

# Фармакогенетика антиэпилептических препаратов

Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Пилюгина М.С.

## The pharmacogenetics antiepileptic drugs

Shnayder N.A., Dmitrenko D.V., Pilugina M.S.

Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск

© Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Пилюгина М.С.

В настоящем обзоре на основе анализа отечественной и зарубежной литературы обобщены сведения о проблеме фармакогенетических исследований антиэпилептических препаратов.

**Ключевые слова:** фармакогенетика, антиэпилептические препараты, эпилепсия, цитохром Р.

There are some generalized data on a problem pharmacogenetics researches antiepileptic drugs on the basis of the analysis of the accessible native and foreign literature in this review.

**Key words:** pharmacogenetics, antiepileptic drugs, epilepsy, CYP.

УДК 615.213:615.015

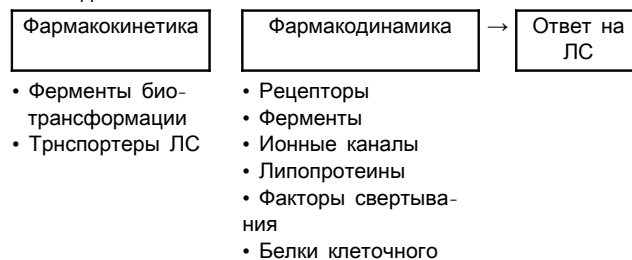
### Введение

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы, требующим длительной, нередко многолетней лекарственной терапии. В литературе встречается большое количество сообщений о тех или иных побочных реакциях на прием различных антиэпилептических препаратов (АЭП). Учитывая продолжительный срок приема АЭП, зачастую высокие дозировки при фармакорезистентных формах эпилепсии и сложные межлекарственные взаимодействия с их участием, а также вызываемые многими антиконвульсантами биохимические сдвиги, естественным будет ожидать появления в определенном проценте случаев тех или иных побочных реакций и осложнений [1]. Это предопределяет очень строгий подход к выбору АЭП, его суточной дозировке, кратности и длительности приема, поскольку ни один из известных и применяемых сегодня в клинической практике антиконвульсантов не лишен нежелательных эффектов. Спектр побочных действий АЭП достаточно широк и во многом связан с фармакологическими особенностями и фармакогенетикой самих препаратов [2].

И хотя роль наследственности в формировании индивидуального фармакологического от-

вета известна давно [4, 6, 7], понимание механизмов влияния генетических факторов на эффективность и безопасность АЭП стало возможным лишь в связи с развитием методов молекулярной биологии и реализацией программы «Геном человека». Так, стало очевидным, что генетические особенности пациентов могут определять до 50% всех неблагоприятных фармакологических ответов: неэффективность лекарственных средств (ЛС) или нежелательные лекарственные реакции (НЛР) [8]. Эти особенности, как правило, реализуются через полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике АЭП, называемых полиморфными маркерами, или аллельными вариантами (рис. 1) [3, 8, 24].

- |                    |                               |
|--------------------|-------------------------------|
| • Всасывание       | • Мишени ЛС                   |
| • Распределение    | • Патогенные пути заболеваний |
| • Биотрансформация |                               |
| • Выведение        |                               |



цикла  
• «Сигнальные» белки

Рис. 1. Ответ на лекарственное средство зависит от фармакокинетики и фармакодинамики. Полиморфизмы генов ферментов биотрансформации и транспортеров ЛС могут влиять на фармакокинетику, в то время как полиморфизмы генов белков-мишеней ЛС и белков, участвующих в патогенетических путях заболеваний, могут влиять на фармакодинамику

Именно определение аллельных вариантов генов, влияющих на фармакологический ответ, является сутью фармакогенетических исследований [8], а разработка методов диагностики, профилактики и коррекции необычного ответа организма на действие АЭП выступает задачей клинической эпилептологии и фармакогенетики. Очевидно, что внедрение фармакогенетических тестов в клиническую практику позволит индивидуализированно подойти к выбору АЭП и режима их дозирования

(с учетом факторов, влияющих на фармакологический ответ, которые имеются у конкретного пациента), а в некоторых случаях и к тактике ведения больных эпилепсией. Подобные подходы лежат в основе так называемой персонализированной медицины [8], а потребность в оптимизации фармакотерапии эпилепсии и эпилептических синдромов существует, несмотря на появление большого числа новых АЭП, а также внедрение в клиническую практику методологии доказательной медицины. Так, только в США ежегодно регистрируется более 2 млн НЛР и более 100 тыс. человек умирают по этой причине. Экономический ущерб от нежелательных лекарственных реакций возрос с 76,6 млрд долларов в 1997 г. до 177,4 млрд долларов в 2001 г. В то же время эффективность фармакотерапии остается недостаточной: по данным В.М. Silber, не отвечают на лекарственную терапию до 40% больных с различными заболеваниями [24].

