

Поліморфізм генів, що впливає на дію анальгетиків та протисудомних засобів

Карбамазепін є одним з найбільш поширених протисудомних препаратів, який може використовуватись для лікування фокальної (парціальної) епілепсії. Також може використовуватись для лікування невралгії, біполярних розладів. За своєю будовою карбамазепін є близьким до ТЦА, зокрема іміпраміну, водночас він не впливає на транспорт норадреналіну і серотоніну. Механізм дії карбамазепіну полягає в блокаді Na^+ -каналів. Карбамазепін має значну здатність індукувати багатьох препаратів, в тому числі і власний метаболізм, і багатьох протисудомних препаратів (фенітоїну, клоназепаму, вальпроєвої кислоти). Наприклад, початковий період напіввиведення карбамазепіну становить 36 год. з поступовим прискоренням до 8-12 год під час тривалої терапії. Тому рекомендується корекція дози карбамазепіну після кількох тижнів застосування. Метаболізм карбамазепіну в печінці забезпечується в першу чергу CYP3A4. З іншого боку, вальпроєва кислота може збільшувати концентрацію карбамазепіну в крові; фенітоїн і фенобарбітал – знижувати концентрацію карбамазепіну.

Серед побічних ефектів характерним є неврологічні порушення, лейкопенія. При призначенні карбамазепіну може виникати синдром Стивенса-Джонсона (SJS) і токсичний епідермальний некроліз (TEN), особливо за умов наявності алелю *HLA-B*1502*. Згідно рекомендацій FDA фармакогенетичний скринінг рекомендується проводити для хворих з високим ризиком ураження (хворі, вихідці з Азії) щодо наявності алелю *HLA-B*1502* до початку лікування. Також відзначається певний зв'язок між наявністю алелю *HLA-A*3101* і ризиком виникненням гіперчутливості до карбамазепіну.

Фенітоїн (дифенін) є одним з перших неседативних протиепілептичних засобів, впроваджений ще в 1938 р. Він використовується для лікування фокальних і генералізованих тоніко-клонічних судом, а також status epilepticus. Як і карбамазепін, дифенін є блокатором Na^+ каналів. Фенітоїн у значній мірі (близько 90%) зв'язується з альбумінами плазми крові, тому багато факторів – гіпербілірубінемія, гіпоальбумінемія тощо значно збільшується концентрація вільної фракції фенітоїну та його токсичність. Фенітоїн метаболізується CYP2C9 і CYP2C19. Швидкість елімінації фенітоїну залежить від дози препарату – при низькій концентрації препарат характеризується метаболізмом першого порядку, але при збільшенні дози – нульової кінетики (кінетика насичення).

Фенітоїн, як і карбамазепін і фенобарбітал є потужним індуктором ферментів печінки, що прискорює метаболізм багатьох препаратів.

Серед побічних ефектів фенітоїну важливе місце посідають неврологічні порушення, гіперплазія ясен, гірсутизм; при тривалому використанні – огрубіння рис обличчя і периферична нейропатія.

Як вже вказувалось, фенітоїн метаболізується за участю ферменту CYP2C9. За наявності генотипу повільних або помірних метаболізаторів згідно генотипу CYP2C9 може спостерігатись значне зростання концентрації фенітоїну і посилення побічних ефектів (нейротоксичності). Тому FDA індивідуальний підбір дози відповідно до генотипу хворого. У хворих за наявності алелю CYP2C9*3 збільшується ризик виникнення ускладнень з боку шкіри і виникає питання щодо заміни фенітоїну на інший препарат. Також у пацієнтів з наявним алелем HLA-B*15:02 ймовірно зростання ризику виникнення синдрому Стивенса-Джонса та токсичного епідермального некролізу, тому у такому випадку бажано замінити фенітоїн на інший препарат, наприклад карбамазепін. Консорціум з імплементації клінічної фармакогенетики запропонував наступний алгоритм дії (CPIC).

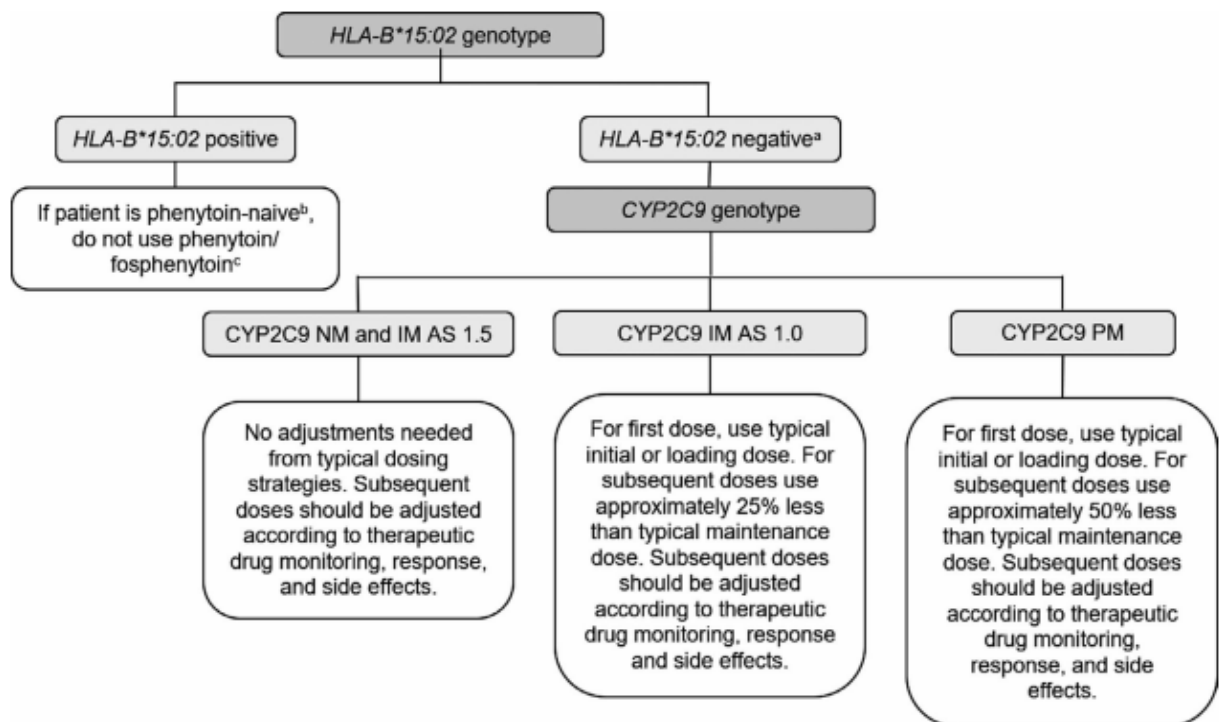


Рис. 1 Алгоритм дії при визначенні генотипу CYP2C9 і HLA-B*15:02 (згідно рекомендацій (CPIC))

Наркотичні анальгетики. Для значної кількості наркотичних анальгетиків основним шляхом деградації похідних фенілпіперидину (фентаніл, меперидин тощо). Фентаніл активно метаболізується в печінці за участю ферменту CYP3A4 шляхом N-деалкілування.

