

УДК 615.853-056.7:616.08-039:615.355-08

Л. М. Таницура, О. Ю. Пилипець, Є. О. Таницура, Д. В. Третьяков
**МОЖЛИВОСТІ ОПТИМІЗАЦІЇ ПІДХОДІВ ДО ЛІКУВАННЯ РЕЗИСТЕНТНИХ ЕПІЛЕПСІЙ
 У ДІТЕЙ З ВИКОРИСТАННЯМ ДАНИХ ФАРМАКОГЕНЕТИЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ**

Л. Н. Таницура, Е. Ю. Пилипец, Е. А. Таницура, Д. В. Третьяков
**Возможности оптимизации подходов к лечению резистентных эпилепсий у детей
 с использованием данных фармакогенетического исследования**

L. M. Tantsura, O. Yu. Pylypets, Ye. O. Tantsura, D. V. Tretiakov
**Possibilities of optimizing approaches to the treatment of resistant epilepsy in children
 using pharmacogenetic studies data**

Проведено обстеження 83 дітей з резистентними до терапії формами епілепсії віком від 11 місяців до 18 років. Виявлено наявність поліморфізмів генів CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4 у 60 із обстежених, тобто у 72,29 % з них, у 33 пацієнтів (39,76 %) — поліморфізми гену CYP2C19, у 17 (20,48 %) — гену CYP2C9, у 10 (12,05 %) — поліморфізми гену CYP3A4. Частота поліморфізмів CYP2C19*2 та CYP3A4*1B виявилася вірогідно вищою, ніж в українській та інших європейських популяціях, статистичної вірогідності відмінностей в частоті поліморфізмів гену CYP2C9 порівняно з українськими популяційними даними не визначено. Поліморфізми гену CYP2C19 вірогідно частіше зафіксовані в нашому дослідженні порівняно з відповідними показниками, отриманими в Росії та Туреччині у схожих за дизайном дослідженнях.

Встановлено, що дітям з поліморфізмами генів системи цитохрому P450 показані: більш частий клінічний, інструментальний та лабораторний моніторинг стану пацієнтів з метою запобігання побічних ефектів терапії; моніторинг (не одноразове дослідження) концентрації антиепілептичних препаратів (АЕП) в плазмі крові.

Продемонстровано необхідність проведення фармакогенетичного дослідження на етапі дебюту епілепсії при підозрі на резистентну до терапії форму захворювання та при неефективності або тяжких побічних ефектах першого призначеного АЕП.

Ключові слова: діти, лікування, резистентні епілепсії, цитохром P450, поліморфізм генів

Проведено обстеження 83 дітей з резистентними к терапії формами епілепсії в віці від 11 місяців до 18 років. Виявлено наявність поліморфізмів генів CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4 у 60 із обстежених, то єсть у 72,29 % з них, у 33 пацієнтів (39,76 %) — поліморфізми гена CYP2C19, у 17 (20,48 %) — гена CYP2C9, у 10 (12,05 %) — поліморфізми гена CYP3A4. Частота поліморфізмів CYP2C19*2 та CYP3A4*1B була достовірно вище, чем в українской и других европейских популяціях, статистической достовірності отличий в частоте поліморфізмів гена CYP2C9 в сравнении с украинскими популяційними даними не выявлено. Поліморфізми гена CYP2C19 достовірно чаще зафіксовані нами в сравнении с показателями, полученными исследователями в России и Турции в близких по дизайну исследованиях.

Показано, что детям с полиморфизмами генів системи цитохрому P450 рекомендуются: более частый клинический, инструментальный и лабораторный мониторинг состояния пациентов с целью предотвращения побочных эффектов терапии; мониторинг (не однократное исследование) концентрации антиэпилептических препаратов (АЭП) в плазме крови.

Продемонстрирована необхідність проведення фармакогенетичного дослідження на етапі дебюту епілепсії при підозренні на резистентну к терапії форму захворювання и при неэффективности или тяжелых побочных эффектах первого назначенного АЭП.