Система биотрансформации и транспортеров в конечном итоге функционирует для элиминации АЭП, а ее активность выступает главным лимитирующим фактором, определяющим фармакокинетику препаратов [3, 4]. Участниками этой системы являются ферменты I и II фаз биотрансформации, а также транспортеры ЛС [4]. Основными ферментами I фазы являются изоформы цитохрома P-450 [4, 24]. Среди транс-

портеров наибольшую роль в процессах всасывания, распределения и выведения АЭП играют гликопротеин P, кодируемый геном *MDR1*, а также транспортеры органических анионов и катионов [24]. Полиморфизм генов системы биотрансформации (*CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*) и транспортеров ЛС (*MDR1*, *OATP-C*, *OAT-1*, *OAT-3*, *OCT-1*) может существенно влиять на фармакокинетику и фармакодинамику АЭП и иметь существенные клинические последствия. Определение аллельных вариантов перечисленных генов является реальным путем индивидуализации выбора АЭП и их режимов дозирования, что повысит эффективность и безопасность лечения больных эпилепсией. Однако первыми фармакогенетическими тестами стали реакции, в основе которых лежит определение активности ферментов биотрансформации по фармакокинетики ЛС (ЛС-маркеры), выступающих субстратами данных ферментов и (или) их метаболитов (фенотипирование пациентов). Так, устанавливают скорость ацетилирования, окисления (суммарное – антипириновый тест) или по отдельным изоферментам цитохрома P-450, например: *CYP2D6*-дебризохиновый тест, спартеиновый тест и т.д. По сути, эти тесты оценивают фенотипические проявления полиморфизма генов, кодирующих ферменты биотрансформации.

Однако фенотипирование больных эпилепсией имеет ряд недостатков:

1) для проведения теста необходим однократный прием ЛС-маркера, при этом возможно возникновение нежелательных реакций;

2) инвазивность (необходим многократный забор крови) и неудобство для пациентов (трудность амбулаторного применения);

3) необходимо определять концентрацию ЛС-маркера и (или) его метаболита в плазме крови в нескольких временных точках;

4) тесты оценивают активность ферментов биотрансформации, которая может определяться не только генетическими особенностями пациента, но и совместно применяемыми ЛС (ингибиторами, индукторами), возрастом, полом, суточным биоритмом (активность *CYP3A4* изменяется в течение суток), характером питания

(например, сок грейпфрута и др.), курением, приемом алкоголя и т.д.;

5) тесты трудно использовать для крупных популяционных исследований для оценки этнической чувствительности к ЛС.

Этих недостатков лишены собственно фармакогенетические тесты, в основе которых лежит обнаружение аллельных вариантов генов системы биотрансформации и транспортеров АЭП, определяющих фармакологический ответ (генотипирование пациентов).

Преимущества фармакогенетических тестов:

1) тест не требует приема ЛС-маркеров, т.е. может прогнозировать фармакологический ответ еще до приема АЭП;

2) необходим однократный забор крови или другого биологического материала (например, соскоб с внутренней поверхности щеки) в любое время;

3) тест основан на полимеразной цепной реакции (ПЦР) и не требует определения в нескольких временных точках;

4) результаты не изменяются в течение всей жизни, что создает перспективу для составления так называемого фармакогенетического паспорта пациента;

5) тесты оценивают только генетический компонент, влияющий на фармакологический ответ;

6) тесты относительно недороги и не требуют оборудования для выполнения ПЦР;

7) с помощью этих тестов можно проводить крупные популяционные исследования [8].

В последние несколько десятилетий активно проводятся исследования по выявлению ассоциаций между носительством различных аллельных вариантов генов системы биотрансформации и транспортеров ЛС и неблагоприятным фармакологическим ответом.

