

Фармакогенетика противоэпилептических препаратов (обзор литературы)

Бочанова Е.Н.

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

Резюме. В статье изложены современные представления о генах, полиморфизмы которых могут влиять на фармакологический ответ пациента на приём противоэпилептических препаратов.

Ключевые слова: противоэпилептические препараты, фармакогенетика, гликопротеин Р, цитохром Р450

Pharmacogenetics of antiepileptic drugs (literature review)

Bochanova E.N.

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky of the Health Ministry of Russia,
Krasnoyarsk, Russia

Abstract. The article presents modern concepts of genes, polymorphisms which can influence the pharmacological response of the patient receiving antiepileptic drugs.

Keywords: antiepileptic drugs, pharmacogenetics, P-glycoprotein, cytochrome P450

Автор, ответственный за переписку:

Бочанова Елена Николаевна — доцент, к.м.н. кафедры фармакологии с курсами клинической фармакологии, фармацевтической технологии и последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660012, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел.: +7 (391) 228-36-66; e-mail: bochanova@list.ru

Введение

Известно, что индивидуальный фармакологический ответ зависит от множества факторов, таких как пол, возраст, сопутствующие заболевания, вредные привычки и др. Однако до 50% неблагоприятных фармакологических ответов (развитие нежелательных реакций или недостаточная эффективность) зависят от генетических особенностей пациента [1]. Одной из задач фармакогенетики является выяснение генетических и внешних причин различной реакции индивидуумов на лекарственные препараты [2]. Наследственная индивидуальная чувствительность к лекарственным препаратам (ЛП) определяет такие основные характеристики любого ЛП, как фармакокинетика (адсорбция, распределение, метаболизм и выведение) и фармакодинамика (состояние рецепторных белков) [3]. Гены, полиморфизмы которых могут определять ответ пациента на фармакотерапию, могут быть разделены на 3 группы: гены белков, ответственных за транспорт (белки-транспортёры); гены белков, ответственных за биотрансформацию ЛП; гены белков, ответственных за фармакодинамику ЛП.

Эффективность противоэпилептической терапии в настоящее время в виде полного выздоровления

или уменьшения частоты приступов более чем на половину достигается в 60—70% случаев [4, 5]. При этом частота побочных эффектов и осложнений, по данным разных исследователей, составляет 7—25% [6, 7]. В то же время, по результатам многоцентрового европейского исследования, проведённого с участием более тысячи пациентов, страдающих эпилепсией, из них сообщили о наличии одной и более НПР 68,3% человек [8]. Поиск причин, обуславливающих вариабельность эффективности и безопасности противоэпилептических препаратов (ПЭП) в настоящее время включает анализ фармакогенетических аспектов ПЭП.

Полиморфизм генов, ответственных за транспорт (белки-транспортёры) ПЭП

Одним из основных белков-переносчиков ксенобиотиков является гликопротеин Р. Активность гликопротеина Р зависит от многих факторов, основным из которых является полиморфизм гена *MDR1*, кодирующего гликопротеин Р [1]. Основной функцией гликопротеина Р является препятствие всасыванию ксенобиотиков, а при их попадании в организм — скорейшее выведение. В структурах

гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) Р-гликопротеин локализуется в эндотелиальных клетках капилляров и изменяет проникновение многих препаратов через ГЭБ.

По данным ряда авторов, повышенная экспрессия мультитекарственных протеинов обнаружена именно в эпилептогенных очагах больных с некурабельной эпилепсией. Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что у резистентных животных уровень гликопротеина Р в ГЭБ значительно выше, чем у отвечающих на терапию. В настоящее время разработка ингибитора для гликопротеина Р — важная задача фармакотерапии резистентных эпилепсий. Большинство ПЭП (фенитоин, фенобарбитал, окскарбазепин, ламотриджин, габапентин, фелбамат, топирамат) являются субстратом для гликопротеина Р [9, 10].

Известно, что наличие аллеля С полиморфизма *C3435T* гена *MDR1* повышает риск развития фармакорезистентности к противосудорожным лекарственным средствам, антипсихотикам и антидепрессантам. Т/Т-генотип обуславливает более чем в 2 раза пониженную экспрессию гликопротеина Р и повышение эффективности терапии, в то же время при этом происходит более интенсивное проникновение психотропных средств через гемато-энцефалический барьер и развитие «центральных» нежелательных реакций [11]. При этом, проведённый систематический обзор и мета-анализ не выявили роли *C3435T* полиморфизма гена *MDR1* в формировании лекарственной устойчивости при эпилепсии [12], а также гаплотипы в локусах *C1236T*, *G2677T/A* гена *ABCB1* не могут влиять на эффект лечения ПЭП [13]. Частота регистрации полиморфизмов гена *MDR1* является этнически-зависимой, необходимы дальнейшие исследования, особенно среди пациентов европеоидной расы [14, 15].

Полиморфизм генов, ответственных за биотрансформацию ПЭП

Большинство реакций I фазы метаболизма лекарственных средств катализируется цитохромом Р450, гемосодержащим белком, связанным с мембранами эндоплазматического ретикулума. Ферменты семейства цитохрома Р450 локализованы, преимущественно, в гепатоцитах. У человека обнаружено, по меньшей мере, 12 классов цитохрома Р450, различающихся по аминокислотной последовательности. Три из них (СУР1, СУР2, СУР3) ответственны за большинство процессов биотрансформации. Среди около 30 встречающихся у человека изоферментов, наибольший вклад в метаболизм ксенобиотиков вносят СУР1А2, СУР2С9, СУР2С19, СУР2Д6, СУР2Е1, СУР3А4/5 и, в некоторой мере, СУР2А6 и СУР2В6 [34]. Каждый изофермент цитохрома Р 450 кодируется определённым геном.

Различия в скорости метаболизма ЛП позволяют выделить группы пациентов, различающиеся по активности того или иного изофермента [16]:

- экстенсивные или распространённые метаболизаторы — лица с нормальной скоростью метаболизма, к этой группе принадлежит большинство населения;
- медленные метаболизаторы — в результате снижения или отсутствия ферментативной активности ЛП накапливается в организме в высоких концентрациях, что приводит к появлению выраженных НПР. Это требует применения меньших доз ЛП;
- быстрые метаболизаторы — повышенная скорость метаболизма приводит к созданию в крови концентраций, недостаточных для достижения терапевтического эффекта. Это требует применения более высоких, чем в группе нормальной скорости метаболизма, доз ЛП.

Метаболизм ПЭП, в основном, осуществляется цитохромами Р450 подсемейств СУР1-3, причём наиболее важными являются ферменты СУР1А2, СУР2С9, СУР2С19, СУР2Д6, СУР3А3, СУР3А4 [17]. Информация о путях метаболизма противоэпилептических средств представлена в табл. 1.

Исключением является леветирацетам и ламотриджин. У леветирацетама образование первичного фармакологически неактивного метаболита происходит без участия цитохрома Р450 печени, поэтому леветирацетам практически не взаимодействует с индукторами или ингибиторами ферментов печени. Леветирацетам не влияет на ферментативную активность гепатоцитов [18]. Ламотриджин подвергается интенсивному метаболизму с образованием основного метаболита N-глюкуронида без участия системы цитохрома Р450 [19].

В настоящее время активно изучается вопрос об использовании фармакогенетического подхода к персонализированному выбору и дозированию ПЭП с целью снижения риска развития НПР [20—23].

Полиморфизмы *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* — «медленные метаболизаторы» — встречаются у 1–3% представителей европейцев, 0,026% — китайцев, 0,05% — афроамериканцев и 0,06% — белого населения США [1]. В популяции детей, страдающих эпилепсией, проживающих в Северной Индии, распространённость «медленных метаболизаторов» *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* составила 4,5% и 10,1%, соответственно, уровень фенитоина в сыворотке крови в группе *CYP2C9*3* был достоверно выше ($p=0,009$), чем в группе «дикого» варианта [24]. Аналогичный результат был получен в Мексике: в группе пациентов, страдающих эпилепсией и имеющих изофермент цитохрома Р450 *CYP2C9*3*: концентрация фенитоина была достоверно выше ($p=0,03$), и эта аллель выявлена достоверно чаще в группе пациентов, имеющих