Ключевые слова: дети, лечение, резистентные эпилепсии, цитохром P450, полиморфизм генів

We conducted an observation of 83 children with therapy-resistant forms of epilepsy between the ages of 11 months and 18 years. The presence of CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 gene polymorphisms was detected in 60 of the examined patients, that is, 72.29 % of them, 33 patients (39.76 %) had CYP2C19 gene polymorphisms, CYP2C9 gene polymorphisms had 17 (20.48 %) children, and 10 (12.05 %) of them had CYP3A4 gene polymorphisms. The frequency of CYP2C19*2 and CYP3A4*1B polymorphisms was significantly higher than in the Ukrainian and other European populations, no statistical data significance of differences in the frequency of CYP2C9 gene polymorphisms compared with the Ukrainian population was found. CYP2C19 gene polymorphisms are significantly more frequently recorded by us compared to the results obtained by researchers in Russia and Turkey in closely related studies.

It is shown that children with cytochrome P450 gene polymorphisms are recommended: more frequent clinical, instrumental, and laboratory monitoring of patients to prevent side effects of therapy; monitoring (not a one-time study) of AED concentration in blood plasma. The necessity of conduction of pharmacogenetic research at the stage of debut of epilepsy in the case of suspicion of treatment-resistant form of the disease and in the case of inefficiency or severe side effects of the first assigned AED was demonstrated.

Key words: children, treatment, resistant epilepsy, cytochrome P450, gene polymorphism.

Основою лікування епілепсії є медикаментозна терапія з використанням антиепілептичних препаратів (АЕП), можливості якої постійно розширюються, як завдяки синтезу та застосуванню в практиці нових лікарських засобів, так і завдяки поглибленню знань щодо механізмів дії та взаємодії та метаболічних особливостей АЕП.

Загальноновизнаним є надзвичайне значення правильного вибору першого препарату для лікування епілепсії. S. Shorvon [1] чинники, які треба брати до уваги під час вибору стартової терапії епілепсії, систематизував отак: 1) фактори, пов'язані з пацієнтом: стать та вік; коморбідність (супутні психічні та соматичні

захворювання) та емоційний настрій; соціальні чинники (робота, родина, навчання); ставлення до ризику нападів та необхідності лікування; 2) фактори, пов'язані з епілепсією: форма епілепсії та тип нападів; тяжкість епілепсії та нападів, етіологія захворювання; 3) фактори, пов'язані з препаратами: механізм дії, медикаментозна взаємодія та кінетика; терапевтична широта та сила ефекту; доступність та вартість.

Згідно з цим, найбільш частими причинами не-ефективності першого АЕП є невідповідність обраного препарату типу епілептичних нападів та формі епілепсії; призначення препарату в неадекватній (найчастіше — нижче ніж терапевтична) дозі; неправильний вибір режиму приймання препарату; порушення режиму

лікування з боку самого пацієнта та/або його родини; недостатнє урахування супутньої психоневрологічної та соматичної патології.

Основним негативним наслідком відсутності ефекту від призначення першого препарату є прогресування епілептичного процесу з негативним впливом на всі сфери життя дитини, її когнітивне і соціальне функціонування та формуванням резистентності захворювання до терапії [2, 3]. Важливість правильного вибору першого АЕП зумовлює також той факт, що, за сучасними даними, досягнення контролю нападів та ремісії епілепсії при всіх подальших спробах є менш ймовірним. Зокрема, успішність другого варіанту терапії оцінюють на рівні 13—15 %, третього — лише 3—5 % [4, 5].

Як одну з причин неефективності або недостатньої ефективності адекватно обраного та призначеного АЕП, у разі дотримання режиму його приймання, можна розглядати недосконалість його метаболізму у конкретного пацієнта, зокрема — пов'язану з особливостями функціонування системи цитохромів P450 внаслідок поліморфізмів відповідних генів.

