медицинаның болашағы болып саналады.Әр адамның дәрілік заттарға реакциясы оның тұқым қуалаушылық ерекшеліктеріне байланысты және көбіне әртүрлі халық популяцияларында өзгеше болады.Биологиялық үлгілерден генетикалық вариацияларды анықтау арқылы белгілі бір дәрілік реакциялармен байланысын зерттеуге мүмкіндік туады.Осылайша алынған «ген — дәрілік реакция» туралы ақпарат арнайы фармакогеномдық дерекқорларға енгізіледі, бұл деректер жаңа дәрілік препараттарды әзірлеуде және емдік терапияны тағайындау кезінде өте пайдалы.Бұл тәсіл әлі күнге дейін күнделікті тәжірибеге толық ене қоймағанымен, фармакогеномиканы қолданудың нақты мысалдары қазірдің өзінде бар.

Фармакогеномиканың медицинадағы рөлі

Қазіргі заманда көптеген дәрілік препараттар барлық адамдарға бірдей әсер етеді деген қағидамен тағайындалады. Алайда, адамның жасы, денсаулық жағдайы, дене бітімі, жыныстық және генетикалық ерекшеліктері сияқты факторлардың әртүрлілігіне байланысты, дәрі-дәрмекке деген жауап әр адамда бірдей болмайды. Біздің бұл мақалада сөз болатын тақырып — ем нәтижесіне әсер ететін генетикалық айырмашылықтар. Біз осындай айырмашылықтар дәрілік заттардың әсерін қаншалықты өзгертетінін және осы білімнің терапияны жеке дара бейімдеуге, яғни оның тиімділігі мен қауіпсіздігін арттыруға қалай көмектесетінін талқылаймыз.

Фармакокинетика

Принципы ADME

ЛП

Метаболизм
Как он расщепляется?



Всасывание
Как он попадет в организм?