Кодеїн і близькі до нього препарати піддаються метаболізму в печінці за участю ферменту CYP2D6, що призводить до утворення метаболітів більшої активності. Наприклад, кодеїн деметилується з утворенням морфіну, який потім піддається кон'югації; гідрокодон метаболізується до гідроморфону і подібно морфіну у подальшому проходить кон'югацію з глюкороновною кислотою. Генетичний поліморфізм *CYP2D6* пов'язан з відмінностями анальгетичної і небажаної дії між пацієнтами під час застосування кодеїну і трамадолу. Перетворення кодеїну в морфін має велике значення, оскільки кодеїн має відносно низький афінітет до опіоїдних рецепторів. Тому, у «повільних метаболізаторів» під час застосування кодеїну і трамадолу може спостерігатись значне послаблення анальгетичної дії. Навпаки, у «ультрашвидких метаболізаторів» може спостерігатись значне збільшення концентрації активного метаболіту і посилення токсичності кодеїну, що може призвести до пригнічення дихання і смерті. У зв'язку з цим, кодеїн і трамадол не використовується у дітей до 12 років в США. Метадон метаболізується кількома CYP450 шляхами, головним чином CYP2B6. Хоча генетичне тестування CYP450 не є поширеним, однак поступово тестування стає дешевшим і доступнішим.

Нестероїдні протизапальні засоби (целекоксиб, мелоксиками, піроксиками, ібупрофен та ін.) метаболізуються за участю *CYP2C9*. У носіїв генотипу «повільних метаболізаторів» або за наявності *3 алелі спостерігається зростанням концентрації препаратів в крові. Тому для піроксикаму, мелоксикаму і целекоксибу рекомендується знизити дозу у «повільних метаболізаторів» (до 50% - у целекоксибу). Також розглядається питання заміни целекоксибу у «повільних метаболізаторів» під час лікування ювенільного ревматоїдного артрити.

Відомий транквілізатор і протисудомний засіб **діазепам** метаболізується за участю ферменту *CYP2C19*; у носіїв генотипу «повільних метаболізаторів» може збільшуватись концентрація діючої речовини в крові. Похідне тетрагідроканабінолу **дронабінол** метаболізується за участю ферменту *CYP2C9*; у носіїв генотипу «повільних» або «помірних метаболізаторів» може збільшуватись концентрація діючої речовини в крові. Протиблювотний засіб **метоклопрамід** метаболізується за участю ферменту *CYP2D6*; у носіїв генотипу «повільних метаболізаторів» може збільшуватись концентрація діючої речовини в крові, а також збільшується її токсичність. В такому випадку пропонується

зменшити дозу препарату. Інгібітори протонної помпи (**омепразол, пантопразол, рабепразол**) метаболізуються в печінці за участю ферменту *CYP2C19*. У носіїв генотипу «повільних» та «помірних метаболізаторів» спостерігається зростання концентрації лікарських речовин в крові. У дітей з генотипом «повільних метаболізаторів» рекомендується знизити дозу пантопразолу.

Поліморфізм генів, що впливає на дію протимікробних та протипухлинних препаратів

Поліморфізм генів другої фази біотрансформації – кон'югації, наприклад **N-ацетилтрансферази** визначає активність відповідних реакцій в печінці. Ариламін-N-ацетилтрансферази (NATs) є унікальною групою ферментів, що відіграють важливу роль у детоксикації лікарських засобів (ізоніазид, сульфаніламід, тощо) і активації канцерогенів. У людини присутні два ізоферменти (NAT1 і NAT2), що кодуються поліморфними генами. Значні варіації щодо ацетилювання ліків пов'язані з поліморфізмом гена *NAT2*. Фермент NAT2 синтезується, головним чином, в печінці, але визначається в незначних кількостях в інших тканинах: в шкірі, легенях, нирках. Поліморфізм гена *NAT2* визначає швидкий, помірний і повільний типи ацетилювання. З одного боку, генотип повільного *NAT2* ацетилятора може бути важливою детермінантою розвитку та клінічного перебігу низки захворювань (цукрового діабету, раку сечового міхура тощо). З іншого боку, поліморфізм *NAT2* має значення для швидкості інактивації і відповідно концентрації різних лікарських препаратів, включаючи ізоніазид, ко-тримоксазол, новокаїнамід тощо.

Ще наприкінці 1960-х років було встановлено, що концентрація ізоніазиду в крові після введення однакової дози у великій мірі залежить від швидкості його ацетилювання в печінці, в залежності від якої хворих розділяли на «швидких», «помірних» і «повільних ацетиляторів». Для визначення фенотипу хворому вводили стандартну дозу сульфаніламідного препарату і визначали кількість ацетилюваного похідного сульфаніламід у сечі через певний проміжок часу. На сьогодні довідник лікарських засобів України «Компендіум» інформує, що пацієнтів поділяють на «повільних» і «швидких» інактиваторів (ацетиляторів) за кількістю виділеного із сечею активного ізоніазиду відносно прийнятої дози. До першої категорії відносять пацієнтів, у яких із сечею виділяється до 10% ізоніазиду на добу, до другої — понад 10% на добу. При цьому, при цьому період напіввиведення ізоніазиду в плазмі крові при швидкому ацетилюванні складає 0,5–1,6 год., при повільному - 2–4 год (<https://compendium.com.ua/dec/268200/76958/>).

На початку 2000-х років добова доза ізоніазиду становила 5-15 мг/кг ваги на добу (600-900 мг в середньому), що дозволяло ігнорувати генотип ацетилювання, оскільки така доза забезпечувала досягнення терапевтичної концентрації ізоніазиду незалежно від генотипу *NAT2*. Але після запровадження в 2006 р. DOTS-стратегії лікування дозу ізоніазиду скоротили до 4-6 мг/кг на добу (300-400 мг в середньому). Динаміка концентрації ізоніазиду протягом доби свідчить про істотні відмінності у досягненні терапевтичної концентрації ізоніазиду згідно генотипу *NAT2*, що свідчить про важливість поліморфізму

NAT2 для збереження терапевтичної концентрації ізоніазиду в крові під час лікування ТБ. Наприклад, у «швидких ацетиляторів» концентрація ізоніазиду зберігається вище рекомендованої мінімальної терапевтичної концентрації до 13 год після введення препарату, у «повільних ацетиляторів» – до 18 год після введення стандартної дози. Дослідження, проведені в Одеській області в 2014 році показали, що «швидкі ацетилятори» згідно генотипу *NAT-2*5, *6* становлять 46% населення, серед хворих на туберкульоз – 38%.