Метою цього дослідження було — визначити особливості підбору антиепілептичної терапії, її ефективності та безпечності у дітей з резистентними епілепсіями та поліморфізмами генів системи цитохромів P450, за пропонувати напрямки корекції терапії з урахуванням результатів даних фармакогенетичного дослідження.

В процесі роботи було обстежено 83 дитини з істинно резистентними епілепсіями віком від 11 місяців до 18 років (хлопчиків — 49, дівчаток — 34), середній вік дітей — $9,09 \pm 7,23$ роки.

Обстежені діти — мешканці України, слов'яни. До моменту звернення до відділу дитячої неврології та пароксизмальних станів ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», тривало лікувались в різних профільних медичних закладах України з приводу фармакорезистентних епілепсій. Генетичні обстеження були проведені в Інституті геронтології НАМН України, лабораторії епігенетики, м. Київ, після попереднього отримання письмової згоди батьків або дитини і батьків на дослідження.

Було використано такі методи: клініко-анамнестичний; клініко-неврологічний; клініко-психопатологічний; нейрофізіологічний — електроенцефалографічний (ЕЕГ); рутинний запис з функціональними навантаженнями, ЕЕГ після депривації нічного сну, тривалого моніторингу та відеомоніторингу ЕЕГ, моніторингу ЕЕГ під час нічного та/або денного сну; методи нейровізуалізації (ядерно-магнітно-резонансна томографія головного мозку); генетичний (алельспецифічна полімеразно-ланцюгова реакція); методи математичної статистики (аналіз вірогідності відмінностей за низкою показників між групами пацієнтів проводили з використанням критерію χ -квадрат, різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$).

Тривалість захворювання на епілепсію у дітей була у межах від 7 місяців до 17 років, переважали пацієнти з тривалістю хвороби понад 2 роки — 32,53 % та понад 5 років — 45,78 %. Вік дебюту епілепсії був від кількох днів від народження до 13 років, у 28 дітей (33,73 %) напади з'явилися у віці до 1 року. Чітко переважали симптоматичні епілепсії у 78 дітей (93,98 %). Серед типів епілептичних нападів переважали фокальні — 21 дитина (25,30 %) та фокальні в поєднанні з вторинно-генералізованими — 51 дитина (61,44 %). В структурі етіологічних чинників симптоматичних епілепсій переважали антеперинатальні гіпоксично-ішемічні уражен-

ня головного мозку, хронічні вірусні інфекції з млявим перебігом та наслідки перенесених нейроінфекцій.

Провідною причиною резистентності епілепсій до лікування були тяжкі органічні ураження ЦНС з формуванням структурних змін речовини головного мозку. Однак, крім цих причин, під час аналізу масиву анамнестичних даних було виявлено низку чинників, які на різних етапах могли сприяти формуванню фармакорезистентності (табл. 1).

Таблиця 1. Можливі чинники формування фармакорезистентності епілепсій у дітей

Чинники	Діти з фармакорезистентними епілепсіями (N = 67)	
	абс. кількість	%
Ятрогенні	19	22,89
Чинники, пов'язані з порушенням комплаєнсу	31	37,35
Поєднання чинників	17	20,48

Навіть настільки висока частота описаних вище чинників негативного впливу, виявлена у пацієнтів з резистентними епілепсіями, не надає нам можливості стверджувати про саме їхню провідну роль в генезі рефрактерності, проте її було взято до уваги під час аналізу ролі генетичних факторів.

Варіанти відповіді на перший АЕП у пацієнтів обстеженої групи (табл. 2) наочно демонструють, з одного боку, тяжкість перебігу епілепсій у дітей, які увійшли в дослідження, а з іншого — підтверджують прогностичне, з погляду формування резистентності, значення показника «відповідь на перший призначений АЕП».