Распределение

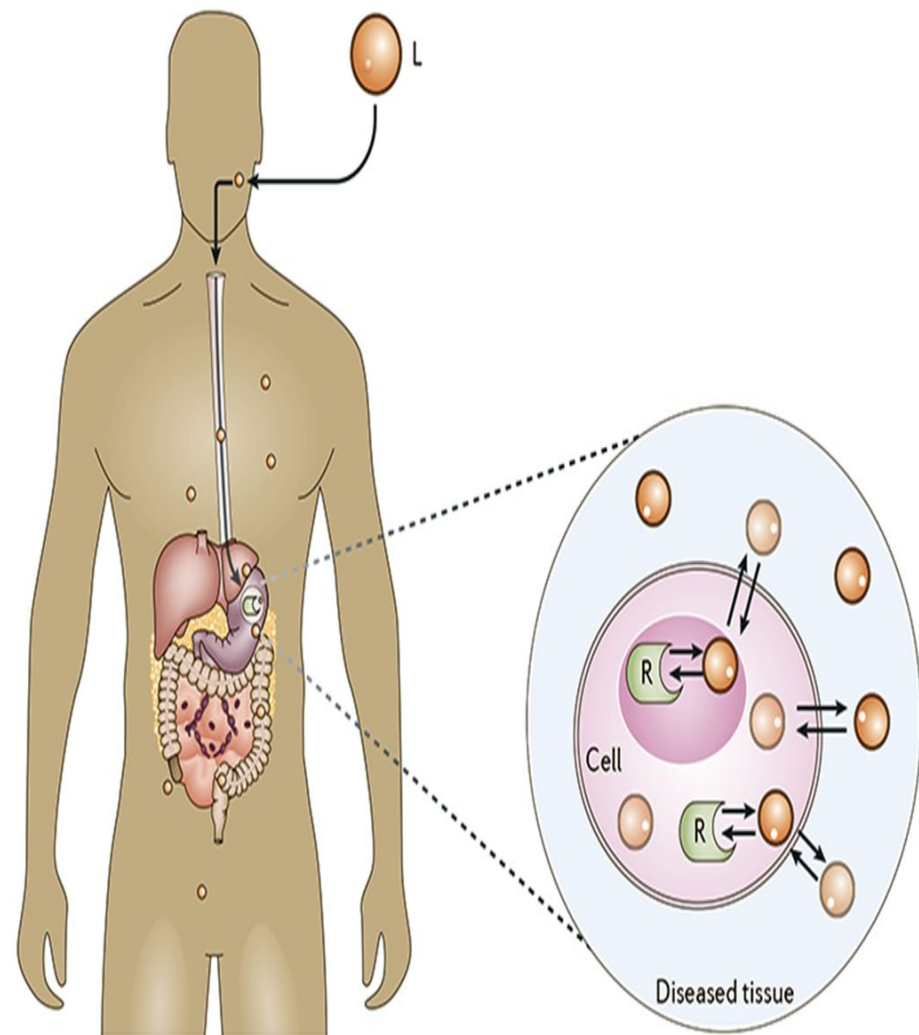
Куда он направится?
Переносчики

Выведение
Как он выйдет из организма?

Фармакодинамика: дәрілер қалай әсер етеді?

Белгілі бір сәтте дәрілік молекулалар өздерінің нысаналарымен (мишеньдерімен) кездеседі. Бұл нысаналар көбінесе ақуыздар болып табылады — мысалы, рецепторлар, ферменттер, тасымалдаушы ақуыздар және т.б. Дәрі молекулалары осы ақуыздардың арнайы бөліктерімен — байланысу аймақтарымен (сайттарымен) әрекеттеседі. Көптеген дәрілер бұл аймақтармен әлсіз молекулааралық өзара әрекеттесулер арқылы байланысады:

- гидрофобтық байланыстар,
- иондық көпірлер,
- сутектік байланыстар .Алайда кейбір дәрілер (мысалы, көптеген химиотерапиялық агенттер) өз нысаналарымен берік коваленттік байланыстар түзе алады. Осындай өзара әрекеттесулер нәтижесінде жасуша деңгейінде физиологиялық өзгерістер жүреді — дәл осы өзгерістер дәрінің терапиялық әсерін қамтамасыз етеді.