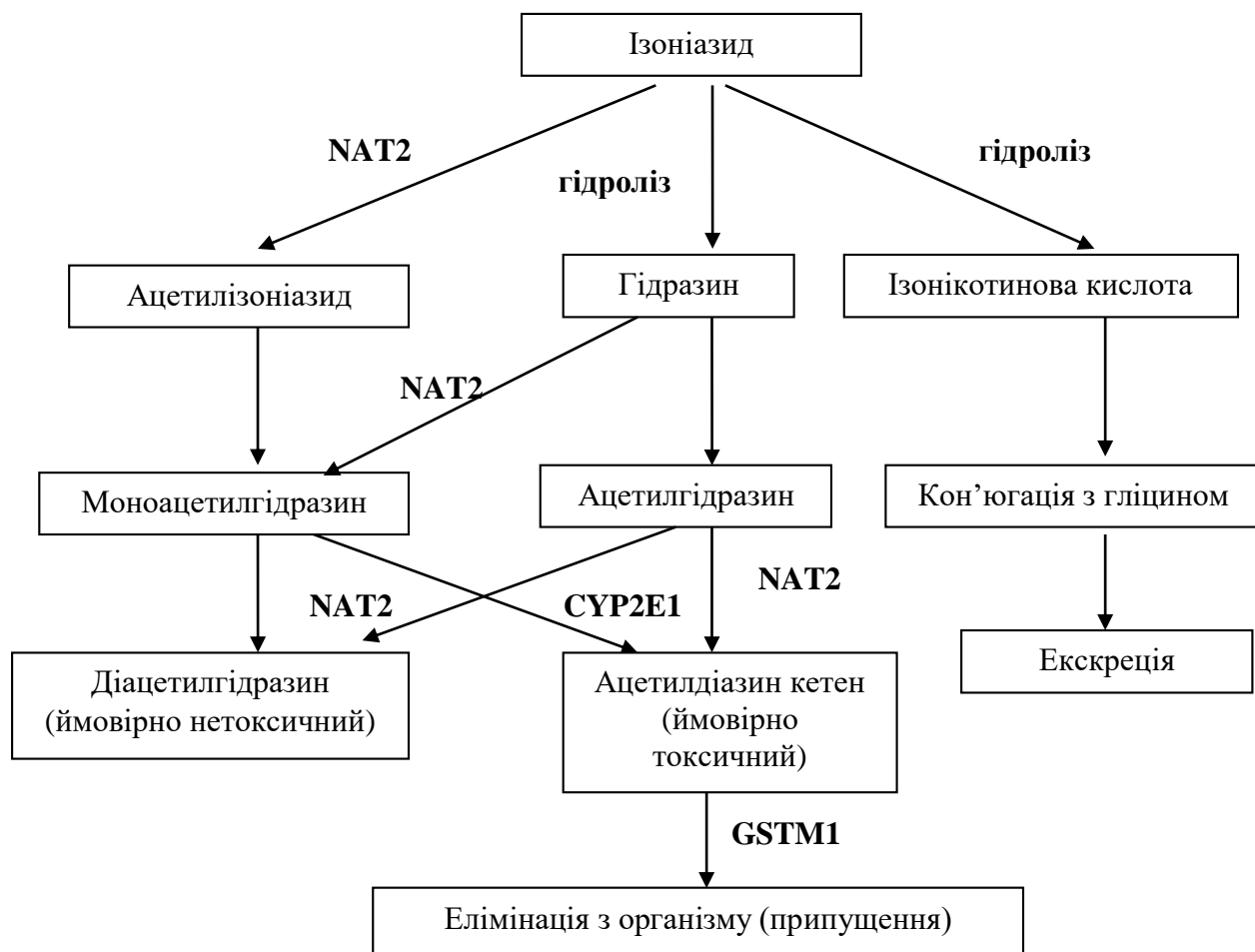


Рис. 1. Гіпотетичний метаболічний цикл ізоніазиду (згідно Geetha Ramachandran, Soumya Swaminathan, 2012).

Водночас у «повільних» ацетиляторів спостерігається збільшення ризику розвитку гепатотоксичності (зростання вмісту білірубину, активності маркерів цитоліз – аланінамінотрансферази і аспартатамінотрансферази, тощо). Для розуміння залежності токсичності ізоніазиду в залежності від генотипу/фенотипу ацетилювання необхідно звернутись до схема біотрансформації ізоніазиду (рис. 1).

Цитохром P-450E1 (ген *CYP2E1*) приймає участь в ушкодженні клітин шляхом утворення реактивних продуктів окиснення і бере участь у метаболізмі ацетону, бензолу,

бензопірену, тетрахлористого вуглецю та інших сполук. В результаті утворюються перекис водню і вільнорадикальні пероксид і гідроксил, що викликає пошкодження органів і, перш за все, печінки. Зміна кількості або активності ферменту призводить до зміни ризику пошкодження організму. Фермент бере участь також у виведенні з організму N-нітрозамінів тютюнового диму – канцерогенів, які також викликають рак грудей.

Ізоніазид і його метаболіти можуть збільшувати активність CYP2E1 у «швидких метаболізаторів». З іншого боку, у хворих з генотипом «помірних» і «повільних» метаболізаторів ізоніазид може пригнічувати активність CYP2E1. Згідно рис. 1 CYP2E1 приймає участь в утворенні токсичного метаболіту ізоніазиду, а також ймовірно інших гепатотоксинів. Тому наявність генотипу *CYP2E1*DD* («швидкі метаболізатори») асоціюється у хворих на туберкульоз з більш високим ризиком розвитком гепатотоксичності, ніж при наявності варіантних генотипів - **CD* («помірних метаболізаторів»), **CC* («повільних метаболізаторів»). Дослідження, проведені в Одеській області в 2014 році показали, що «швидкі метаболізатори» згідно генотипу *CYP2E1* становлять 82% населення, серед хворих на туберкульоз – 89%.

Глутатіон-S-трансферази (GST) є групою ферментів, що приймають участь в детоксикації канцерогенів, токсичних речовин та лікарських засобів. Глутатіон-S-трансферази забезпечує кон'югацію глутатіону з субстратом. Це сприяє виведенню ксенобіотику з організму. Загалом ферменти GST кодуються щонайменше п'ятьма різними ділянками ДНК, з числа яких *GSTM1* і *GSTT1* по'язані з гепатотоксичністю. Дослідження, проведені в Одеській області в 2014 році показали, що «швидкі метаболізатори» згідно генотипу *GSTM1* і *GSTT1* становлять 50% і 81% населення відповідно (Остапчук К.В. та ін., 2015). Ферменти GST відіграють важливу роль у метаболізмі ізоніазиду. Глутатіон зв'язує вільні радикали внутрішньоклітинно шляхом кон'югації з токсичними метаболітами ізоніазиду. Зниження активності GST за умов генотипу *del GSTM1*, *del GSTT1* («повільні метаболізатори») може збільшувати ризик ураження печінки, в тому числі розвитку хронічного гепатиту С. Встановлено негативний вплив генотипу *del GSTM1*, *del GSTT1* («повільні метаболізатори») у хворих на туберкульоз на процеси детоксикації і накопичення метаболітів в організмі, що спричиняє розвиток токсичних і алергічних реакцій. У хворих на легеневий туберкульоз генотипи *del GSTM1*, *del GSTT1* («повільні метаболізатори») асоціюються з розладами екскреторної функції нирок під впливом протитуберкульозних препаратів. У 100% хворих з делецією гена *GSTT1* порушення екскреторної функції нирок фіксується на догоспітальному етапі лікування (Бажора Ю.І. та ін., 2011).