Таблиця 2. Варіанти відповіді на перший призначений АЕП

Варіант відповіді	Діти з фармакорезистентними епілепсіями (N = 83)	
	абс. кількість	%
Тимчасовий контроль нападів	12	14,46
Зниження частоти нападів	17	20,48
Відсутність динаміки	54	65,06

Усі обстежені нами пацієнти до моменту звернення до відділу протягом тривалого часу (від 6 місяців до 11 років) перебували під спостереженням в різних лікувальних закладах країни, де їм проводили підбір АЕП.

Дані щодо кількості спроб призначення антиепілептичної терапії, які здійснювали в процесі лікування до досягнення задовільного результату, або (за його відсутності) на теперішній час наведено в таблиці 3.

Таблиця 3. Кількість спроб протиепілептичної терапії

Кількість спроб протиепілептичної терапії	Діти з фармакорезистентними епілепсіями (N = 83)	
	абс. кількість	%
1	4	4,82
2	8	9,64
3	17	20,48
4	16	19,28
5	7	8,43
від 5 до 10	31	37,35

Отже, у близько 85 % пацієнтів було здійснено три та більше спроб антиепілептичної терапії, причому йдеться й про монотерапію, й про комбінації різних препаратів.

Протягом захворювання обстеженим дітям призначали всі АЕП, зареєстровані в Україні, найчастіше використовували вальпроати — у 63 дітей (75,90 %), карбамазепіни — у 57 дітей (68,67 %), леветірацетам — у 55 дітей (66,27 %), ламотригін — у 46 дітей (55,42 %) і топірамат — у 43 дітей (51,81 %).

Обсяг медикаментозного лікування (АЕП), який проводиться пацієнтам на теперішній час, наведено в таблиці 4.

Таблиця 4. Кількість отримуваних на теперішній час АЕП

Кількість отримуваних АЕП	Діти з фармакорезистентними епілепсіями (N = 83)	
	абс. кількість	%
1	5	6,02
2	20	24,09
3	31	37,35
4	24	29,92
5	3	3,61

Наведені дані відображають складнощі підбору лікування, ступінь медикаментозного навантаження, необхідність урахування фармакокінетичних та фармакодинамічних особливостей всіх АЕП, що долучені до схеми лікування, їхньої взаємодії між собою та з іншими медикаментозними засобами (етіопатогенетичними та симптоматичними).

Тривалість захворювання, кількість спроб терапії та отримуваних АЕП (протягом захворювання та на теперішній час) робить надзвичайно гострим питання про можливі побічні ефекти антиепілептичної терапії.

Необхідність ґрунтовного аналізу усіх випадків небажаних ефектів терапії зумовлена також метою роботи, адже зв'язок деяких поліморфізмів генів системи цитохрому P450 з частотою та тяжкістю побічних ефектів АЕП дослідники здебільшого визнають доведеним фактом [6—10]. У 42 пацієнтів обстежуваної групи на різних етапах захворювання були зафіксовані різного ступеня тяжкості побічні ефекти терапії.

Клінічна характеристика небажаних ефектів терапії наведена в таблиці 5.

Таблиця 5. Небажані побічні ефекти терапії обстежених пацієнтів (N = 42)

Небажаний побічний ефект	Важкий		Неважкий	
	абс. кількість	%	абс. кількість	%
Агравация нападів	11	26,19	5	11,90
Алергічні реакції	8	19,04	3	7,14
Розлади шлунково-кишкового тракту	5	11,90	2	4,76
Розлади психіки та поведінки	2	4,76	3	7,14
Розлади дихання	1	2,38	—	—
Порушення терморегуляції	1	2,38	1	2,38

Задля визначення побічної реакції як важкої було обрано таку позицію — чи призвела побічна реакція до госпіталізації пацієнта і проведення йому медикаментозного лікування та скасування призначеного АЕП. Агравация нападів найчастіше була спричинена призначенням препаратів групи карбамазепіну. Також було зафіксовано випадки агравации на тлі приймання ламотригину, топірамату, етосукциміду. Алергічні реакції були виражені в основному висипаннями на шкірі, в одному випадку — тяжкий набряк Квінке. З боку органів шлунково-кишкового тракту фіксували нудоту, блювання, зниження апетиту, значуще підвищення рівня ферментів печінки. Поведінкові розлади, наявність яких призвела до скасування АЕП, полягали у вираженій «загальмованості», сонливості та, навпаки, вираженій збудженні. Порушення терморегуляції спостерігалися на фоні приймання топірамату.