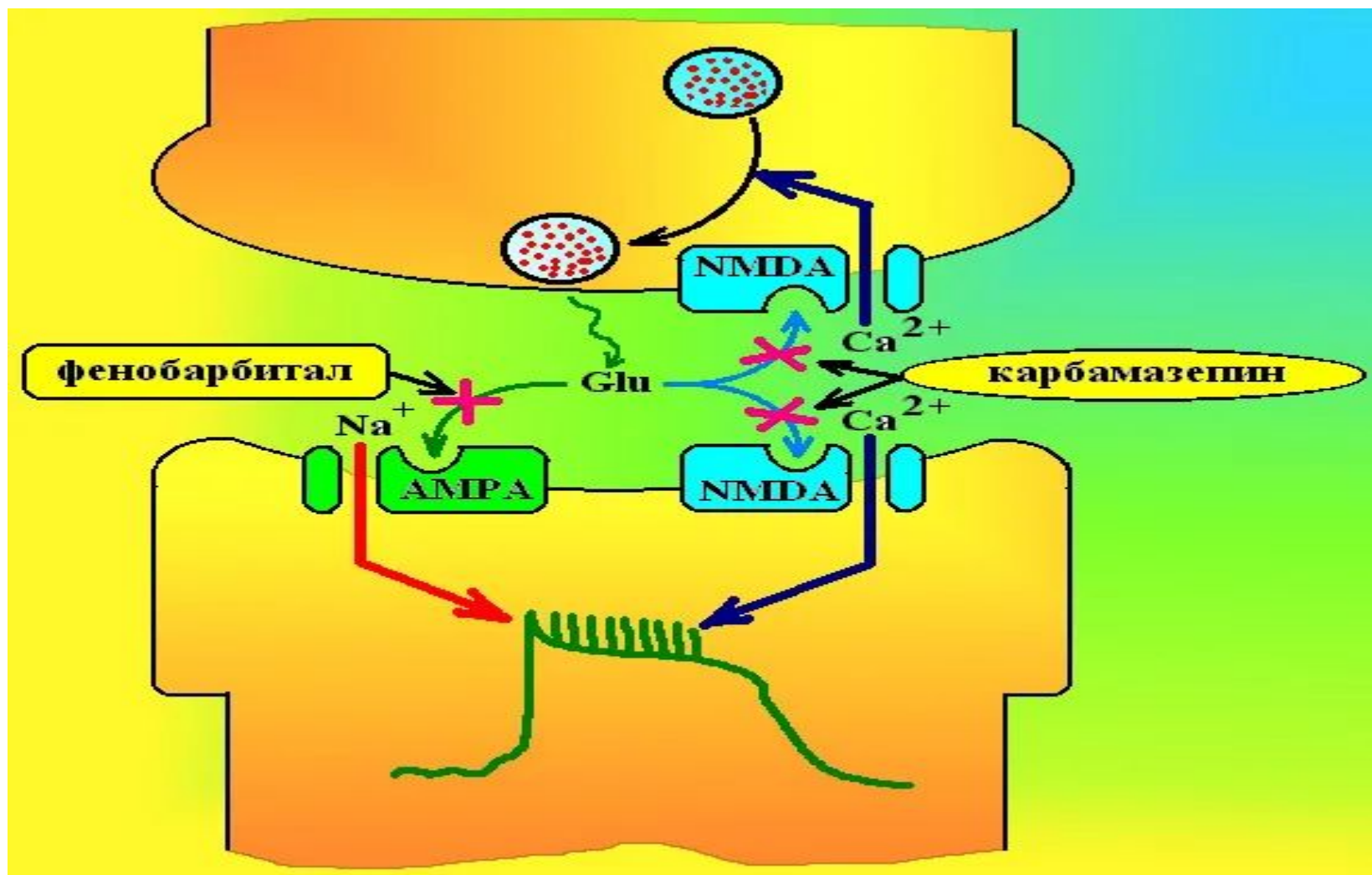


Фармакогенетика және психиатрия

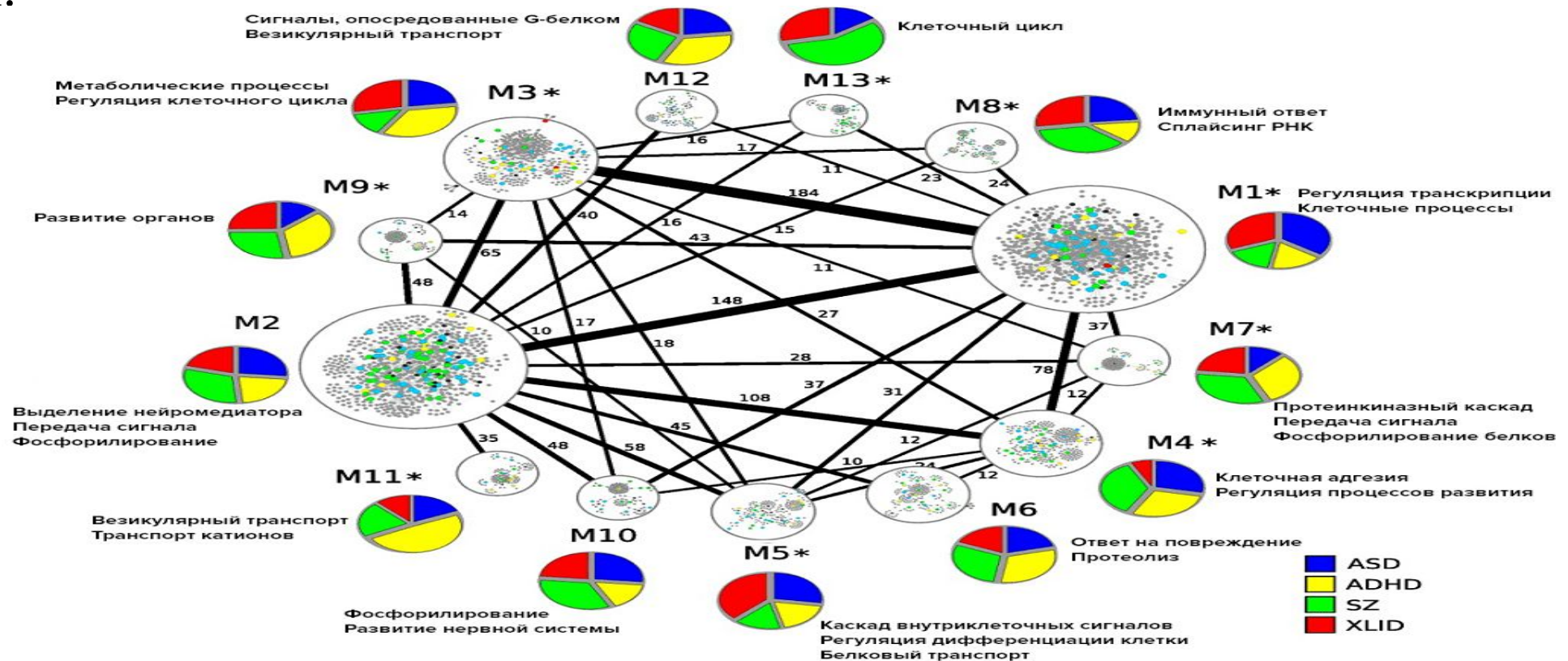
Фармакогеномика-жас ғылым, ал психиатрия саласында ол әлі нәресте деңгейінде деуге болады. Бұған бір себеп-психофармакологияның салыстырмалы түрде жас ғылым саласы болуы. Себебі психиатрияда алғашқы дәрілік препараттарды қолдану тек 1950-жылдары басталған, яғни бұл кезең фармакогенетиканың пайда болуымен шамалас. Басқа себептер-зерттеу нысанының күрделілігі. Себебі адамның психикасы мен мінез-құлқы көптеген факторларға, соның ішінде генетикалық деңгейдегі ерекшеліктерге де тәуелді. Әртүрлі психикалық бұзылыстардың белгілері жиі ұқсас болып келеді, ал бір аурудың дамуына әртүрлі гендер әсер етуі мүмкін. Сондықтан нақты биомаркерлерді белгілі бір аурулармен байланыстыру оңай емес.