Важными характеристиками фармакогенетического теста считаются значения его чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительного (positive predictive value — PPV) и отрицательного (negative predictive value — NPV) результатов. При низких значениях этих показателей внедрение фармакогенетического теста окажется, скорее всего, экономически не оправ-

данным. Кроме того, применение подобного фармакогенетического теста может привести к тому, что у пациента не будет использован высокоэффективный АЭП, который может оказаться у него и высокоэффективным, и безопасным, несмотря на результаты теста [9].

Очевидно, для каждого фармакогенетического теста должен быть разработан алгоритм выбора АЭП и режима его дозирования в зависимости от результатов теста, и если такого алгоритма нет, то значение теста для клинической практики сомнительно, так как при этом невозможно интерпретировать его результаты. В настоящее время подобные алгоритмы разработаны только для ограниченного числа фармакогенетических тестов [8].

Экономические последствия внедрения фармакогенетических тестов в клиническую практику в большинстве случаев рассчитаны лишь теоретически. Так, по подсчетам, сделанным в США, выявление «медленных» аллельных вариантов гена *CYP2C19* для прогнозирования антисекреторного эффекта ингибиторов протонного насоса и выбора режима их дозирования может сохранить примерно 5 тыс. долларов на каждых 100 протестированных пациентов из азиатских этнических групп [28].

Только для двух фармакогенетических тестов было продемонстрировано, что их применение приводит к снижению затрат на лечение. Это тесты, в которых выявляются «медленные» аллельные варианты гена *CYP2C9* для прогнозирования кровотечений при применении варфарина [30], а также «медленные» аллельные варианты и функциональные аллели гена *CYP2D6* для прогнозирования неблагоприятных реакций и эффективности трициклических антидепрессантов [11]. Так, при сравнении стоимости лечения варфарином с использованием выявления «медленных» аллельных вариантов гена *CYP2C9* и без него оказалось, что данный тест позволяет снизить расходы на 4 700 долларов на каждых 100 пациентов, пролеченных в течение года [11]. Кроме того, очевидно, что внедрение подобного подхода будет целесообразным, если аллельные варианты генов будут достаточно часто встречаться в популяции (чаще 1%). В то же время

внедрение того же фармакогенетического теста будет менее актуальным, если частота выявляемого аллельного варианта в этнических группах, проживающих на данной территории, низкая. Однако необходимо принимать во внимание, что частота встречаемости аллельных вариантов генов *CYP2D6*, *CYP2C9* и *MDR1* значительно варьирует в различных этнических группах, особенно принадлежащих к разным расам (от 0 до 50%) [29]. Поэтому с учетом высокой распространенности эпилепсии в Российской Федерации и многонациональности нашей страны необходимым является определение частоты аллельных вариантов данных генов в различных этнических группах.

Итак, фармакогенетический тест может считаться пригодным для клинической эпилептологии при следующих условиях:

- 1) доказано наличие выраженной ассоциации между выявляемой аллелью того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом (развитие неблагоприятных реакций или недостаточная эффективность) антиконвульсанта;

- 2) фармакогенетический тест должен обладать высокой чувствительностью и специфичностью;

- 3) должен быть хорошо разработан алгоритм выбора АЭП и режима их дозирования в зависимости от результатов фармакогенетического теста;

- 4) должны быть доказаны преимущества, в том числе и экономические применения АЭП с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом;

- 5) выявляемый аллельный вариант должен встречаться в популяции, проживающей на данной территории, с частотой не менее 1%.

За последние несколько десятков лет фармакогенетика достигла серьезных успехов. Количество исследований в этой области растет как снежный ком.

В настоящее время уже нет никаких сомнений в том, что внедрение фармакогенетических тестов в клиническую практику является реальным путем к персона-

лизированной медицине. Уже разработан ряд тестов, кроме того, активно ведется разработка генетических микрочипов (microarray-technology), позволяющих выявлять одновременно целые серии мутантных аллелей, ответственных за изменение фармакологического ответа [8].

Так, уже имеется первый тест microarray AmpliChip *CYP450*, который позволяет проводить анализ 29 полиморфизмов и мутаций гена *CYP2D6* и двух полиморфизмов гена *CYP2C19*. FDA одобрила тест AmpliChip *CYP450*, а определение *CYP2D6* признано FDA действительным биомаркером эффективности и безопасности применения ЛС в клинической практике. Этот тест прокладывает путь к разработке других подобных диагностических тестов, что, безусловно, облегчит развитие персонализированной медицины, в том числе в эпилептологии [15]. Однако темпы внедрения фармакогенетики в реальную клиническую практику нельзя признать стремительными, прежде всего из-за существования ряда пока не разрешенных проблем [8].