Генетичне дослідження містило вивчення поліморфізмів генів CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4, а саме: CYP2C9*1, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*1, CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP3A4*1, CYP3A4*1B. Наявність відповідних поліморфізмів було встановлено у 60 із обстежених, тобто у 72,29 % з них, у 33 пацієнтів (39,76 %) — поліморфізми гену CYP2C19, у 17 (20,48 %) — поліморфізми гену CYP2C9, у 10 (12,05 %) — поліморфізми гену CYP3A4. Частота поліморфізмів CYP2C19*2 та CYP3A4*1B виявилася вірогідно вищою, ніж в українській та інших європейських популяціях [11—20], статистичної вірогідності відмінностей в частоті поліморфізмів гену CYP2C9 порівняно з українськими популяційними даними [21] не визначено. Поліморфізми гену CYP2C19 вірогідно частіше зафіксовані в нашому дослідженні порівняно з відповідними показниками, отриманими в Росії та Туреччині у схожих за дизайном дослідженнях [22, 23].

Зіставлення характеристик отримуваної фармако-терапії, її ефективності та чинників впливу на її ефективність між підгрупами пацієнтів з поліморфізмами генів системи цитохрому P450 та без них показало, що статистично вірогідних відмінностей за показниками ефективності терапії (ремісія різкої тривалості, зменшення частоти нападів, відсутність динаміки) між групами не спостерігається, також невірогідними виявилися відмінності за показниками: відповідь на перший АЕП, кількість «спроб» антиепілептичної терапії, медикаментозне навантаження на теперішній час. Водночас встановлено, що в анамнезі пацієнтів групи «без генних мутацій» вірогідно частіше ($p < 0,05$) виявляло ятрогенні чинники негативного впливу на перебіг епілепсії та їх поєднання з порушеннями комплаєнсу ((60,86 % проти 8,33 % та 47,82 % проти 6,66 % відповідно). Аналіз та оцінювання значення цього показника окремо від всього масиву даних не є коректними і, на перший погляд, його інформативність не є важливою. Водночас, відкинути настільки високу частоту чинників негативного впливу як ймовірну причину недостатньої ефективності лікування також не видається можливим. Можемо висловити припущення, що саме велика кількість випадків з наявністю негативних ятрогенних чинників та факторів комплаєнсу в групі дітей без генетичних мутацій зумовила недостатню ефективність терапії цих пацієнтів.

Щодо безпечності терапії, то в групі пацієнтів з виявленими поліморфізмами вірогідно частіше ($p < 0,05$) були зафіксовані побічні ефекти терапії взагалі (51,71 % проти 47,8 %), важкі побічні ефекти (35,00 % проти

8,69 %) та агравація нападів (23,33 % проти 8,69 %). Отримані результати загалом відповідають даним зазначених вище літературних джерел про зв'язок поліморфізмів генів системи цитохрому P450 з частотою небажаних побічних реакцій на антиепілептичну терапію та свідчать про необхідність зважати на ці генетичні особливості під час відпрацювання терапевтичної тактики.

Аналіз даних пацієнтів підгрупи «з виявленими генними мутаціями» щодо можливої ролі виявлених поліморфізмів у відсутності позитивної відповіді на перший призначений АЕП проводили ретроспективно. З цього аналізу було вилучено 7 випадків, коли призначення першого препарату не відповідало загальноновизнаним принципам та/або його доза була набагато нижчою ніж середотерапевтична.