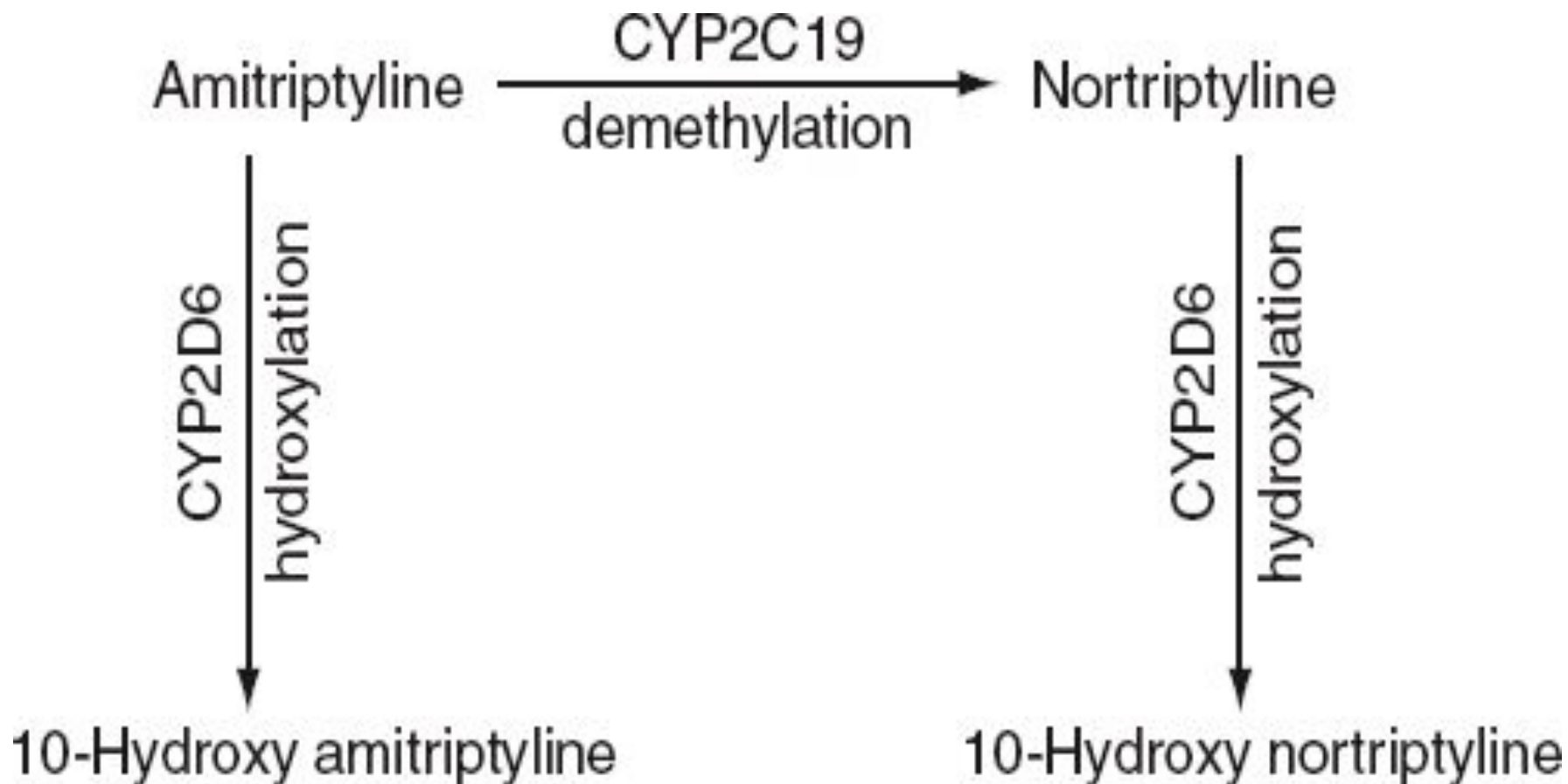
Психофармогенетикадағы ең үлкен жетістіктердің бірі-карбамазепин деп аталатын эпилепсияға қарсы препаратты қабылдаған кезде пайда болатын қауіпті жанама әсерлерге бейім науқастарды анықтау. Мұндай әсерлер жүйелі аллергиялық реакциямен білінеді, ол Стивенс-Джонсон синдромы деп аталады. Бұл синдромның карбамазепин қабылдайтын адамдарда пайда болуы HLA гендерінің кейбір аллельдерін тасымалдаумен сәйкес келеді. HLA гендері — иммундық жауапты іске қосатын маңызды гендер. Олар негізгі гистосәйкестік кешенінің (МНС) белоктарын кодтайды, ал бұл белоктар жасуша бетінде орналасып, бөгде бөлшектерді байланыстырып, оларды Т-лимфоциттерге таныстырады, нәтижесінде иммундық жауап іске қосылады.