Будущее фармакогенетики зависит от способности преодолеть серьезные препятствия, включая трудности проведения и публикации исследований, сопротивление агентств, фармацевтических компаний и некоторых научных рецензентов. Фармакогенетические клинические заявления могут быть поставлены под угрозу экономическими факторами и нехваткой образования врачей в области медицинской генетики [12].

## Генетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств

Благодаря достижениям молекулярной медицины последних лет представления о системе биотрансформации и транспортеров АЭП претерпели значительные изменения. На сегодняшний день известно, что функционирование системы биотрансформации и транспортеров АЭП осуществляется специализированными белками (рис. 2):

1) ферменты биотрансформации, осуществляющие реакции I и II фаз метаболизма;

2) гликопротеин Р — транспортный белок, к основным функциям которого относят препятствие всасыванию ЛС в кишечнике; при их попадании в организм — предотвращение проникновения через гистогематические барьеры, а также выведение печенью в желчь и почками в мочу;

3) транспортеры органических анионов и катионов, осуществляющие выведение АЭП печенью в желчь и почками в мочу.

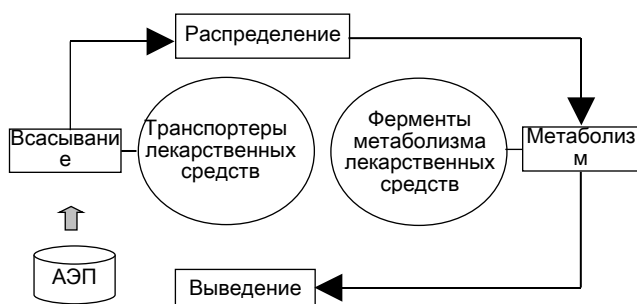


Рис. 2. Роль участников системы биотрансформации и транспортеров антиэпилептических препаратов в фармакокинетических процессах

Очевидно, что именно функционирование системы биотрансформации и транспортеров и определяет фармакокинетику АЭП, а изменение их фармакокинетики, а значит и эффективность, и безопасность, зависит от факторов, воздействующих на участников этой системы (ферменты биотрансформации и транспортеры АЭП). Прежде всего это генетические факторы, а также пол, возраст, сопутствующие заболевания, совместно применяемые ЛС, пищевой рацион, вредные привычки (употребление алкоголя, табакокурение и т.д.). Понимание механизмов влияния этих факторов на ферменты биотрансформации и транспортеры ЛС позволит «управлять судьбой АЭП» путем применения индивидуального режима дозирования, обеспечивая максимальную эффективность и безопасность фармакотерапии эпилепсии и эпилептических синдромов.

Фаза I биотрансформации осуществляется главным образом изоферментами цитохрома P-450, в литературе часто обозначаемого как CYP

(cytochrome P). Он представляет собой группу ферментов, которые осуществляют не только метаболизм АЭП, но и участвуют в синтезе стероидных гормонов, холестерина, желчных кислот, простаноидов. Наибольшее количество цитохрома P-450 находится в гепатоцитах. Однако цитохром P-450 обнаруживается и в других органах: кишечнике, почках, легких, надпочечниках, головном мозге, коже, плаценте, миокарде [9].

В последние годы показана важная роль церебрального цитохрома P-450 в передаче сигналов ЦНС. Так, у больных эпилепсией стимуляция активности P-450 приводила к нарушениям функции нейростероидов и нарушениям биоэлектрической активности мозга. Исследования на лабораторных животных показали, что при обработке фенитоином гиппокампа мышей отмечалась сверхрегуляция цитохрома CYP3A11 и рецепторов нейростероидов (андрогена). В настоящее время проводится исследование роли регуляции активности цитохрома P-450 в мозговой ткани, его влияние на секрецию нейростероидов после обработки нейронов мозга фенилэтилбарбитуратовой кислотой, фенитоином и другими антиконвульсантами. Показано, что CYP3A2 и CYP3A11 являются критическими медиаторами, участвующими в регуляции функции нейростероидов (андрогена) и сигнальной активности мозга после применения антиконвульсантов. Эти исследования указывают на важную новую функцию P-450 не только печени, но и мозга в фармакологическом ответе ЛС [14].

Кроме того, показана важная роль полиморфизма гена цитохромов CYP2C9 и CYP2C19 в метаболизме антиконвульсантов [18].

Цитохром P-450 имеет множество изоформ — изоферментов, которых на данный момент выделено более 1 тыс. Изоферменты цитохрома P-450, по классификации Nebert (1987), принято разделять по близости (гомологии) нуклеотид-аминокислотной последовательности на семейства, а последние, в свою очередь, — на подсемейства. Изоферменты цитохрома P-450 с идентичностью аминокислотного состава более 40% объединены в семейства, которых выделено 36 (12 из них обнаружено у млекопитающих). Изоферменты ци-

тохрома P-450 с идентичностью аминокислотного состава более 55% объединены в подсемейства, которых выделено 39.

В метаболизме АЭП принимают участие изоферменты семейств I, II, III. Наиболее важные для метаболизма ЛС и хорошо изученные изоферменты цитохрома

P-450 следующие: CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4.

Каждый изофермент цитохрома P-450 кодируется определенным геном. Гены изоферментов цитохрома P-450 находятся в разных хромосомах и занимают в них разные локусы. Локализация генов изоферментов цитохрома P-450, участвующих в метаболизме ЛС, представлена в табл. 1. Сейчас известно 53 гена изоферментов цитохрома P-450 и 24 псевдогена.

Таблица 1  
Локализация генов изоферментов цитохрома P-450, участвующих в биотрансформации лекарственных средств

Изофермент	Локус
CYP1A1	15q22-q24
CYP1A2	15q22-qter
CYP1B1	2q22-q22
CYP2A6	19q13.2
CYP2B6	19q13.2
CYP2C8	10q24.1
CYP2C9	10q24.1-24.3
CYP2C18	10q24.1-24.3
CYP2C19	10q24.1-24.3
CYP2D6	22q13.1
CYP2E1	10q24.3-qter
CYP3A4	7q22.1

Межиндивидуальные различия в скорости метаболизма АЭП, которые можно оценить по отношению концентрации ЛС-субстрата к концентрации его метаболита в плазме крови или в моче (так называемое метаболическое отношение), позволяют выделить группы индивидуумов, различающиеся по активности того или иного изофермента метаболизма (рис. 3):

1) «экстенсивные» метаболизаторы (extensive metabolism — EM) — лица с нормальной скоростью метаболизма определенных АЭП, как правило, гомозиготы по дикой аллели гена соответствующего фермента (к «экстенсивным» метаболизаторам принадлежит большинство населения);

2) «медленные» метаболизаторы (poor metabolism — PM) — лица со сниженной скоростью метаболизма определенных АЭП, как правило, гомозиготы (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозиготы (при аутосомно-доминантном типе наследования) по «медленной» аллели гена соответствующего фермента. У этих индивидуумов происходит синтез «дефектного» фермента либо вообще отсутствует синтез фермента метаболизма, результатом чего является снижение ферментативной активности или даже ее отсутствие. У данной категории лиц регистрируют высокие значения отношения концентрации АЭП к концентрации его метаболита (рис. 3), при этом у «медленных» метаболизаторов АЭП накапливаются в высоких концентрациях, что приводит к появлению выраженных НЛР, вплоть до интоксикации. В связи с этим для «медленных» метаболизаторов должен быть осуществлен тщательный подбор дозы АЭП: доза должна быть меньше, чем для «активных» метаболизаторов;

3) «сверхактивные», или «быстрые», метаболизаторы (ultraextensive metabolism — UM) — лица с повышенной скоростью метаболизма определенных АЭП, как правило, гомозиготы (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозиготы (при аутосомно-доминантном типе наследования) по «быстрой» аллели гена соответствующего фермента или, что наблюдают чаще, несущие копии функциональных аллелей. У данной категории лиц регистрируют низкие значения отношения концентрации АЭП к концентрации его метаболита. Следствием этого является недостаточная для достижения терапевтического эффекта концентрация АЭП в крови. Для «сверхактивных» метаболизаторов доза АЭП должна быть выше, чем для «активных» метаболизаторов.

Распространенность генотипов «медленных» и «быстрых» метаболизаторов по отдельным ферментам метаболизма АЭП в различных популяциях (этнических группах) представлена в табл. 2. Подобного рода

исследования весьма актуальны, так как могут обуславливать целесообразность внедрения методов генотипирования по ферментам метаболизма АЭП в регионах, в которых проживают больные эпилепсией из определенных этнических групп [9].

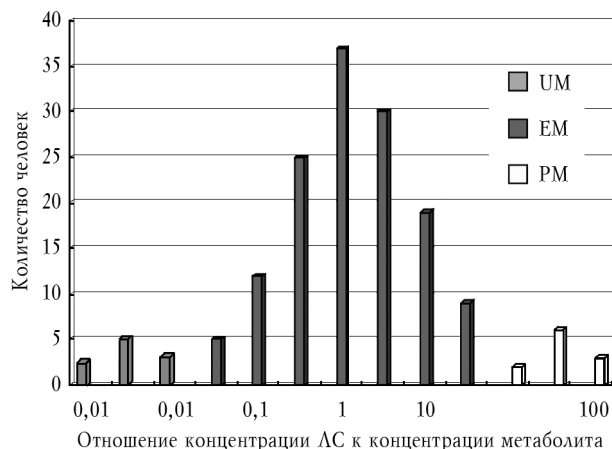


Рис. 3. Распределение индивидуумов по скорости метаболизма, оцененной по отношению концентрации ЛС в плазме крови к концентрации его метаболита: UM — «быстрые» метаболизаторы; EM — «экстенсивные» метаболизаторы; PM — «медленные» метаболизаторы

Таблица 2

Распространенность генотипов «медленных» и «быстрых» метаболизаторов по отдельным ферментам метаболизма антиэпилептических препаратов в различных популяциях (этнических группах)

Фермент метаболизма	Примеры ЛС-субстратов ферментов метаболизма	Фенотип	Популяция (этническая группа)	Частота, %
CYP2C9	Фенитоин, топирамат, зонисамид	«Медленные» метаболизаторы	Белое население США	0,06
			Афроамериканцы	0,05
			Китайцы	0,026
			Европейцы	1—3
			Русские (Воронеж)	5
CYP2C19	Вальпроевая кислота (депакин, конвулекс, конвульсофин, вальпарин, энкорат и другие), барбитураты (фенобарбитал, люминал, мефобарбитал, гексобарбитал)	«Медленные» метаболизаторы	Белое население США	4
			Коренное население Северной Америки	23
			Европейцы	2—5
			Азиатское население	15—20
			Русские (Воронеж)	2,1
			Русские (Эстония)	2,3
CYP2D6	Бензодиазепины (клоназепам, диазепам, клобазан, фризидум, лоразепам)	«Медленные» метаболизаторы	Белое население США	6
			Афроамериканцы	2
			Коренное население Северной Америки	1—4
			Арабы	1
			Китайцы	0,7—1
			Европейцы	5—10
			Словаки	4
			Японцы	0
			Японцы	0—7,1
			Ганийцы	0—8,1
			Нигерийцы	1,4
			Египтяне	3,2
			Гренландцы	20
			Жители Гонконга	5,9
Русские (Воронеж)				

Окончание табл. 2

Фермент метаболизма	Примеры ЛС-субстратов ферментов метаболизма	Фенотип	Популяция (этническая группа)	Частота, %
---------------------	---	---------	-------------------------------	------------

CYP2D6	Бензодиазепины (клоназепам, диазепам, клобазан, фризидум, лоразепам)	«Медленные» метаболиты	Русские (Эстония) Русские (Западная Сибирь) Ненцы (Западная Сибирь) Русские (Москва)	7,8 7 3 4,2
		«Быстрые» метаболиты	Европейцы Испанцы Скандинавы Русские (Воронеж)	5–7 7 1,5 3,4

Помимо изучения роли полиморфизма CYP P-450 в возникновении нежелательного эффекта при назначении АЭП проводится исследование роли полиморфизма генов рецепторов к ЛС. В частности, показано, что использование нового антиэпилептического препарата вигабатрина приводит при длительном применении к побочным реакциям в виде необратимого сужения полей зрения примерно у 40% больных эпилепсией. Показано, что эти побочные эффекты вигабатрина индуцированы полиморфизмом 6 генов-кандидатов (*SLC6A1*, *SLC6A13*, *SCL6A11*, *ABAT*, *GABRR1*, *GABRR2*) [17].

### Заключение

С учетом влияния на систему монооксигеназы цитохрома P-450 весь арсенал противоэпилептических препаратов подразделяется на две группы: индукторы и ингибиторы ферментных систем печени. Для индукторов системы цитохрома P-450 (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин) показано угнетающее действие на уровень фолиевой кислоты в крови, а также возможность вызывать нарушения натриевого обмена при их длительном применении. Ингибиторы ферментных систем, к которым относятся вальпроевая кислота и ее соли, вызывают нарушения обмена кальция и дефицит карнитина, для них также описаны нарушения натриевого обмена.

Нарушения обмена кальция и натрия вызывают широкий спектр патологических реакций, в том числе с непосредственным повреждающим воздействием на нервную ткань [2]. Описана гипернатриемия, вызываемая вальпроатами [20, 27]; имеется большое количество наблюдений о гипернатриемической энцефалопатии, связанной с приемом вальпроатов [16, 21, 22]. Сообщается об индуцировании эпилептического статуса и

утяжелении судорожного синдрома при применении вальпроатов [10, 19].

Если говорить об общесоматических осложнениях терапии АЭП (в частности, вальпроатами), то следует упомянуть работы, в которых указывается на осложнения со стороны печени (вплоть до смерти на фоне острой печеночной недостаточности) [23, 26, 31], работу, в которой приводится серия из 11 случаев острого панкреатита у детей, связанного с приемом вальпроатов, и обзор литературы на эту тему [25], работы, в которых описаны разнообразные осложнения со стороны почек, системы крови [26] и других органов и систем [1].

Несмотря на то что эпилепсия — одно из наиболее часто встречаемых неврологических заболеваний и генетические факторы, влияющие на эффективность многих антиэпилептических препаратов, достаточно изучены, фармакогенетические исследования АЭП нового поколения недостаточно широко применяются в клинической неврологической практике. Они получили относительно небольшое внимание и не привели к изменению (разработке) рекомендаций к выбору и особенностям дозирования АЭП в зависимости от особенностей генотипа системы биотрансформации и элиминации антиконвульсантов. Повышение уровня подготовки неврологов в области фармакогенетики, понимание патогенеза эпилепсии и механизма действия АЭП является путем к более систематическому применению современных достижений фармакогенетики в области эпилептологии. Повышение подготовки неврологов в области фармакогенетики АЭП приведет к более рациональной терапии эпилепсии и эпилептических синдромов у детей и взрослых, выбору в каждом конкретном клиническом случае более эффективного и более безопасного АЭП, помощи



практических неврологов в проведении клинических испытаний новых АЭП. Однако в настоящее время в РФ существуют огромные практические, методологические и теоретические препятствия, которые нужно преодолеть совместными усилиями за счет консолидации специалистов различного профиля (неврологов-эпилептологов, генетиков, фармацевтов, врачей лабораторной диагностики и др.), прежде чем эта информация займет достойное место в повседневной клинической практике [13].

## Литература

1. **Войтенков В.Б., Борисова Е.В.** Острая энцефалопатия, связанная с приемом препарата вальпроевой кислоты. Обзор литературы и клиническое наблюдение // Рос. биомед. журн. 2005. Т. 6. С. 592—596.
2. **Войтенков В.Б., Борисова Е.В.** Изменения электроэнцефалографических показателей у больных эпилепсией на фоне длительной противосудорожной терапии // Рос. биомед. журн. 2005. Т. 5. С. 283—284.
3. **Кукес В.Г.** Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.: Реафарм, 2004. С. 18—27; 40—47.
4. **Лакин К.М., Крылов Ю.Ф.** Биотрансформация лекарственных веществ. М.: Медицина, 1981. С. 240.
5. **Середенин С.Б.** Лекции по фармакогенетике. М.: МИА, 2004. С. 303.
6. **Скакун Н.П.** Клиническая фармакогенетика. Киев: Здоровье, 1981. С. 200.
7. **Соради И.** Основы и педиатрические аспекты фармакогенетики. Будапешт: Изд-во Академии наук Венгрии, 1984. С. 248.
8. **Сычѳв Д.А., Игнатъев И.В., Гасанов Н.А., Кукес В.Г.** Клиническая фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: дань моде или прикладное направление? // Pacific Medical J. 2006. № 4. P. 21—26.
9. **Сычѳв Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г.** Клиническая фармакогенетика: Учебное пособие. М.: ГЕОТАР-медиа, 2007. С. 25; 34—42.
10. **Sarocchi G., Balducci A., Cecconi M. et al.** Valproate-induced epileptic tonic status // Seizure. 1998. V. 7. № 3. P. 237—241.
11. **Chou W.H., Yan F.X., de Leon J., Barnhill J.** // J. Clin. Psychopharmacol. 2000. V. 20. P. 246—251.
12. **De Leon J., Susce M.T., Murray-Carmichael E.** The AmpliChip CYP450 genotyping test: Integrating a new clinical tool // Mol. Diagn. Ther. 2006. V. 10. № 3. P. 135—151.
13. **Depondt C., Shorvon S.** Genetic association studies in epilepsy pharmacogenomics: lessons learnt and potential applications // Pharmacogenomics. 2006. V. 7. № 5. P. 731—745.
14. **Gehlhaus M., Schmitt N., Volk B., Meyer R.P.** Antiepileptic drugs affect neuronal androgen signaling via a cytochrome P450-dependent pathway // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2007. V. 322. № 2. P. 550—559.
15. **Jain K.K.** Applications of AmpliChip CYP450 // Mol. Diagn. 2005. V. 9. № 3. P. 119—127.
16. **Kifune A., Kubota F., Shibata N. et al.** Valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy with triphasic waves // Epilepsia. 2000. V. 41. № 7. P. 909—912.
17. **Kinirons P., Cavalleri G.L., Singh R. et al.** A pharmacogenetic exploration of vigabatrin-induced visual field constriction // Epilepsy Res. 2006. V. 70. № 2—3. P. 144—152.
18. **Klotz U.** The role of pharmacogenetics in the metabolism of antiepileptic drugs: pharmacokinetic and therapeutic implications // Clin. Pharmacokinet. 2007. V. 46. № 4. P. 271—279.
19. **Lerman-Sagie T., Watemberg N., Kramer U. et al.** Absence seizures aggravated by valproic acid // Epilepsia. 2001. V. 42. № 7. P. 941—943.
20. **Mallet L., Babin S., Morais J.** Valproic acid-induced hyperammonemia and thrombocytopenia in an elderly woman // J. Pharmacy Practice. 2007. V. 20. P. 82—92.
21. **McCall M., Bourgeois J.** Valproic acid-induced hyperammonemia: a case report // J. Clin. Psychopharmacol. 2004. V. 24. № 5. P. 521—526.
22. **Oechsner M., Steen C., Sturenburg H., Kohlschutter A.** Hyperammonaemic encephalopathy after initiation of valproate therapy in unrecognised ornithine transcarbamylase deficiency // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. 1998. V. 64. № 5. P. 680—682.
23. **Papp Z.** Anticonvulsant hypersensitivity syndrome // Orv. Hetil. 2004. V. 145. № 32. P. 1665—1668.
24. **Silber B.M.** Pharmacogenomics, biomarkers, and the promise of personalized medicine // Pharmacogenomics. 2001. V. 6. P. 109—134.
25. **Sinclair D.B., Berg M., Breault R.** Valproic acid-induced pancreatitis in childhood epilepsy: case series and review // Child Neurol. 2004. V. 19. № 7. P. 498—502.
26. **Sztajnkrzyer M.D.** Valproic acid toxicity: overview and management // Toxicol. Clin. Toxicol. 2002. V. 40. № 6. P. 789—801.
27. **Verrotti A., Greco R., Morgese G. et al.** Carnitine deficiency and hyperammonemia in children receiving valproic acid with and without other anticonvulsant drugs // International J. Clinical & Laboratory Res. 1999. V. 29. № 1. P. 36—40.
28. **Wedlund P.J.** CYP2C19 Enzyme polymorphism // Pharmacology. 2000. V. 61. № 3. P. 174—183.
29. **Xie H.G., Prasad H.C., Kim R.B. et al.** CYP2C9 allelic variants: ethnic distribution and functional significance // Adv. Drug Deliv. Rev. 2002. V. 54. № 10. P. 1257—1270.
30. **You J.H., Chan F.W., Wong R.S. et al.** The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenetics-oriented management of warfarin therapy — a decision analysis // Thromb. Haemost. 2004. V. 92. № 3. P. 590—597.
31. **Zurh W., Rengeling M., Hackenberg K.** Acute liver necrosis caused by valproate // Dtsch. Med. Wochenschr. 1985. V. 110. № 24. P. 956—959.

Поступила в редакцию 22.08.2008 г.