Зіставлення варіантів стартової антиепілептичної терапії з виявленими поліморфізмами показало, що в 35 випадках (66,00 %) наявність генної мутації могла мати значення в неефективності першого препарату (виявлено поліморфізми генів цитохромів, що відповідають за метаболізм саме тих препаратів, які призначали на етапі дебюту захворювання). Тривалість приймання першого АЕП в цих випадках, навіть за умов його неефективності або недостатньої ефективності, становила в середньому 7,34 місяці. Однак, однозначно оцінити ступінь впливу на резистентність до першого адекватно призначеного АЕП визначених поліморфізмів, з огляду на «стаж» захворювання та його терапії, складно.

Водночас, цей показник — частота поліморфізмів досліджуваних генів — вірогідно вища у дітей з резистентними епілепсіями, порівняно з відповідними даними української та інших європейських популяцій та показниками, отриманими у дітей з рефрактерними епілепсіями в інших країнах. Переважання побічних ефектів антиепілептичної терапії саме у дітей з встановленими поліморфізмами свідчить про вплив генетичних особливостей на перебіг епілепсії.

Однак залишається відкритим питання щодо можливості практичного застосування даних про наявність відповідних поліморфізмів задля корекції терапії (скасування, заміна, корекція доз АЕП). На наш погляд, у випадках вже сформованої терапевтичної резистентності, коли кількість відпрацьованих варіантів терапії та отримуваних на теперішній час АЕП є чималою (в досліджуваній нами групі — близько 70 % дітей отримували три та більше препаратів, а в близько 85 % випадків три та більше схем лікування не привели до задовільного результату) чітко визначити роль саме виявленого поліморфізму і базувати лише на цьому подальшу тактику видається сумнівним.

З практичного погляду важливо, що в метаболізмі певних АЕП беруть участь кілька ферментів системи цитохрому P450. Зокрема, обмін вальпроатів, фенітоїну і барбітуратів здійснюється за участю CYP2C9 та CYP2C19, клобазаму та зонізаміду — CYP2C19 та CYP3A4. Тому встановлення наявності мутації лише за одним з відповідних генів не може бути приводом для вилучення препарату зі схеми лікування або можливості його застосування в терапії. Також слід брати до уваги, що найчастіше до терапевтичної схеми при політерапії введено як інгібітори (солі вальпроєвої кислоти), так і індуктори (карбамазепіни, окскарбазепін, топірамат, фенобарбітал) цитохромів P450 і зважити всі аспекти взаємодії препаратів між собою, особливо

на тлі метаболічних генетично зумовлених відхилень, не є можливим.

Проте, навіть при чималій тривалості епілепсії, численних спробах корекції лікування, політерапії та визначенні відповідних поліморфізмів може бути рекомендовано: 1) більш частий клінічний, інструментальний та лабораторний моніторинг стану пацієнтів з метою запобігання побічних ефектів терапії; 2) моніторинг концентрації АЕП в плазмі крові; 3) при відпрацюванні подальшої терапевтичної тактики — урахування впливу на обмін низки АЕП кількох ферментів системи цитохрому P450; 4) при необхідності корекції схеми антиепілептичного лікування за наявності клінічних показань розглянути можливість введення в терапію препаратів, в метаболізмі яких не задіяна система цитохрому P450, насамперед йдеться про леветірацетам та ламотригін.

На етапі дебюту епілепсії можливості використання фармакогенетичних показників є більшими. Безумовно, вибір першого АЕП має базуватися на загальноновизнаних правилах, однак, за умов його неефективності або виникнення важких побічних ефектів терапії, перед прийняттям рішення про заміну препарату, дослідження відповідних поліморфізмів має бути проведено, це дозволить зробити вибір другого АЕП більш обґрунтованим, а реакцію організму дитини на нього — більш прогнозованою. У разі, коли з високою ймовірністю вже на початковому етапі можна очікувати резистентності терапії, відсутності ефекту від монотерапії (епілептичні енцефалопатії, симптоматичні епілепсії внаслідок тяжких органічних уражень головного мозку з формуванням його структурних змін), генетичне дослідження є показаним якомога раніше.