Ғалымдардың пайымдауынша, бұл синдром дәрілік молекулалардың МНС кешеніндегі антиген таныстыру аймағымен байланысуынан туындайды. Бұл байланыс иммундық жүйені белсендіреді, ал ол өз кезегінде күшті аллергиялық реакцияны қоздырады. Аталған синдром сирек кездеседі, бірақ өлімге әкелуі мүмкін, әсіресе HLA-B*1502 аллелін тасымалдаушы азиялық текті адамдарда жиірек байқалады. Сол себепті FDA карбамазепин тағайындар алдында барлық жағдайда осы аллельге генетикалық тестілеу жүргізуді ұсынады.



Психиатриядағы фармакогеномиканың тағы бір бағыты-антидепрессанттарды жеке іріктеу, бұл үшін CYP2D6 және CYP2C19 гендерінің вариациялары ескеріледі. FDA 2005 жылы осы мақсатта AmpliChip P450 деп аталатын микрочиптік жүйені пайдалануды ұсынған болатын. CYP2C19 және CYP2D6 ферменттері трициклдік антидепрессанттардың, соның ішінде ең көп қолданылатын амитриптилиннің метаболизмінде маңызды рөл атқарады. Бұл препаратты психиатрлар, невропатологтар және терапевтер түрлі ауруларды емдеуде кеңінен пайдаланады. Амитриптилин метаболизм кезінде бірнеше биохимиялық түрленулерге ұшырайды, нәтижесінде оның психикалық жағдайға әсер ету сипаты өзгереді



Амитриптилин - үштік амин және ол серотониндік жүйеге айқын әсер етеді. Фермент CYP2C19 әсерінен амитриптилин нортиптилинге айналады бұл қосылыс норадреналиндік жүйенің белсенділігіне ықпал етеді. Сәйкесінше: CYP2C19 ферменті неғұрлым белсенді болса, соғұрлым амитриптилиннің серотониндік әсері әлсіреп, норадреналиндік компоненті күшейеді. Фермент CYP2D6 те трициклдік антидепрессанттардың метаболизміне қатысады, сондықтан оның белсенділігі препараттың пациентке әсер ету тиімділігіне айтарлықтай ықпал етеді. CYP2D6 бойынша ультра тез метаболизаторлар (ultrarapid metabolizers): мұндай пациенттерге трициклдік антидепрессанттармен емдеуді бастамау ұсынылады, себебі препарат ағзадан тез шығарылып, тиімділігі төмендейді. Егер бұл дәрілер тағайындалса, қан плазмасындағы концентрацияны жүйелі түрде бақылау қажет. Баяу метаболизаторлар (poor metabolizers): егер трициклдік антидепрессанттар қолданылса, бастапқы доза ұсынылған мөлшердің 50%-ын ғана құрауы тиіс.

Бақылау сұрақтары:

1. Психиатрияда фармакогенетика не үшін қолданылады?
2. Антидепрессанттардың тиімділігіне әсер ететін негізгі гендер қандай?
3. CYP2D6 poor metabolizer фенотипінің клиникалық маңызы неде?
4. Антипсихотиктердің метаболизміне CYP1A2 қалай әсер етеді?
5. Серотонин рецепторлары гендерінің (HTR2A, HTR2C) рөлі қандай?
6. Персонализирленген психиатриялық терапияның негізгі принциптерін атаңыз.
7. Генетикалық тестілеу дәрі таңдауға қалай әсер етеді?

Қолданылатын әдебиеттер:

1. Әбілов Ш. А., Рысқалиева С. Ж. Медициналық генетика. – Алматы: Эверо, 2020.
2. Нұрғалиева Г. С. Клиникалық фармакология. – Алматы, 2018.
3. Воробьев А. А. Фармакогенетика және персонализирленген медицина. – М., 2017.
4. Hicks J.K., Bishop J.R., Sangkuhl K. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and antidepressant dosing. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2015.
5. Stingl J.C., Viviani R. Pharmacogenomics of antidepressant and antipsychotic treatment. Frontiers in Pharmacology, 2016.
6. Pardiñas A.F. et al. Pharmacogenetics in psychiatry: current progress and future perspectives. British Journal of Psychiatry, 2020