Магнію супероксид дисмутаза. Відомо, що продукти перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) мають гепатотоксичну дію. Фермент магнію супероксид дисмутаза знижує в мітохондріях рівень продуктів ПОЛ. Поява мутаної алелі С гена магнію супероксид дисмутаза (*SOD*) відрізняються вищим ризиком гепатотоксичності застосування протитуберкульозних засобів. Ймовірно це пов'язано з появою амінокислоти валіну, який збільшує утворення токсичного перекисного водню, що в свою чергу призводить до гепатотоксичності.

Рифампіцин, який є важливим протитуберкульозним препаратом першого ряду, є субстратом **пептидів, що транспортують органічний аніон** (organic anion transporter peptides, OATP) та Р-глікопротеїну. Транспортні пептиди органічного аніону відіграють важливу роль у транспорті та розміщенні лікарських речовин в організмі людини. Відомо, що генотип пептидів, що транспортують органічний аніон, *SLCO1B1 463CA* характеризується нищим вмістом рифампіцину в крові, ніж при генотипі *SLCO1B1 463CC*. Пацієнти з генотипом помірної і повільної активності *SLCO1B1 rs4149032* відрізняються зниженою біодоступністю рифампіцину на 20% і 28% відносно індивідів з генотипом високої активності. Тому за наявності генотипу помірної і повільної активності *SLCO1B1* необхідно збільшити дозу рифампіцину.

Сульфаніламідні препарати (**ко-тримоксазол, сульфасалазин**) метаболізуються в печінці за участю ферменту (*NAT2*). У носіїв генотипу «повільних метаболізаторів» ймовірно зростання концентрації препаратів і відповідно збільшення їх токсичності.

Антиретровірусний препарат – **абакавір** – при наявності алелю *HLA-B*57:01* збільшується ризик виникнення алергічних реакцій, тому в такому випадку абакавір не слід використовувати. Введення іншого антиретровірусного препарату – ефавірензу у «повільних метаболізаторів» супроводжується підвищенням концентрації в крові і зростанням ризику побічних ефектів (подовження QT інтервалу).

Фермент **тіопурин S-метилтрансфераза (ТРМТ)** каталізує реакцію S-метилування. Це основний шлях метаболізму ефективність цитостатиків (меркаптопурину, азатіопурину і тіогуаніну). Хоча низька ефективність ТРМТ успадковується по аутосомно-рецесивному типу, підвищена чутливість до тіопуринам відзначається не тільки у гомозигот («повільні метаболізатори», але і у гетерозигот («помірні метаболізатори»). Відомо 8 різних алелів, що кодують фермент з низькою активністю, що призводить до порушення метаболізму протипухлинних засобів. За наявності таких алелів необхідно знизити стандартну дозу цитостатика в 2-4 рази, оскільки

значно зростає токсичність (імуносупресія). Поширеність гомозигот за всіма алельними варіантами гену *TPMT* серед мешканців Європи і Африки складає 4-5%. Безпечні дози меркаптопурину для пацієнтів гомозигот за мутантним алелем в 10-15 раз нижче середньотерапевтичних доз, серед гетерозигот – в 2-4 рази. Для забезпечення безпеки хіміотерапії меркаптопурином (гострий лімфобластний лейкоз, лімфоми) необхідно проводити фенотипування (активність *TPMT* в еритроцитах) або генотипування щодо мутантних варіантів гену *TPMT*. В клініках Європи і США одна з цих процедур типування є обов'язковим перед початком лікування. Згідно рекомендацій FDA при наявності генотипу «повільних метаболізаторів» (*TPMT* і/або *NUDT15* ген) необхідно замінити азатіоприн іншим препаратом; при наявності «помірних метаболізаторів» необхідно знизити дозу препарату. При використанні **меркаптопурину** або **тіогуаніну** і наявності генотипу «повільних метаболізаторів» (*TPMT* і/або *NUDT15* ген) необхідно знизити дозу препарату, оскільки хворі можуть перенести лише 10% від звичайної дози або менше; у «помірних метаболізаторів» - необхідно значно знизити дозу відповідно до переносимості.

Дигідропіримідин дегідрогеназа (ДПДГ, DPYD). Фізіологічна функція ферменту ДПДГ – відновлення урацилу і тимідину. Крім того, ДПДГ є основним ферментом, який метаболізує фторурацил. Фторурацил широко застосовується у складі комбінованої хіміотерапії раку молочної залози, яєчників, стравохода, шлунка, толстої і прямої кишки, печінки, шийки матки, сечового міхура, передміхурової залози, пухлин голови, шії, слинних залоз, наднирників, підшлункової залози. З середини 80-х років з'явилися повідомлення про важкі ускладнення, які виникають при застосуванні фторурацилу при низькій активності ДПДГ. Низька активність ДПДГ успадковується за аутосомно-рецесивному типу (тобто, і у «повільних», і у «помірних метаболізаторів»). У пацієнтів з низькою активністю ДПДГ відзначається довший період напіввиведення фторурацила - до 160 хв, при нормі - 8-22 хв. Існує чітка закономірність: чим нижча активність ДПДГ, тим важчі побічні ефекти (нейротоксичність, кардіотоксичність) фторурацилу і навіть фатальні наслідки. Генетичні дослідження дозволили виявити низку мутацій гену *DPYD*, який кодує даний білок, що відповідають за знижену активність цього ферменту і за підвищену чутливість до фторурацилу. Тому на сьогодні рекомендується впровадити генотипування *DPYD* в генетичну практику і при виявленні генотипу «помірних/повільних метаболізаторів» ймовірно краще замінити препарат на інший.

УДФ-глюкуронілтрансфераза (UGT). Глюкуронірування є найбільш важливою реакцією II фази метаболізму ліків. До лікарських засобів приєднується УДФ за рахунок каталізу до допомогою ферментів УДФ-глюкуронілтрансфераз, що включають дві родини і понад 20 ізоферментів. Вони каталізують велику кількість ліків (морфін, хлорамфенікол,

парацетамол тощо), їх метаболітів, гормонів, канцерогенів. Фізіологічною функцією UGT є глюкуронірування ендогенних сполук (наприклад, білірубину). Глюкуронірування зазнають лікарські засоби з наступних груп: феноли (пропофол, парацетамол); алкоголі (хлорамфенікол, кодеїн, оксазепам); аліфатичні аміни (ламотриджин, амітриптилін); карбонові кислоти (фенілбутазон тощо); карбоксильні кислоти (напроксен, кетопрофен). Спадкове порушення глюкуронірування білірубину спостерігається при синдромі Жильбера. Мутації в гені *UGT1* призводять до синтезу UGT з активністю на 25-30% меншій порівняно з нормою, тому у хворих з синдромом Жильбера спостерігається зниження кліренсу толбутаміду, парацетамолу, рифампіцину. Інші генетичні поліморфізми генів, що кодують різні ізоформи UGT, впливають на фармакокінетику і фармакодинаміку лоразепаму, морфіну, карведилолу та інших засобів. Дослідження поліморфізму гену *UGT1A1* дозволено в США для корекції терапії іринотеканом.

При введенні протипухлинного препарату **іринотекана** у хворих з генотипом *UGT1A1*28/*28* («повільні метаболізатори») спостерігається збільшення концентрації активних метаболітів в крові і зростання ризику побічних ефектів в наслідок глибокої нейтропенії. В такому випадку розглядається питання про зменшення початкової дози з наступним поступовим збільшенням згідно індивідуальної переносимості.

Введення імуносупресанту такролімусу у «помірних» і «швидких метаболізаторів» згідно генотипу *CYP3A5* призводить до зниження концентрації препарату в крові та зниження ефективності препарату. Тому рекомендується вимірювання концентрації в крові і відповідна корекція дози препарату.

Протипухлинний і антиестрогенний препарат тамоксифен метаболізується за участю ферменту *CYP2D6*. При наявності генотипу «помірних» або «повільних метаболізаторів» спостерігається зниження коцентрації активного метаболіту в крові, однак клінічне значення цього явища залишається незрозумілим.

Побічні реакції, що залежать від генетичного поліморфізму

На сьогодні вдалося описати низку спадкових дефектів метаболізму, які ведуть до медикаментозних ідіосинкразій (аномальний реакцій на препарат, що є генетично обумовленими). Мова йде про вроджену недостатність певних ферментів: глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, бутирилхолінестерази, каталази тощо.

Генетичний поліморфізм глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФД). Причиною змін фармакодинаміки лікарських засобів можуть бути мутації генів ферментів, що відповідають за захист від окислення сульфгідрильних груп білків клітинних мембран під дією деяких лікарських засобів, зокрема глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФД). При цьому у носіїв подібних мутацій у зв'язку з дефіцитом Г-6-ФД виникає гемоліз еритроцитів при застосуванні низки лікарських засобів, зокрема похідні сульфаніламідів, нітрофуранів. За певних умов гемоліз еритроцитів може виникати і при призначенні аспірину, хлорохіну, унітіолу тощо. Г-6-ФД приймає у перетворенні окисленого глутатіону у відновлену форму. Відновлений глутатіон є активний антиоксидантом, який захищає білки клітинних мембран від окислення. Поширеність недостатності Г-6-ФД становить 1-15%; серед мешканців Європи зустрічається вкрай рідко.

Бутирилхолінестераза. Фізіологічна функція бутирилхолінестерази – гідроліз ацетилхоліну. Крім того, бутирилхолінестераза каталізує реакцію гідролізу деполаризуючого міорелаксанту сукцинілхоліну (дитилін, суксаметоній). Сукцинілхолін широко застосовуються в анестезіології. З початку 50-х років з'явилися повідомлення про підвищену чутливість до сукцинілхоліну, яка обумовлена зниженою активністю бутирилхолінестерази і супроводжувалась тривалою зупинкою дихання (апноє) – дві і більше години замість 5 хв. Генетичні дослідження виявили низку мутацій гену бутирилхолінестерази (*BCHE*). Підвищена чутливість до сукцинілхоліну спостерігається тільки у гомозигот («повільних метаболізаторів»). Поширеність гомозигот серед європейських країн становить 1:3000; частота гетерозигот и гомозигот разом - 1:2500.

Фенотипування бутирилхолінестерази для визначення її зниженої активності реалізується за допомогою, так званого дибуканінового тесту, що засновано на пригніченні активності бутирилхолінестерази дибуканіном в стандартних умовах. Результат тесту представляється у вигляді «дибуканінового числа», яке є ступенем пригнічення ферменту, виражене у відсотках: у гомозигот з нормальною активністю бутирилхолінестерази дибуканінове число дорівнює 80%; у «помірних метаболізаторів» – 60%, у «повільних метаболізаторів» - 20%. Впровадження генотипування бутирилхолінестерази в клінічну практику дозволить більш точно виявляти осіб з підвищеною чутливістю і забезпечить

високу безпеку застосування сукцинілхоліну. FDA рекомендує уникати використання сукцинілхоліну у «повільних метаболізаторів» або ввести спочатку тестову дозу для оцінки чутливості до сукцинілхоліну.

Аналогічна закономірність показана для іншого міорелаксанта **мівакуріума**. У «помірних» і «повільних метаболізаторів» (*BCHE*) спостерігається вища концентрація мівакуріума і вищий ризик побічних ефектів (тривала нейромязова блокада), тому мівакуріум не слід використовувати у «повільних метаболізаторів».

Антагоніти мівакуріума – антихолінестеразні засоби такі, як галантамін і донепезил – метаболізуються в печінці ферментом *CYP2D6*. Наявність генотипу «повільних метаболізаторів» і «надшвидких метаболізаторів» (*CYP2D6*) може супроводжуватись зміною концентрації препарату в крові і потребувати індивідуального підбору дози.

Порфірія – порушення, що пов'язане з порушенням синтезу порфірину, який є складовою частиною гему гемоглобіну. Це порушення пов'язане з надлишковим вмістом у клітинах печінки такого ферменту, як синтетаза амінолевуленової кислоти. Захворювання проявляється приступами кишкової коліки, поліневритами, паралічами м'язів, психічними розладами, епілептичними нападами та ін. Загострення захворювання провокується *барбітуратами*, а також *сульфаніламідними препаратами*, *естрогенами* (у тому числі тими, які містяться у протизапальних засобах), *блокаторами кальцієвих каналів*, *диклофенаком*, *АПФ інгібіторами*, *трициклічними антидепресантами* та деякими *транквілізаторами*. Ці препарати підсилюють утворення α -амінолевуленової кислоти. Імовірність застосування барбітуратів та транквілізаторів у випадку хворих порфіріями досить висока, тому що у цих людей досить часто спостерігаються психічні розлади та епілептичні напади.

DRUGS USED FOR FOCAL (PARTIAL ONSET) SEIZURES

Carbamazepine is a prototype of the antiseizure drugs primarily used in the treatment of focal onset seizures. In addition to being effective in the treatment of focal seizures, carbamazepine is indicated for the treatment of tonic-clonic (grand mal) seizures. This indication derives from studies in patients whose focal onset seizures progressed to bilateral tonic-clonic seizures (previously called “secondarily generalized tonic-clonic seizures”). Drugs like carbamazepine exacerbate certain seizure types in idiopathic generalized epilepsies, including myoclonic and absence seizures, and are generally avoided in patients with such a diagnosis. There is evidence from anecdotal reports and small studies indicating that carbamazepine, phenytoin, and lacosamide may be effective and safe in the treatment of generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsies. The most popular drugs for the treatment of focal seizures are carbamazepine, lamotrigine, phenytoin, and lacosamide; levetiracetam is also commonly used.

Phenobarbital is useful if cost is an issue. Vigabatrin and felbamate are third-line drugs because of risk of toxicity.

Carbamazepine is one of the most widely used antiseizure drugs despite its limited range of activity as a treatment for focal (partial onset) and focal-to-bilateral tonic-clonic seizures. It was initially marketed for the treatment of trigeminal neuralgia, for which it is highly effective; it is usually the drug of first choice for this condition. In addition, carbamazepine is a mood stabilizer used to treat bipolar disorder. The structure of carbamazepine is similar to that of tricyclic antidepressants such as imipramine, but unlike the tricyclic antidepressants, carbamazepine does not inhibit monoamine (serotonin and norepinephrine) transporters with high affinity; therefore, carbamazepine is not used as an antidepressant despite its ability to treat bipolar disorder.

Carbamazepine is a prototypical sodium channel-blocking antiseizure drug that is thought to protect against seizures by interacting with the voltage-gated sodium channels (Nav1) responsible for the rising phase of neuronal action potentials (see Chapters 14 and 21). In the normal state, when neurons are depolarized to action potential threshold, the sodium channel protein senses the depolarization and, within a few hundred microseconds, undergoes a conformational change (gating) that converts the channel from its closed (resting) nonconducting state to the open conducting state that permits sodium flux (Figure 24–2). Then, within less than a millisecond, the channel enters the inactivated state, terminating the flow of sodium ions. The channel must then be repolarized before it can be activated again by a subsequent depolarization. Brain sodium channels can rapidly cycle through the resting, open, and inactivated states, allowing neurons to fire high-frequency trains of action potentials.

Carbamazepine and other sodium channel-blocking antiseizure drugs such as phenytoin and lamotrigine bind preferentially to the channel when it is in the inactivated state, causing it to be stabilized in this state. During high-frequency firing, sodium channels cycle rapidly through the inactivated state, allowing the block to accumulate. This leads to a characteristic use-dependent blocking action in which high-frequency trains of action potentials are more effectively inhibited than are either individual action potentials or the firing at low frequencies (see Chapter 14, Figures 14–9 and 14–10). In addition, sodium channel-blocking antiseizure drugs exhibit a voltage dependence to their blocking action because a greater fraction of sodium channels exist in the inactivated state at depolarized potentials. Thus, action potentials, which are superimposed on a depolarized plateau potential as characteristically occurs with seizures, are effectively inhibited. The use dependence and voltage dependence of the blocking action of drugs like carbamazepine provide the ability to preferentially inhibit action potentials during seizure discharges and to less effectively interfere with ordinary ongoing action potential firing (Figure 24–3). Such action is thought to allow such drugs to prevent the occurrence of seizures without causing unacceptable neurologic impairment. It is noteworthy that sodium channel-blocking antiseizure agents act mainly on action potential firing; the drugs do not directly alter excitatory or inhibitory synaptic responses. However, the effect on action potentials translates into reduced transmitter output at synapses.

Clinical Uses

Carbamazepine is effective for the treatment of focal and focal-to-bilateral tonic-clonic seizures. As noted earlier, there is anecdotal evidence that carbamazepine may be effective in the treatment of generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsies but must be used with caution as it can exacerbate absence and myoclonic seizures. Carbamazepine is also effective for the treatment of trigeminal and glossopharyngeal neuralgia, and mania in bipolar disorder.

Pharmacokinetics

Carbamazepine has nearly 100% oral bioavailability, but the rate of absorption varies widely among patients. Peak levels are usually achieved 6–8 hours after administration. Slowing absorption by giving the drug after meals causes a reduction in peak levels and helps the patient tolerate larger total daily doses. Extended-release formulations may also decrease the incidence of adverse effects. Distribution is slow, and the volume of distribution is approximately 1 L/kg. Plasma protein binding is approximately 70%. Carbamazepine has a very low systemic clearance of approximately 1 L/kg/d at the start of therapy. The drug has a notable ability to induce its own metabolism, often causing serum concentrations to fall after a few weeks of treatment. Typically, the half-life of 36 hours observed in subjects after an initial single dose decreases to as little as 8–12 hours in subjects receiving continuous therapy. Considerable dosage adjustments are thus to be expected during the first weeks of therapy. Carbamazepine is metabolized in the liver, and only about 5% of the drug is excreted unchanged. The major route of metabolism is conversion to carbamazepine-10,11-epoxide, which has been shown to have antiseizure activity. This reaction is primarily catalyzed by CYP3A4, although CYP2C8 also plays a role and CYP3A5 may be involved. The contribution of this and other metabolites to the clinical activity of carbamazepine is unknown.

Dosage Recommendations & Therapeutic Levels

Carbamazepine is available in oral forms (tablets and suspensions), and an intravenous formulation is available for temporary replacement of oral therapy. The drug is effective in children, in whom a dosage of 15–25 mg/kg/d is appropriate. In adults, the typical daily maintenance dose is 800–1200 mg/d, and the maximum recommended dose is 1600 mg/d, but rarely patients have required doses up to 2400 mg/d. Higher dosage is achieved by giving multiple divided doses daily. Extended-release preparations permit twice-daily dosing for most patients. In patients in whom the blood is drawn just before the morning dose (trough level), therapeutic concentrations are usually 4–8 mcg/mL. Although many patients complain of diplopia at drug levels above 7 mcg/mL, others can tolerate levels above 10 mcg/mL, especially with monotherapy. Drug initiation should be slow, with gradual increases in dose.

Drug Interactions

Carbamazepine stimulates the transcriptional up-regulation of CYP3A4 and CYP2B6. This autoinduction leads not only to a reduction in steady-state carbamazepine concentrations but also to an increased rate of metabolism of concomitant antiseizure drugs including primidone, phenytoin, ethosuximide, valproic acid, and clonazepam. Some antiseizure drugs such as valproic acid may inhibit carbamazepine clearance and increase steady-state carbamazepine blood levels. Other antiseizure drugs, notably phenytoin and phenobarbital, may decrease steady-state concentrations of carbamazepine through enzyme induction. These interactions may require dosing changes. No clinically significant proteinbinding interactions have been reported.

Adverse Effects

Carbamazepine may cause dose-dependent mild gastrointestinal discomfort, dizziness, blurred vision, diplopia, or ataxia; sedation occurs only at high doses, and rarely, weight gain can occur. The diplopia often occurs first and may last less than an hour during a particular time of day. Rearrangement of the divided daily dose can often remedy this complaint. A benign leukopenia occurs in many patients, but there is usually no need for intervention unless neutrophil count falls below 1000/mm³. Rash and hyponatremia are the most common reasons for discontinuation. Stevens-Johnson syndrome is rare, but the risk is significantly higher in patients

with the HLA-B*1502 allele. The variant allele HLA-B*15:02 is strongly associated with greater risk of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) in patients treated with carbamazepine or oxcarbazepine. According to Pharm KGB ? The variant allele HLA-A*31:01 is associated with greater risk of maculopapular exanthema, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, and SJS/TEN in patients treated with carbamazepine. We summarize evidence from the published literature supporting these associations and provide recommendations for carbamazepine and oxcarbazepine use based on HLA genotypes. The FDA-approved label for carbamazepine states screening of patients with ancestry in genetically at-risk populations (patients of Asian descent) for the presence of the HLA-B*1502 allele should be carried out prior to treatment due to a high risk of serious and sometimes fatal dermatologic reactions. It also notes that a moderate association has been found between HLA-A*3101 and the risk of developing hypersensitivity reactions to carbamazepine, though it does not mention testing for this allele.

PHENYTOIN

Phenytoin, first identified to have antiseizure activity in 1938, is the oldest nonsedating drug used in the treatment of epilepsy. It is prescribed for the prevention of focal seizures and generalized tonic-clonic seizures and for the acute treatment of status epilepticus. Phenytoin was identified by testing in laboratory animals in a search for better tolerated barbiturates.

With intravenous administration, there is a risk of the potentially serious “purple glove syndrome” in which a purplish-black discoloration accompanied by edema and pain occurs distal to the site of injection. Fosphenytoin is a water-soluble prodrug of phenytoin that may have a lower incidence of purple glove syndrome. This phosphate ester compound is rapidly converted to phenytoin in the plasma and is used for intravenous administration and treatment of status epilepticus. Fosphenytoin is well absorbed after intramuscular administration, but this route is rarely appropriate for the treatment of status epilepticus.

Mechanism of Action

Phenytoin is a sodium channel-blocking antiseizure drug that acts in a similar fashion to carbamazepine and other agents in the class.

Clinical Uses

Phenytoin is effective in preventing focal onset seizures and also tonic-clonic seizures, whether they are focal-to-bilateral tonic-clonic (secondarily generalized) or occurring in the setting of an idiopathic generalized epilepsy syndrome. Phenytoin may worsen other seizure types in primary generalized epilepsies, including absence epilepsy, juvenile myoclonic epilepsy, and Dravet’s syndrome.

Pharmacokinetics & Drug Interactions

Absorption of phenytoin is highly dependent on the formulation. Particle size and pharmaceutical additives affect both the rate and the extent of absorption. Therefore, while absorption from the gastrointestinal tract is nearly complete in most patients, the time to peak may range from 3 to 12 hours. Phenytoin is extensively (~90%) bound to serum albumin and is prone to displacement in response to a variety of factors (eg, hyperbilirubinemia or drugs such as warfarin or valproic acid), which can lead to toxicity. Also, low plasma albumin (such as in liver disease or nephrotic syndrome) can result in abnormally high free concentrations and toxicity.

Small changes in the bound fraction dramatically affect the amount of free (active) drug. Increased proportions of free drug are also present in the neonate and in the elderly. Some agents such as valproic acid, phenylbutazone, and sulfonamides can compete with phenytoin for binding to plasma proteins.

Valproic acid also inhibits phenytoin metabolism. The combined effect can result in marked increases in free phenytoin. In all of these situations, patients may exhibit signs of toxicity when total drug levels are within the therapeutic range. Because of its high protein binding, phenytoin has a low volume of distribution (0.6–0.7 L/kg in adults).

Phenytoin is metabolized by CYP2C9 and CYP2C19 to inactive metabolites that are excreted in the urine. Only a small proportion of the dose is excreted unchanged. The elimination of phenytoin depends on the dose. At low blood levels, phenytoin metabolism follows first-order kinetics. However, as blood levels rise within the therapeutic range, the maximum capacity of the liver to metabolize the drug is approached (saturation kinetics).

Even small increases in dose may be associated with large changes in phenytoin serum concentrations (Figure 24–4). In such cases, the half-life of the drug increases markedly, steady state is not achieved in routine fashion (since the plasma level continues to rise), and patients quickly develop symptoms of toxicity. The half-life of phenytoin in most patients varies from 12 to 36 hours, with an average of 24 hours in the low to mid therapeutic range. Much longer half-lives are observed at higher concentrations. At low blood levels, 5–7 days are needed to reach steady-state blood levels after every dosage change; at higher levels, it may be 4–6 weeks before blood levels are stable. Phenytoin—like carbamazepine, phenobarbital, and primidone—is a major enzyme-inducing antiseizure drug that stimulates the rate of metabolism of many coadministered antiseizure drugs, including valproic acid, tiagabine, ethosuximide, lamotrigine, topiramate, oxcarbazepine and MHDs, zonisamide, felbamate, many benzodiazepines, and perampanel. Autoinduction of its own metabolism, however, is insignificant.

Therapeutic Levels & Dosing

The therapeutic plasma level of phenytoin for most patients is between 10 and 20 mcg/mL. A loading dose can be given either orally or intravenously, with either fosphenytoin sodium injection (preferred) or phenytoin sodium injection. When oral therapy is started, it is common to begin adults at a dosage of 300 mg/d, regardless of body weight. This may be acceptable in some patients, but it frequently yields steady-state blood levels below 10 µg/mL, which is the minimum therapeutic level for most patients. If seizures continue, higher doses are usually necessary to achieve plasma levels in the upper therapeutic range. Because of the kinetic factors discussed earlier, toxic levels may occur with only small increments in dosage. The phenytoin dosage should be increased in increments of no more than 25–30 mg/d in adults, and ample time should be allowed for the new steady state to be achieved before further increasing the dosage. A common clinical error is to increase the dosage directly from 300 mg/d to 400 mg/d; toxicity frequently occurs at a variable time thereafter. In children, a dosage of 5 mg/kg/d should be followed by readjustment after steady-state plasma levels are obtained.

Two types of oral phenytoin are currently available in the USA, differing in their respective rates of dissolution. The predominant form is the sodium salt in an extended-release pill intended for once- or twice-a-day use. In addition, the free acid is available as an immediate-release suspension and chewable tablets. Although a few patients being given phenytoin on a long-term basis have been proved to have low blood levels from poor absorption or rapid metabolism, the most common cause of low levels is poor compliance. As noted, fosphenytoin sodium is available

for intravenous or intramuscular use and usually replaces intravenous phenytoin sodium, a much less soluble form of the drug.

Toxicity

Early signs of phenytoin administration include nystagmus and loss of smooth extraocular pursuit movements; neither is an indication for decreasing the dose. Diplopia and ataxia are the most common dose-related adverse effects requiring dosage adjustment; sedation usually occurs only at considerably higher levels. Gingival hyperplasia and hirsutism occur to some degree in most patients; the latter can be especially unpleasant in women. Long-term use is associated in some patients with coarsening of facial features and with mild peripheral neuropathy, usually manifested by diminished deep tendon reflexes in the lower extremities. Long-term use may also result in abnormalities of vitamin D metabolism, leading to osteomalacia. Low folate levels and megaloblastic anemia have been reported, but the clinical importance of these observations is unknown.

Idiosyncratic reactions to phenytoin are relatively rare. A skin rash may indicate hypersensitivity of the patient to the drug. Fever may also occur, and in rare cases, the skin lesions may be severe and exfoliative. Lymphadenopathy may rarely occur; this must be distinguished from malignant lymphoma. Hematologic complications are exceedingly rare, although agranulocytosis has been reported in combination with fever and rash.

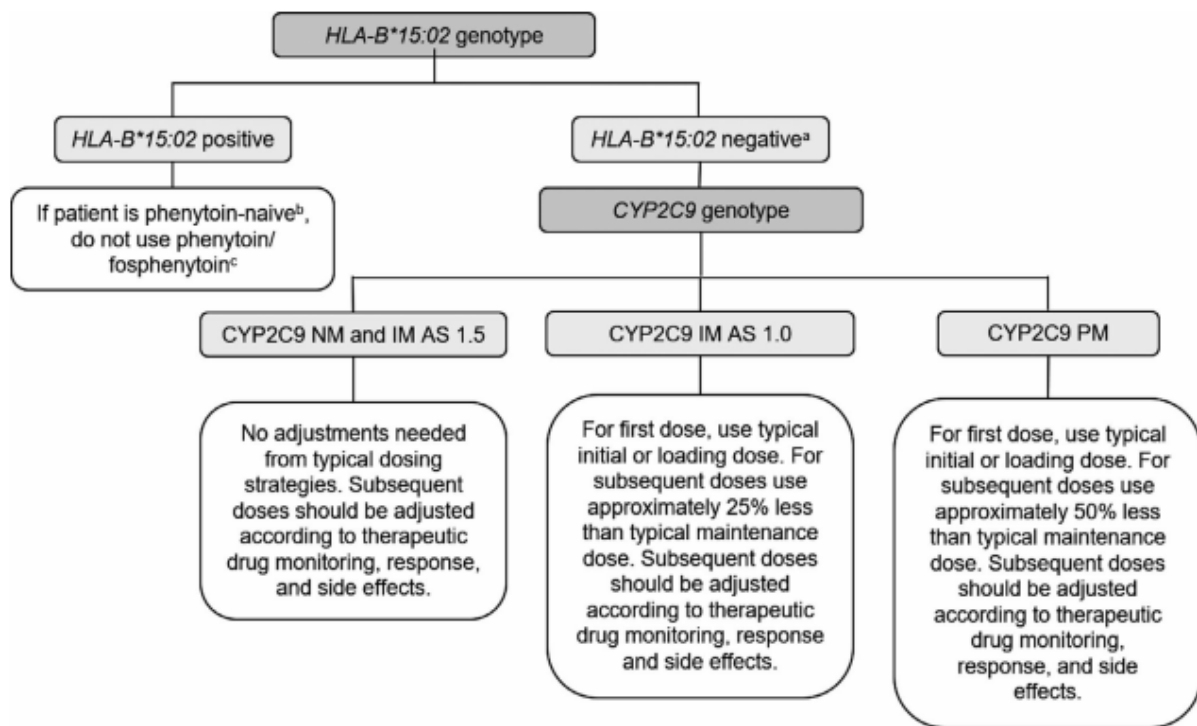
Neuromuscular blockade produced by succinylcholine can be prolonged in patients with an abnormal genetic variant of plasma cholinesterase. The dibucaine number is a measure of the ability of a patient to metabolize succinylcholine and can be used to identify at-risk patients. Under standardized test conditions, dibucaine inhibits the normal enzyme by 80% and the abnormal enzyme by only 20%. Many genetic variants of plasma cholinesterase have been identified, although the dibucaine-related variants are the most important. Given the rarity of these genetic variants, plasma cholinesterase testing is not a routine clinical procedure but may be indicated for patients with a family history of plasma cholinesterase deficiency. Another reasonable strategy is to avoid the use of succinylcholine where practical in patients with a possible family history of plasma cholinesterase deficiency.

Hepatic oxidative metabolism is the primary route of degradation of the phenylpiperidine opioids (fentanyl, meperidine, alfentanil, sufentanil) and eventually leaves only small quantities of the parent compound unchanged for excretion. However, accumulation of a demethylated metabolite of meperidine, normeperidine, may occur in patients with decreased renal function and in those receiving multiple high doses of the drug. In high concentrations, normeperidine may cause seizures. In contrast, no active metabolites of fentanyl have been reported. The P450 isozyme CYP3A4 metabolizes fentanyl by N-dealkylation in the liver. CYP3A4 is also present in the mucosa of the small intestine and contributes to the first-pass metabolism of fentanyl when it is taken orally.

Codeine, oxycodone, and hydrocodone undergo metabolism in the liver by P450 isozyme CYP2D6, resulting in the production of metabolites of greater potency. For example, codeine is demethylated to morphine, which is then conjugated. Hydrocodone is metabolized to hydromorphone and, like morphine, hydromorphone is conjugated, yielding hydromorphone-3-

glucuronide (H3G), which has CNS excitatory properties. Hydromorphone cannot form a 6-glucuronide metabolite. Similarly, oxycodone is metabolized to oxymorphone, which is then conjugated to oxymorphone-3-glucuronide (O3G).

Genetic polymorphism of CYP2D6 has been documented and linked to the variation in analgesic and adverse responses seen among patients. In contrast, the metabolites of oxycodone and hydrocodone may be of minor consequence; the parent compounds are currently believed to be directly responsible for the majority of their analgesic actions. However, oxycodone and its metabolites can accumulate under conditions of renal failure and have been associated with prolonged action and sedation. In the case of codeine, conversion to morphine may be of greater importance because codeine itself has relatively low affinity for opioid receptors. As a result, some patients (so-called poor metabolizers) may experience no significant analgesic effect. In contrast, there have been case reports of an exaggerated response to codeine due to enhanced metabolic conversion to morphine (ie, ultra rapid metabolizers; see Chapters 4, 5) resulting in respiratory depression and death. For this reason, routine use of codeine, especially in pediatric age groups, is now being eliminated in the United States. The synthetic opioid methadone is metabolized through



Pantoprazole - intermediate or poor metabolizers genotype (*CYP2C19*) results in higher systemic concentrations. Consider dosage reduction in children who are poor metabolizers. No dosage adjustment is needed for adult patients who are intermediate or poor metabolizers.

Rabeprazole - poor metabolizers genotype (*CYP2C19*) results in higher systemic concentrations.