Результати проведеного дослідження дозволили дійти таких висновків.

Частота поліморфізмів *CYP3A4*1B* та *CYP2C19*2* у обстежених нами пацієнтів є вірогідно вищою ($p < 0,05$), ніж в загальній українській та інших європейських популяціях. Статистичної вірогідності відмінностей в частоті поліморфізмів гену *CYP2C9* порівняно з українськими та іншими європейськими популяційними даними не визначено.

Частота поліморфізмів гену *CYP2C19* у обстежених нами пацієнтів є вірогідно вищою порівняно з відповідними даними (діти з резистентними епілепсіями) російських і турецьких дослідників.

Дітям з поліморфізмами генів системи цитохрому P450 показані: більш частий клінічний, інструментальний та лабораторний моніторинг стану пацієнтів з метою запобігання побічних ефектів терапії; моніторинг (не одноразове дослідження) концентрації АЕП в плазмі крові.

Фармакогенетичне дослідження показане на етапі дебюту епілепсії при підозрі на резистентну до терапії форму захворювання та при неефективності або важких побічних ефектах першого призначеного АЕП.

Список літератури

1. Shorvon S. Handbook of epilepsy treatment. 3rd ed. Singapore : Wiley-Blackwell, 2010; 75—146.
2. Effect of dosage failed of first antiepileptic drug on subsequent outcome / Brodie M. J., Barry S. J., Bamagous G. A. [et al.] // *Epilepsia*. 2013; 54: 194—198.
3. Treatment outcome after failure of a first antiepileptic drug / [Bonnert L. J., Turud Smith C., Donegan S., Marson A. G.] // *Neurology*. 2014; 83(6): 552—560. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000673.