Таблица 1

Изоферменты системы цитохромов печени, осуществляющие метаболизм ПЭП

Лекарственное средство	Изофермент системы цитохромов печени					
	CYP 1A2	CYP 2D6	CYP 3A3	CYP 3A4	CYP2C19	CYP 2C9
Фенитоин				↑↑	+	+
Карбамазепин	↑↑↑	↑↑		+++ (↑↑↑)	↑↑↑	↑↑↑
Окскарбазепин				↑↑	↓↓	
Топирамат				↑	↓	+
Вальпроаты	+			(-)↓	↓	↓
Диазепам	+	+		+++	++	+
Лоразепам		+				
Алпразолам				+++		+
Клоназепам		+		+++		
Феназепам				++		
Барбитураты	+		↑↑	↑↑↑	+	+

Примечание: + — субстрат фермента; ↓ и ↑ — не только субстрат, но и ингибитор / индуктор фермента; ++ и +++ — могут вызвать конкурентное ингибирование; (-)↓ — не является субстратом, но ингибирует.

высокие концентрации фенитоина, по сравнению с группой пациентов, имеющих субтерапевтические концентрации фенитоина в плазме крови [25]. Пациенты, несущие генотипы CYP2C9, связанные с уменьшением клиренса фенитоина, подвергаются большему риску развития НПР со стороны ЦНС, а также серьёзных кожных НПР при введении обычной дозировки фенитоина [26, 27]. Все исследователи указывают, что фармакогенетическое тестирование по CYP2C9 целесообразно проводить всем пациентам, получающим фенитоин, с целью оптимизации его дозирования.

Изучение этнических аспектов носительства полиморфизмов гена CYP2C9 у детей и подростков с эпилепсией в Восточной и Северо-восточной Сибири показало, что гомозиготный генотип CYP2C9*1/*1 (экстенсивные или распространённые метаболизаторы) доминировал во всех группах. При этом статистически значимо чаще встречался у якутов (88,9%) и тувинцев (81,5%) в сравнении с русскими (65,0%). Гетерозиготные генотипы CYP2C9*1/*2 и CYP2C9*1/*3 статистически значимо преобладали в группе русских (18,0% и 15,0%, соответственно) в сравнении с якутами (7,4% и 3,7%, соответственно) и тувинцами (6,0% и 12,5%, соответственно) [28]. Риск кумуляции вальпроевой кислоты (ВК) в крови в 1,82, 2,1 и 5,46 раза выше у медленных метаболизаторов при генотипах CYP2C9*1/*3, CYP2C9*1/*2 и CYP2C9*2/*3, соответственно, чем у распространённых метаболизаторов при генотипе CYP2C9*1/*1 [29].

Фермент CYP2C19 метаболизирует несколько классов ЛП, среди которых ПЭП, некоторые антидепрессанты и ингибиторы протонной помпы. В настоящее время известно более 30 основных полиморфных аллелей гена CYP2C19. Образование фермента с

пониженной активностью обуславливается в основном «медленными» аллелями CYP2C19*2 (rs4244285) и CYP2C19*3 (rs4986893). Образование фермента с повышенной активностью обуславливается «быстрым» аллелем CYP2C19*17 (rs12248560). Частота встречаемости генотипов CYP2C19, соответствующих медленным метаболизаторам (носительство аллельных вариантов CYP2C19*2 и CYP2C19*3) в европейской популяции, составляет 13%. Медленные метаболизаторы, имеющие два модифицированных аллеля гена CYP2C19 (CYP2C19*2/*2, *2/*3 или *3/*3), встречаются с частотой 2—5% среди представителей европеоидной расы и афроамериканцев и 13–23% среди азиатов. Аллель CYP2C19*3 в основном встречается среди азиатов. Носительство «медленных» аллельных вариантов CYP2C19*2, CYP2C19*3 ассоциируется с замедлением биотрансформации вальпроата, карбамазепина, топирамата, фенитоина, окскарбазепина, диазепамы, фенобарбитала, примидона в печени, более высокими их концентрациями в плазме крови, более высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций. Наличие быстрого аллельного варианта CYP2C19*17 обуславливает отсутствие противосудорожного действия данных лекарственных средств [30].

Цитохром CYP1A2 — фермент семейства цитохромов CYP450, составляет 15% всех цитохромов в человеческой печени и метаболизирует более 20 ЛП, в т.ч. многие ПЭП. Известно более 30 аллельных вариантов гена CYP1A2. Нормальную активность фермента кодирует аллель CYP1A2*1A. Аллельный вариант CYP1A2*1C (rs2069514) обуславливает снижение активности фермента, а CYP1A2*1F (rs762551) — обуславливает повышенную индуцибельность фермента. Наличие быстрого аллельного варианта

CYP1A2*1F обуславливает отсутствие противосудорожного действия карбамазепина, вальпроовой кислоты, фенобарбитала, диазепама. В связи с этим данные лекарственные средства рекомендуется назначать в дозировках на 30—50% выше регламентированных инструкцией [30].

Изоферменты подсемейства IIIA цитохрома P450 составляют 30% всех изоферментов цитохрома P450 клеток печени и 70% изоферментов цитохрома P450 клеток стенки ЖКТ. Из изоферментов подсемейства IIIA наиболее важную роль в метаболизме ЛП играет CYP3A4 [31]. В эпилептологии изучению индивидуального фармакологического ответа на приём ПЭП у пациентов с изоферментами CYP3A4 уделяется большое внимание. В базе данных медицинских и биологических публикаций Pub Med (на 14.05.2017 г.) обнаружено 110 статей, посвящённых этому вопросу. Так, при изучении влияния генетических полиморфизмов гена CYP3A4 на концентрацию в плазме крови карбамазепина у китайских пациентов с эпилепсией установлено, что CYP3A4*1G вариант аллели не имел существенного влияния [32]. У тунисских пациентов, страдающих эпилепсией, наличие изофермента CYP3A4*22 достоверно приводило к более высоким концентрациям карбамазепина в плазме крови [33]. При этом карбамазепин является не только субстратом CYP3A4, но и индуктором этого фермента [31, 34].

Полиморфизм генов, ответственных за фармакодинамику ПЭП

К этой группе относятся гены, кодирующие молекулы-мишени ЛП (рецепторы, ферменты, ионные каналы), и гены, продукты которых вовлечены в патогенетические процессы [35].

Проявляя противоэпилептическую активность, препараты могут воздействовать на одну и более молекулярные цели в головном мозге. Эти цели включают в себя вольтаж-зависимые ионные каналы, нейротрансмиттерные рецепторы и транспортеры или метаболические ферменты, включающиеся в высвобождение, захват и метаболизм нейротрансмиттеров [36].

Вольтаж-зависимые натриевые каналы (ВЗНК) повсеместно представлены в возбудимых нейронах и являются целью для большинства ПЭП первой линии (карбамазепин, фенитоин, ламотриджин). Потеря медикаментозной чувствительности натриевых каналов приводит к существенному снижению эффективности ПЭП, что обычно трактуется как развитие резистентной эпилепсии. Выявлена связь между фармакорезистентностью и аллельным вариантом ТТ (rs3812718) гена SCN1A, кодирующего ВЗНК [37]. Существует гипотеза о специфичности «целевых» механизмов, типичных для определённых клеток и специфичных к ПЭП. Один из механизмов нарушения чувствительности натриевых каналов — повреждение композиции субъединиц каналов. Следующим механизмом является нарушение ГАМК-медиаторной ингибиции. Нарушение экспрессии субъединиц ГАМКА-рецепторов (снижение α1-, β1- и повышение экспрессии α4-, и δ-субъединиц) — одна из причин резистентности к действию ПЭП.

Таким образом, имеющийся в настоящее время объём информации свидетельствует о возможности типирования пациентов по признакам, прогнозирующим индивидуальные эффекты лекарств, что позволит заранее прогнозировать фармакологический ответ и, следовательно, персонализированно подойти к выбору ПЭП и его режима дозирования.

Литература

1. Сычёв Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кулес В.Г. Клиническая фармакогенетика: учебное пособие / Под ред. В.Г. Кулеса, Н.П. Бочкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 248.
2. Мирошниченко И.И., Птицина С.Н. Генетический полиморфизм и фармакокинетика лекарственных средств. Клиническая фармакокинетика. 2005; 2 (3): 35—39.
3. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009; 528.
4. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Тищенко И.Ф., Соколов А.В. Применение антиконвульсантов с позиции мониторинга концентраций: современные данные. Фарматека. 2014; 7: 98—103.
5. Белоусова Е.Д. Лечение эпилепсии у детей: специальные лекарственные формы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2009; 1: 1: 26—30.
6. Власов П.Н., Орехова Н.В., Антонов М.В., Филатова Н.В. Побочные эффекты вальпроатов. Клиническая эпилептология. 2009; 1: 2—6.
7. Пылаева О.А., Воронкова К.В., Петрухин А.С. Побочные эффекты и осложнения антиэпилептической терапии. Фарматека. 2004; 9/10. URL: <http://lib.medvestnik.ru/articles/Pobochnye-effekty-i-oslojneniya-antiepilepticheskoi-terapii.html> (дата обращения: 26.09.2016).
8. Cramer J.A., Steinborn B., Striano P., Hlinkova L., Bergmann A., Bacos I., Baukens C., Buyle S. Non-interventional surveillance study of adverse events in patients with epilepsy. Acta Neurol Scand. 2011 Jul; 124 (1): 13—21.
9. Резистентные эпилепсии: причины и методы лечения. НейроNews: Психоневрология и нейропсихиатрия. 2010.; 6 (25) URL: <http://neuronews.com.ua/page/rezistentnye-epilepsii-prichiny-i-metody-lecheniya> (дата обращения: 26.09.2016).
10. Рудакова И.Г., Белова Ю.А., Котов А.С. Фармакорезистентная эпилепсия поддается лечению. Вестник эпилептологии. 2013; 1: 3—8.
11. Докучина Т.В., Махров М.В., Гайдукевич И.В., Гилеп А.А., Голубева Т.С., Хлебоказов Ф.П., Мисюк Н.Н., Королевич П.П. Возможности оптимизации терапии противоэпилептическими средствами с использованием фармакогенетических биомаркеров. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 7: 4: 22—28.
12. Haerian B.S., Roslan H., Raymond A.A., Tan C.T., Lim K.S., Zulkifli S.Z., Mohamed E.H., Tan H.J., Mohamed Z. ABCB1 C3435T polymorphism and the risk of resistance to antiepileptic drugs in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. Seizure. 2010; 19 (6): 339—346.
13. Haerian B.S., Lim K.S., Tan C.T., Raymond A.A., Mohamed Z. Association of ABCB1 gene polymorphisms and their haplotypes with response to antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis. Pharmacogenomics. 2011; 12 (5): 713—725.

14. Li H., Wang B., Chang C., Wu M., Xu Y., Jiang Y. The roles of variants in human multidrug resistance (MDR1) gene and their haplotypes on antiepileptic drugs response: a meta-analysis of 57 studies. *PLoSOne*. 2015; 10 (3): e0122043.
15. Lüscher W., Klotz U., Zimprich F., Schmidt D. The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Jan; 50 (1): 1—23.
16. Кулес В.Г., Грачев С.В., Сычёв Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 304.
17. Сюняков Т.С. Молекулярная генетика и фармакогенетика биполярного аффективного расстройства: обзор материалов 26-го Конгресса Европейской коллегии нейропсихиофармакологии, Барселона, 5-9 октября 2013 г. *Психиатрия*. 2014; 3: 25—35.
18. Зенков Л.П. Кеппра в лечении эпилепсии. Монография. [Электронный ресурс] URL: <http://medi.ru/doc/0700512.htm> (Дата обращения: 26.09.2016).
19. Ламотриджин (Lamotrigine): инструкция, применение и формула. URL: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1665.htm (дата обращения: 16.03.2017).
20. Depondt C. Epilepsy pharmacogenetics: science or fiction? *Med Sci (Paris)*. 2013; 29 (2): 189—93.
21. Glauser T.A. Biomarkers for antiepileptic drug response. *Biomark Med*. 2011 Oct; 5 (5): 635—41.
22. Lüscher W., Klotz U., Zimprich F., Schmidt D. The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Jan; 50 (1): 1—23.
23. Saldaca-Cruz A.M., Sánchez-Corona J., Márquez de Santiago D.A., García-Zapián A.G., Flores-Martínez S.E. Pharmacogenetics and antiepileptic drug metabolism: implication of genetic variants in cytochromes P450. *Rev Neurol*. 2013 May 1; 56 (9): 471—9.
24. Chaudhary N., Kabra M., Gulati S., Gupta Y.K., Pandey R.M., Bhatia B.D. Frequencies of CYP2C9 polymorphisms in North Indian population and their association with drug levels in children on phenytoin monotherapy. *BMC Pediatr*. 2016 May 14; 16: 66.
25. Ortega-Vázquez A., Dorado P., Fricke-Galindo I., Jung-Cook H., Monroy-Jaramillo N., Martínez-Jubrez I.E., Familiar-López I., Pecos-Llody E., LLerena A., López-López M. CYP2C9, CYP2C19, ABCB1 genetic polymorphisms and phenytoin plasma concentrations in Mexican-Mestizo patients with epilepsy. *Pharmacogenomics J*. 2016 Jun; 16 (3): 286—92.
26. Franco V., Perucca E. CYP2C9 polymorphisms and phenytoin metabolism: implications for adverse effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015; 11 (8): 1269—79.
27. Kousar S., Wafai Z.A., Wani M.A., Jan T.R., Andrabi K.I. Clinical relevance of genetic polymorphism in CYP2C9 gene to pharmacodynamics and pharmacokinetics of phenytoin in epileptic patients: validator pharmacogenomic approach to pharmacovigilance. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015 Jul; 53 (7): 504—16.
28. Дмитриенко Д.В., Шнайдер Н.А., Николаева Т.Я. и др. Этнические аспекты носительства полиморфизмов гена CYP2C9 у детей и подростков с эпилепсией в восточной и северо-восточной Сибири. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 6. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23133> (дата обращения: 09.05.2017).
29. Шнайдер Н.А., Дмитриенко Д.В., Говорина Ю.Б. и др. Влияние полиморфизмов гена CYP2C9 на уровень вальпроевой кислоты в крови у женщин репродуктивного возраста с эпилепсией. *Фармакогенетика и Фармакогеномика*. 2015; 2: 24—28.
30. Докукина Т.В., Махров М.В., Гайдукевич И.В., Гилеп А.А., Голубева Т.С., Хлебказов Ф.П., Мисюк Н.Н., Королевич П.П. Возможности оптимизации терапии противоэпилептическими средствами с использованием фармакогенетических биомаркеров. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2015; 7: 4: 22—28.
31. Кулес В.Г., Грачев С.В., Сычёв Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 304.
32. Yun W., Zhang F., Hu C., Luo X., Xue P., Wang J., Ge Y., Meng H., Guo Y. Effects of EPHX1, SCN1A and CYP3A4 genetic polymorphisms on plasma carbamazepine concentrations and pharmacoresistance in Chinese patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2013 Dec; 107 (3): 231—7.
33. Chbili C., Fathallah N., Laouani A., Nouira M., Hassine A., Ben Amor S., Ben Ammou S., Ben Salem C., Sague M. Effects of EPHX1 and CYP3A4*22 genetic polymorphisms on carbamazepine metabolism and drug response among Tunisian epileptic patients. *J Neurogenet*. 2016 Mar; 30 (1): 16—21.
34. Besag F.M., Patsalos P.N. Clinical efficacy of perampanel for partial-onset and primary generalized tonic-clonic seizures. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016 May 17; 12: 1215—20.
35. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М.: Медицинское информационное агентство, 2004; 303.
36. Литовченко Т.А. Резистентные эпилепсии: причины и методы лечения. *Нейро News: психоневрология и нейропсихиатрия*. — 2010. — № 6 (25). URL: <http://neuronews.com.ua/page/rezistentnye-epilepsii-prichiny-i-metody-lecheniya> (дата обращения: 10.02.2017).
37. Oros M.M. Pharmacogenetic criteria of drug-resistant epilepsy. *Lik Sprava*. 2012 Dec; 8: 71—74.