4. Kwan P., Brodie M. J. Early identification of refractory epilepsy // *N Engl J Med.* 2000, Feb 3; 342(5): 314—9. DOI: 10.1056/NEJM200002033420503.
5. The consequences of refractory epilepsy and its treatment / Laxer K. D., Trinka E., Hirsch L. J. [et al.] // *Epilepsy Behav.* 2014 Aug; 37: 59—70. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.05.031.
6. The clinical impact of cytochrome P450 polymorphisms on the anti-epileptic drug therapy / Saruwatari J., Ishitsu T., Seo T. [et al.] // *Epilepsy Seizure.* 2010; 3: 34—50. DOI: <https://doi.org/10.3805/eands.3.34>.
7. Klotz U. The role of pharmacogenetics in the metabolism of antiepileptic drugs: pharmacokinetic and therapeutic implications // *Clin. Pharmacokinet.* 2007; 46: 271—279. DOI: 10.2165/00003088-200746040-00001.
8. Severe phenytoin intoxication in a subject homozygous for CYP2C9*3 / Brandolese R., Scordo M. G., Spina E. [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 70(4): 391—394. PMID: 11673755.
9. Genetic polymorphism of the CYP2C subfamily and excessive serum phenytoin concentration with central nervous system intoxication / Ninomiya H., Mamiya K., Matsuo S. [et al.] // *Ther. Drug Monit.* 2000; 22(2): 230—232. PMID: 10774639.
10. Дмитренко Д. В. Генетические особенности метаболизма вальпроатов как фактор риска развития нежелательных лекарственных явлений // *Современные проблемы науки и образования.* 2015. № 5. С. 237.
11. Кресюн В. Й., Антоненко П. Б. Поліморфізм гену цитохрому-450 2C19 на південному заході України // *Запорозький медичинський журнал.* 2011. № 13 (6). С. 36—38.
12. Poludenko H. O., Antonenko P. B. An impact of CYP3A4*1B polymorphism on rifampicin metabolism // *Journal of Education, Health and Sport.* 2017; 7(8): 1082—1090.
13. Pharmacogenetically relevant polymorphisms in Portugal / Oliveira E., Marsh S., van Booven D. J. [et al.] // *Pharmacogenomics.* 2007; 8: 703—712. DOI: 10.2217/14622416.8.7.703.
14. Prevalence of CYP2C9 polymorphisms in the south of Europe / Sanchez-Diz P., Estany-Gestal A., Aguirre C. [et al.] // *Pharmacogenomics J.* 2009; 9: 306—310. DOI: 10.1038/tpj.2009.16.
15. Frequency of cytochrome P450 2C9 allelic variants in the Chinese and French populations / Yang J. Q., Morin S., Verstuyft C. [et al.] // *Fundam Clin Pharmacol.* 2003; 17: 373—376. PMID: 12803577.
16. Analysis of CYP3A4*1B and CYP3A5*3 polymorphisms in population of Bosnia and Herzegovina / Semiz S., Dujic T., Ostanek B. [et al.] // *Med Glas (Zenica).* 2011; 8(1): 84—9. PMID: 21263403.
17. Genetic polymorphisms of cytochromes P450: CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 in Croatian population / Bozina N., Granic P., Lalic Z. [et al.] // *Croat Med J.* 2003; 44: 425—428. PMID: 12950145.
18. Interethnic differences in the relevance of CYP2C9 genotype and environmental factors for diclofenac metabolism in Hispanics from Cuba and Spain / Llerena A., Alvarez M., Dorado P. [et al.] // *Pharmacogenomics J.* 2014; 14: 229—234. DOI: 10.1038/tpj.2013.28.
19. Rosemary J. Adithan C. The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: ethnic variation and clinical significance // *Curr Clin Pharmacol.* 2007; 2(1): 93—109. PMID: 18690857.
20. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population / Gaikovitch E. A., Cascorbi I., Mrozikiewicz P. M. [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* 2003; 59(4): 303—12. DOI: 10.1007/s00228-003-0606-2.
21. Левкович Н. М., Горовенко Н. Г. Характеристика генетичної структури населення України за поліморфними варіантами генів системи детоксикації ксенобіотиків // *Фактори експериментальної еволюції організмів.* 2014. № 14. С. 208—211.
22. Гузева О. В. Оптимизация диагностики и обоснование персонализированной терапии эпилепсии у детей : дис. на соискание уч. степени доктора мед. наук : 14.01.11 : защищен. 14.04.14 : утвержд. 23.09.14 / Гузева Оксана Валентиновна. СПб., 2014. 266 с.
23. The Effect of Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 on Drug-Resistant Epilepsy in Turkish Children / Seven Mehmet, Bahadir Batar, Selin Unal [et al.] // *Molecular Diagnosis & Therapy.* 2014; 18(2): 229—236.

Надійшла до редакції 11.07.2019 р.

ТАНЦУРА Людмила Миколаївна, доктор медичних наук, науковий керівник відділу*; e-mail: _tantsura@ukr.net
ПИЛИПЕЦЬ Олена Юріївна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу*; e-mail: pelya_71@ukr.net
ТАНЦУРА Євген Олександрович, асистент кафедри загальної практики, відділення сімейної медицини Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна
ТРЕТЬЯКОВ Дмитро Володимирович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу*; e-mail: dmitrii_tretiakov@ukr.net

* — відділу дитячої психоневрології та пароксизмальних станів Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

TANTSURA Lyudmyla, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department*; e-mail: _tantsura@ukr.net
PYLYPETS Olena, MD, PhD, Senior Researcher of Department*; e-mail: pelya_71@ukr.net
TANTSURA Yevhen, Teaching Assistant of Department of General Practice-Family Medicine of the V. N. Karazin's National University, Kharkiv, Ukraine
TRETIKOV Dmytro, MD, PhD, junior researcher of Department*; e-mail: dmitrii_tretiakov@ukr.net

* — Department of child psychoneurology and paroxysmal states of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine