

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2025 Том 17 №1



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2025 Vol. 17 №1

<https://epilepsia.su>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Влияние генетических полиморфизмов *CYP2C9*, *CYP2C19* и *ABCB1* на безопасность и эффективность применения антиэпилептических препаратов

Н.А. Галанкин¹, З.Г. Тадтаева¹, И.С. Сардарян¹,
А.Н. Галустян¹, О.А. Громова²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург 194100, Российская Федерация)

² Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119333, Российская Федерация)

Для контактов: Никита Александрович Галанкин, e-mail: galankinn1999@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор литературных данных, посвященный исследованию полиморфных вариантов генов, ответственных за фармакокинетику антиэпилептических препаратов (АЭП): высокополиморфные гены изоферментов цитохрома P450 *CYP2C9* и *CYP2C19*, а также ген *ABCB1*, кодирующий белок-транспортер Р-гликопротеин. Генетические варианты *CYP2C9* и *CYP2C19* снижают скорость метаболизма, приводя к неэффективности АЭП и побочным эффектам. Полиморфизмы гена *ABCB1* влияют на уровень экспрессии Р-гликопротеина в кишечнике и гематоэнцефалическом барьере, что препятствует проникновению препаратов в головной мозг и вызывает развитие лекарственной устойчивости. Фармакогенетические исследования АЭП являются актуальным направлением в медицине, т.к. способствуют созданию научной основы для персонализированной терапии эпилепсии, разработке рекомендаций по дозированию препаратов, повышению эффективности и безопасности назначаемых АЭП. Необходимы дальнейшие исследования с участием различных групп пациентов для совершенствования индивидуализированной терапии эпилепсии в клинических условиях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

эпилепсия, антиэпилептические препараты, фармакокинетика, фармакогенетика, побочные эффекты, цитохром P450, *CYP2C9*, *CYP2C19*, Р-гликопротеин, *ABCB1*

Для цитирования

Галанкин Н.А., Тадтаева З.Г., Сардарян И.С., Галустян А.Н., Громова О.А. Влияние генетических полиморфизмов *CYP2C9*, *CYP2C19* и *ABCB1* на безопасность и эффективность применения антиэпилептических препаратов. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2025; 17 (1): 71–81. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2025.240>.

Impact of *CYP2C9*, *CYP2C19* and *ABCB1* genetic polymorphisms on antiepileptic drug safety and efficacy

N.A. Galankin¹, Z.G. Tadtaeva¹, I.S. Sardaryan¹, A.N. Galustyan¹, O.A. Gromova²

¹ Saint Petersburg Pediatric Medical University (2 Litovskaya Str., Saint Petersburg 194100, Russian Federation)

² Federal Research Center “Computer Science and Control”, Russian Academy of Sciences (44 corp. 2 Vavilov Str., Moscow 119333, Russian Federation)

Corresponding author: Nikita A. Galankin, e-mail: galankinn1999@gmail.com

ABSTRACT

A review of literature data is presented on polymorphic variants of genes responsible for antiepileptic drugs (AEDs) pharmacokinetics: highly polymorphic cytochrome P450 isoenzyme genes *CYP2C9* and *CYP2C19* as well as the gene *ABCB1* encoding transporter protein P-glycoprotein. Genetic variants in *CYP2C9* and *CYP2C19* reduce the rate of metabolism, leading to AED ineffectiveness and adverse effects. *ABCB1* gene polymorphisms affect the expression of P-glycoprotein in the intestine and the blood-brain barrier, preventing drug penetration into the brain and leading to drug resistance. AEDs pharmacogenetic studies are of high medical priority, as they contribute to creating scientific foundation for personalized epilepsy treatment, development of drug dosing recommendations, increasing efficacy and safety of commonly administered AEDs. Further studies in different patient groups are needed to improve individualized epilepsy treatment in clinical practice.

KEYWORDS

epilepsy, antiepileptic drugs, pharmacokinetics, pharmacogenetics, adverse effects, cytochrome P450, *CYP2C9*, *CYP2C19*, P-glycoprotein, *ABCB1*

For citation

Galankin N.A., Tadtaeva Z.G., Sardaryan I.S., Galustyan A.N., Gromova O.A. Impact of *CYP2C9*, *CYP2C19* and *ABCB1* genetic polymorphisms on antiepileptic drug safety and efficacy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2025; 17 (1): 71–81 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.240>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Эпилепсия – одно из наиболее распространенных в мире хронических неврологических заболеваний, которым страдает примерно 1% населения. Оно проявляется повторяющимися эпилептическими приступами, вызванными гиперсинхронными разрядами нейронов головного мозга [1]. Примерно у 60% больных эпилепсией развиваются нежелательные явления и осложнения, связанные с приемом антиэпилептических препаратов (АЭП) [2]. Подбор антиэпилептической терапии представляет определенную трудность для врача и зачастую осуществляется методом «проб и ошибок», прежде чем будет достигнут баланс между эффективностью и безопасностью препарата. Это диктует необходимость поиска и изучения генетических маркеров терапевтического ответа, что позволит создать основу для персонализированного подхода к подбору АЭП и уменьшить частоту возникновения побочных эффектов [3].

В обзоре представлены современные данные по исследованию полиморфных вариантов генов, ответственных за фармакокинетику АЭП: гены изоферментов цитохрома P450 *CYP2C9* и *CYP2C19*, а также гена *ABCB1*, кодирующего белок-транспортер Р-гликопротеин.

За последние 20 лет накоплены данные о влиянии полиморфизмов генов ферментов метаболизма на концентрацию препаратов в плазме крови и о риске токсического действия на организм. Наиболее клинически значимыми являются высокополиморфные гены белков I фазы метаболизма: изоферменты цитохрома P450 *CYP3A4*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, а также гены ферментов II фазы метаболизма, участвующих в глюкуронировании АЭП – уридин-5-дифосфат глюкуронилтрансфераз (УДФ-ГТ) *UGT1A9*, *UGT1A4*, *UGT2B7*, *UGT2B15*.

Существенную роль в фармакокинетике играют эффлюксные зависимые от аденозинтрифосфата (АТФ) транспортеры из суперсемейства ABC, которые влияют на всасывание, распределение и выведение лекарствен-

ных средств (ЛС) из организма. Они представляют собой трансмембранные белки, осуществляющие транспорт ксенобиотиков и продуктов метаболизма против градиента концентрации во внеклеточную среду. Среди суперсемейства ABC, включающего 49 белков, наибольшее количество исследований посвящены Р-гликопротеину (ген *ABCB1*), белкам, ассоциированным с множественной лекарственной устойчивостью (англ. multidrug resistance-associated proteins, MRP) (гены *ABCC1–9*), и белку устойчивости к раку молочной железы (англ. breast cancer resistance protein, BCRP) (ген *ABCG2*) [4].

Повышенная экспрессия Р-гликопротеина приводит к недостаточной эффективности АЭП вследствие интенсивного выведения из клеток и нарушения их всасывания в желудочно-кишечном тракте [5]. Р-гликопротеин локализуется на клеточной мембране энтероцитов, гепатоцитов, эпителиоцитов проксимальных канальцев почек и эндотелиоцитов гематоэнцефалического барьера, а также в лимфоцитах и клетках костного мозга [6].

Актуальные АЭП, которые являются субстратами различных изоформ цитохрома P450 и белков-транспортеров, представлены в **таблице 1** [7–17].

**ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНА *CYP2C9* /
CYP2C9 GENE POLYMORPHISMS**

Изофермент цитохрома P450 *CYP2C9* участвует в метаболизме 15–20% всех ЛС и обладает наибольшим уровнем экспрессии [18–20]. *CYP2C9* метаболизирует бриварацетам, вальпроовую кислоту (ВК), карбамазепин, лакозамид, фенитоин и фенобарбитал. К настоящему времени описано 85 полиморфных вариантов гена [21].

Наибольшую клиническую значимость для метаболизма АЭП имеют аллели *CYP2C9**2 (C430T; rs1799853) и *CYP2C9**3 (A1075C; rs1057910). Установлено различие частоты встречаемости данных полиморфизмов в популяциях. Вариант *CYP2C9**2 чаще обнаруживается в европейской популяции – 12,6% против 0,06% населения

Таблица 1. Антиэпилептические препараты (АЭП) – субстраты изоформ цитохрома P450 и белков-транспортеров [7–17]

Table 1. Antiepileptic drugs (AEDs) – substrates of cytochrome P450 isoforms and transport proteins [7–17]

АЭП / AED	Цитохромы P450 / Cytochromes P450				ABC-транспортеры / ABC-transporters		
	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	P-gp ABCB1	MRP2 ABCC2	BCRP ABCG2
Бриварацетам / Brivaracetam	Нет / No	Да / Yes	Да / Yes	Нет / No	Нет / No	Нет / No	Нет / No
Вальпроевая кислота / Valproic acid	Нет / No	Да / Yes	Да / Yes	Нет / No	Нет / No	Нет / No	Нет / No
Зонисамид / Zonisamide	Да / Yes	Нет / No	Да / Yes	Нет / No	Нет / No	н/д // n/d	Да / Yes
Карbamазепин / Carbamazepine	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes	Нет / No
Клобазам / Clobazam	Да / Yes	Нет / No	Да / Yes	Нет / No	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes
Лакосамид / Lacosamide	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes	Нет / No	Да / Yes	Да / Yes	Нет / No
Ламотриджин / Lamotrigine	Нет / No	Нет / No	Нет / No	Да / Yes	Да / Yes	Нет / No	Да / Yes
Леветирацетам / Levetiracetam	Субстратом CYP не является / Not CYP substrate				Да / Yes	Нет / No	Да / Yes
Оскарбазепин / Oxcarbazepine	Субстратом CYP не является / Not CYP substrate				Да / Yes	н/д // n/d	н/д // n/d
Перампанел / Perampanel	Да / Yes	Нет / No	Нет / No	Нет / No	Нет / No	н/д // n/d	Нет / No
Топирамат / Topiramate	Да / Yes	Нет / No	Нет / No	Нет / No	Да / Yes	Нет / No	Нет / No
Фенитоин / Phenytoin	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes	Нет / No
Фенобарбитал / Phenobarbital	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes	Нет / No	Да / Yes

Примечание. P-gp – P-гликопротеин; MRP2 (англ. multidrug resistance-associated protein 2) – белок множественной лекарственной устойчивости 2; BCRP (англ. breast cancer resistance protein) – белок устойчивости к раку молочной железы; н/д – нет данных.

Note. P-gp – P-glycoprotein; MRP2 – multidrug resistance-associated protein 2; BCRP – breast cancer resistance protein; n/d – no data.

восточно-азиатского региона. Напротив, в азиатских популяциях аллель *CYP2C9*3* встречается с частотой 11,3% [22, 23].

По результатам исследований *in vitro*, полиморфизм *CYP2C9*2* уменьшает активность фермента на 50–70%, а *CYP2C9*3* – до 75–99%, практически полностью инактивируя его [24].

Носителей аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* в гетерозиготном варианте (**1/*2* или **1/*3*) относят к «промежуточным» метаболизаторам, т.к. активность фермента у них снижена по сравнению с нормальным генотипом **1/*1*. Пациентов с гомозиготным или компаунд-гетерозиготным генотипом (**2/*2*, **3/*3* или **2/*3*) называют «медленными» метаболизаторами, т.е. значительное снижение метаболизма у таких пациентов приводит к накоплению препарата в организме, появлению нежелательных лекарственных явлений, вплоть до развития токсического эффекта. В зависимости от генетического профиля пациента врач может выбрать подходящую дозировку препарата, чтобы обеспечить максимально благоприятный клинический эффект и свести к минимуму нежелательные реакции [25].

Вальпроевая кислота / Valproic acid

ВК – это АЭП второго поколения с широким спектром действия, применяемый при различных формах эпилептических приступов. Механизм действия связан с ингибированием потенциал-зависимых натриевых и кальциевых каналов, повышением содержания гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в нейронах и активацией калиевых каналов. Возможны и другие механизмы действия [26].

Метаболизм ВК осуществляется в печени путем окисления изоферментами цитохрома P450, глюкуронирования и гидроксилирования, в результате которого образуется более 20 метаболитов, оказывающих гемато-, нейро-, гепатотоксическое действие, включая гипераммониемию и др. В частности, с образованием метаболитов 4-ene-VPA, 3-OH-VPA, 4-OH-VPA и 5-OH-VPA связывают гепатотоксическое действие препарата, а 2-ene-VPA вызывает побочные эффекты со стороны центральной нервной системы [27].

Многими отечественными и зарубежными авторами выявлено влияние полиморфизмов *CYP2C9* на концентрацию ВК и риск развития побочных эффектов (увеличение массы тела, поражение печени, гипераммониемия). Установлено, что у носителей аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* концентрация вальпроата в плазме значительно выше, чем у пациентов с нормальным генотипом [28–32]. Это свидетельствует о более низкой скорости метаболизма и необходимости снижения дозы препарата у носителей этих аллелей. Е.Н. Бочановой и др. (2019 г.) разработан алгоритм по индивидуальному подбору дозировки ВК в зависимости от генотипа *CYP2C9*. Рекомендовано снижение дозировки у промежуточных метаболизаторов с гетерозиготным генотипом (**1/*2* или **1/*3*) на 25%, а у носителей двух полиморфных аллелей (**2/*2*, **3/*3* или **2/*3*) – на 50% [33].

Известно, что у детей до 15 лет вследствие недостаточного развития систем глюкуронирования и повышенного митохондриального бета-окисления основным путем метаболизма ВК является окисление цитохромами P450 [34, 35]. Поэтому изменение активности изоферментов цитохрома P450 имеет особое клиническое зна-

чение у детей. В 2015 г. K. Tóth et al. описали феномен феноконверсии (изменения фенотипа) у детей с нормальным генотипом *CYP2C9**1/*1 [36]. Они сообщили о значительно более высокой концентрации вальпроата в крови у 65% детей с генотипом *CYP2C9**1/*1, и это изменило существующие представления о том, что медленные метаболизаторы всегда являются носителями нефункциональных аллелей. Данный феномен авторы объясняют изменением уровня экспрессии гена и связывают его снижение с воспалительным процессом, обусловленным повышенным образованием интерлейкина-6 и интерлейкина-1-бета [36].

В более позднем исследовании авторами рекомендована коррекция терапии ВК у детей с учетом генотипа и уровня экспрессии *CYP2C9* [37]. Пациентам с двумя аллелями со сниженной функцией (*2 и *3) следует отказаться от применения вальпроата. Детям с гетерозиготным генотипом (*1/*2, *1/*3) показано назначение ВК в низких дозировках, а пациентам с нормальным генотипом – среднетерапевтических доз под лабораторным контролем уровня концентрации препарата в крови [37].

Фенитоин / Phenytoin

Фенитоин – препарат первого поколения, который применяется с 1938 г. Механизм действия обусловлен ингибированием вольтаж-зависимых натриевых каналов (что способствует пролонгации инактивированного состояния), усилением проводимости хлорных каналов и ингибированием высвобождения глутамата и аспартата [38]. Фенитоин метаболизируется в печени цитохромами *CYP2C9* и *CYP2C19* до эпоксида арена, который далее подвергается действию других цитохромов и глюкуронированию [39].

Побочные реакции на фенитоин со стороны центральной нервной системы дозозависимы: при терапевтическом уровне 10–20 мг/л возникает нистагм, усиливающийся по амплитуде в условиях повышения концентрации препарата в крови, при уровне 30–40 мг/л появляются атаксия, спутанная речь, тремор, тошнота, рвота, сонливость, в тяжелых случаях при концентрации 40–50 мг/л и выше возникают спутанность сознания, судороги и кома [40].

Посредством *CYP2C9* метаболизируется до 90% фенитоина, остальные 10% – посредством *CYP2C19* [41]. Установлено, что наличие в геноме аллелей *2 и *3 гена *CYP2C9* значительно снижает активность фермента, что ведет к повышению концентрации фенитоина в плазме крови и, следовательно, токсическому эффекту [42]. Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (англ. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC) в 2020 г. выпустил рекомендации по дозированию фенитоина в зависимости от скорости метаболизма: начальная и нагрузочная дозы назначаются в соответствии со стандартными рекомендациями, поддерживающая дозировка снижается у промежуточных метаболизаторов (*1/*3, *2/*2) не менее чем на 25%, а у медленных метаболизаторов (*2/*3, *3/*3) – на 50% [25].

В исследованиях на азиатских популяциях показана связь между вариантом *CYP2C9**3 и повышенным риском

развития тяжелых кожных побочных реакций при приеме фенитоина [43–45]. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (англ. U.S. Food and Drug Administration, FDA) включило в инструкцию к фенитоину обязательный мониторинг концентрации препарата у промежуточных и медленных метаболизаторов с тщательным клиническим наблюдением для раннего выявления токсических эффектов у таких больных. Рекомендуется генотипировать пациентов азиатского происхождения на наличие аллеля *CYP2C9**3 и избегать назначения фенитоина у его носителей [46].

О влиянии генетических полиморфизмов *CYP2C9* на эффективность и безопасность других АЭП, являющихся его субстратами, в настоящее время данных мало. Поэтому сложно оценить вклад вариантов *CYP2C9* в формирование фармакологического ответа. Карбамазепин в небольшой степени метаболизируется изоферментом *CYP2C9*, связи между полиморфными вариантами *CYP2C9* и развитием побочных реакций не обнаружено [47]. Лакосамид также частично подвергается метаболизму *CYP2C9*, однако влияния полиморфных аллелей на концентрацию препарата не наблюдалось [48, 49]. У пациентов с генотипом *CYP2C9**1/*3 выявлено снижение клиренса фенобарбитала, что может свидетельствовать о накоплении препарата и риске развития токсического эффекта [50].

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНА *CYP2C19* / *CYP2C19* GENE POLYMORPHISMS

Среди цитохромов P450 *CYP2C19* имеет самый низкий уровень экспрессии. Доля *CYP2C19* составляет 1–4% от всех микросомальных ферментов печени [20]. Изофермент участвует в метаболизме бриварацетама, ВК, зонисамида, карбамазепина, клобазама, лакосаида, фенитоина, фенобарбитала.

Известно 39 аллельных вариантов *CYP2C19* [51]. Наиболее изучены полиморфизмы, значительно снижающие активность фермента: *CYP2C19**2 (G681A; rs4244285) и *CYP2C19**3 (G636A; rs4986893) [52]. Носители этих вариантов имеют повышенные риски возникновения побочных эффектов. Такие пациенты особо нуждаются в фармакогенетическом тестировании и персонализированном подборе терапии. Распространенность аллелей в различных этнических группах отличается: *CYP2C19**2 встречается преимущественно в восточной азиатской популяции (29%) и почти в 2 раза реже – среди европейцев (14,6%). Аллель *CYP2C19**3 наблюдается значительно реже в аналогичных этнических группах, составляя 4–6% и менее 1% соответственно.

Медленные метаболизаторы (генотипы *2/*2, *2/*3, *3/*3) в европейской популяции составляют 2–5%, в азиатской – 15–23% [53].

Вальпроевая кислота / Valproic acid

На китайской популяции пациентов с эпилепсией изучена взаимосвязь полиморфных вариантов *CYP2C19**2 и *CYP2C19**3 с высокой концентрацией ВК в плазме крови [29, 54]. F. Milosavljevic et al. (2024 г.) в метаанализе показали, что концентрация вальпроата у больных с про-

межуточными метаболиторами CYP2C19 была выше на 12%, с медленными – на 20%, чем у пациентов с нормальным метаболизмом [55].

В ретроспективном популяционном исследовании установлено, что эмпирически подобранные дозы ВК были ниже у пациентов с промежуточным (генотипы $*1/*2$ и $*2/*2$) и медленным (генотипы $*2/*2$, $*2/*3$, $*3/*3$) метаболизмом, чем у больных с нормальным генотипом $*1/*1$ [56]. Это свидетельствует о том, что пациенты со сниженной активностью CYP2C19 лучше переносят низкие дозировки ВК. Однако в другом популяционном исследовании зависимости между генотипом и концентрацией препарата в крови (дозировкой) обнаружено не было [57].

B. Mani et al. (2021 г.) установили, что носители аллеля $*2$ (генотипы $*1/*2$ и $*2/*2$) в 3 раза чаще имели избыток массы тела на фоне приема ВК по сравнению с пациентами с нормальным генотипом CYP2C19 $*1/*1$ [58]. Другой группой исследователей разработана популяционная модель на 290 педиатрических пациентах с эпилепсией, которая продемонстрировала роль совместного влияния вариантов $*2$ и $*3$ гена CYP2C19 и полиморфных вариантов генов УДФ-ГТ на снижение клиренса ВК [59].

Фенитоин / Phenytoin

В метаанализе, включившем 98 исследований и 12 543 пациентов с эпилепсией, изучена зависимость между концентрацией фенитоина в плазме крови и носительством полиморфизмов гена CYP2C19. Обнаружено увеличение концентрации фенитоина на 20% у промежуточных метаболиторов CYP2C19 и на 39% у медленных по сравнению с нормальным генотипом [55].

FDA рекомендует соблюдать осторожность при приеме фенитоина у медленных метаболиторов CYP2C19 из-за риска развития побочных эффектов [46]. Однако по результатам других работ влияние полиморфизмов CYP2C19 на эффективность и безопасность фенитоина не установлено, поэтому требуются дальнейшие исследования [60, 61].

Бриварацетам / Brivaracetam

Бриварацетам – новый АЭП, зарегистрированный в Российской Федерации в 2017 г. Механизм действия препарата аналогичен леветирацетаму: селективное связывание с белком синаптических везикул 2A (SV2A), ингибирование натриевых и кальциевых каналов, регуляция высвобождения нейромедиаторов и снижение возбудимости нейронов [62, 63].

Основная часть препарата гидролизует до неактивного метаболита, при этом меньшая доля подвергается гидроксилированию CYP2C19. У пациентов с медленными метаболиторами CYP2C19 образование гидроксиметаболита значительно снижается по сравнению с носителями нормального генотипа [64]. Концентрация препарата в крови увеличивается на 22% или 42% при наличии одной или двух неактивных аллелей гена CYP2C19. FDA рекомендует рассматривать возможность снижения дозировки у таких больных для предотвращения нежелательных эффектов [65].

Клобазам / Clobazam

Механизм действия клобазам заключается в потенцировании эффектов ГАМК и усилении проводимости хлорных каналов [66]. Клобазам метаболизируется под действием CYP3A4 и CYP2C19 до активного метаболита N-десметилклобазам, обладающего противосудорожной активностью [67]. N-десметилклобазам сохраняется и действует в организме дольше.

Установлено значительное влияние генетических полиморфизмов CYP2C19 на концентрацию N-десметилклобазам [68, 69]. У медленных метаболиторов она была в 5 раз выше в плазме и в 2–3 раза выше в моче, чем у нормальных метаболиторов. Согласно рекомендациям FDA титрацию у медленных метаболиторов начинают с минимальной дозы 5 мг/сут, медленно повышая до половины от среднетерапевтической дозы, с возможным увеличением дозировки при хорошей переносимости клобазам [70].

Информация о необходимости коррекции дозы препарата у пациентов с медленным метаболизмом изофермента CYP2C19 внесена в инструкцию по применению клобазам в Российской Федерации [71].

Лакосамид / Lacosamide

Лакосамид относится к АЭП третьего поколения, применяемым в терапии парциальных приступов. Механизм действия обусловлен селективным усилением медленной инактивации потенциал-зависимых натриевых каналов, которое блокирует повторное возбуждение нейронов [72]. Препарат подвергается метаболизму в печени в основном посредством CYP2C19, а также CYP2C9 и CYP3A4 [15].

Фармакогенетика лакосамида активно изучается в настоящее время, однако результаты остаются противоречивыми. По данным небольшого клинического исследования FDA, включившего 4 больных с медленным метаболизмом CYP2C19 и 8 пациентов с нормальным метаболизмом, различий в концентрации лакосамида обнаружено не было [73].

Исследование 316 детей с эпилепсией, получающих лакосамид, показало, что у носителей аллелей $*2$ и $*3$ гена CYP2C19 была более высокая концентрация лакосамида в плазме крови, чем у пациентов с нормальным метаболизмом [48]. В другом исследовании 113 педиатрических пациентов с эпилепсией влияния полиморфизмов CYP2C19 на клиренс лакосамида не выявлено [74].

S.J. Ahn et al. (2022 г.) сообщили, что зависимость «доза – концентрация» у больных с промежуточным (генотипы $*1/*2$, $*1/*3$) и медленным (генотипы $*2/*2$, $*2/*3$, $*3/*3$) метаболизмом была выше, чем у пациентов с нормальной активностью фермента, на 13% и 39% соответственно [75].

Зонисамид / Zonisamide

Механизм действия зонисамида обусловлен ингибированием потенциал-зависимых натриевых каналов и кальциевых каналов Т-типа, угнетением карбоангидразы и потенцированием эффекта ГАМК [76]. В основном метаболизируется CYP3A4, частичное влияние на метаболизм оказывают CYP2C19 и CYP3A5 [77].

В исследовании на японской популяции показано снижение клиренса зонисамида у пациентов с промежуточным (генотипы $*1/*2$, $*1/*3$) и медленным (генотипы $*2/*2$, $*2/*3$, $*3/*3$) метаболизмом CYP2C19 на 16% и 30% соответственно по сравнению с больными без полиморфных аллелей [78].

Фенобарбитал / Phenobarbital

Основной механизм действия фенобарбитала связан с усилением активности ГАМК, увеличением потока ионов хлора через мембрану нейронов, развитием гиперполяризации и снижением проницаемости мембраны [79].

Данные о роли генетических вариантов CYP2C19 в терапии пациентов, получающих фенобарбитал, противоречивы и малочисленны. У носителей аллеля CYP2C19*3 показано снижение клиренса фенобарбитала [80]. Напротив, S.M. Lee et al. (2012 г.) не обнаружили различий в клиренсе и концентрации препарата у носителей нормальных и полиморфных аллелей CYP2C19 [81]. В другом исследовании установлена взаимосвязь аллеля CYP2C19*2 с повышенным риском развития тяжелых кожных побочных реакций у пациентов, принимающих фенобарбитал [82].

Карбамазепин / Carbamazepine

Карбамазепин оказывает противоэпилептическое, антиманиакальное и анальгетическое действие. Механизм действия препарата обусловлен блокадой потенциал-зависимых натриевых каналов, приводящей к стабилизации мембран нейронов, а также подавлением высвобождения возбуждающих аминокислот и предотвращением возникновения повторных натрий-зависимых потенциалов действия в деполяризованных нейронах [83].

Карбамазепин в основном подвергается метаболизму с участием цитохромов CYP3A4, CYP3A5, частично CYP2C19 и является субстратом Р-гликопротеина [4]. В нескольких исследованиях показана связь между полиморфизмами *2 и *3 гена CYP2C19 и развитием тяжелых кожных побочных реакций при приеме карбамазепина [53].

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНА ABCB1 / ABCB1 GENE POLYMORPHISMS

Белок-транспортёр Р-гликопротеин принадлежит к суперсемейству АТФ-связывающих транспортных белков семейства ABC (англ. ATP-binding cassette transporters) и относится к субсемейству В, его кодирует ген ABCB1 (англ. ATP-binding cassette sub-family B member 1). Он также известен как белок множественной лекарственной устойчивости 1 (англ. multidrug resistance protein 1, MDR1).

Субстратами Р-гликопротеина являются: карбамазепин, клобазам, лакосамид, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, топирамат, фенитоин, фенобарбитал. Описано около 50 однонуклеотидных полиморфизмов гена ABCB1, среди которых наибольшую клиническую значимость имеют: C1236T (rs1128503), G2677T/A (rs2032582) и C3435T (rs1045642). Полиморфизм C3435T (синонимичная замена нуклеотида С на Т в положении

3435 в экзоне 26) приводит к снижению экспрессии информационной РНК (иРНК) и стабильности белковой молекулы [84]. Около 80% европейцев и 63,5% азиатов являются носителями одного или двух аллелей Т [85].

Механизм влияния полиморфизма C3435T гена ABCB1 на терапевтический эффект и безопасность препаратов при эпилепсии изучен мало. Согласно современным представлениям чрезмерная экспрессия белка-транспортёра приводит к усиленному выведению АЭП в сосудистое русло и снижению поступления препарата в эпилептический очаг [86]. D.M. Tishler et al. (1995 г.) впервые обнаружили повышенную экспрессию Р-гликопротеина в образцах ткани головного мозга методом иммуногистохимии у пациентов с лекарственной устойчивостью и выдвинули предположение о недостаточном проникновении АЭП через гематоэнцефалический барьер к мишеням в головном мозге. Методом полимеразно-цепной реакции в 11 из 19 исследованных образцов мозга обнаружено значительное увеличение уровня иРНК гена ABCB1 [87].

Карбамазепин / Carbamazepine

Метаанализ M.L. Zhang et al. (2021 г.) показал, что носители генотипов CC и CT варианта C3535T гена ABCB1 хуже отвечают на терапию карбамазепином, чем носители генотипа TT [88]. В другом метаанализе генотип CT оказался связан со сниженной концентрацией карбамазепина [89].

H.U. Rashid et al. (2024 г.) установили снижение эффективности терапии у носителей полиморфизмов C3435T, G2677T/A и C1236T гена ABCB1 (гаплотипы TTT и TTC), при этом не выявили различий в концентрации препарата [90]. В исследовании N. Djordjevic et al. (2025 г.) гаплотип TTT (C1236T, G2677T/A, C3435T) был связан с увеличением клиренса карбамазепина [91].

Леветирацетам / Levetiracetam

T. Zhao et al. (2020 г.) показали, что концентрация леветирацетама в плазме крови была выше у носителей полиморфных аллелей G2677T/A и C3435T (генотипы CT, TT) гена ABCB1. Авторы связывают это с тем, что наличие генетических полиморфизмов снижает активность Р-гликопротеина, в результате чего повышается всасывание леветирацетама в кишечнике [92].

Лакосамид / Lacosamide

В 2022 г. T. Zhao et al. установили, что варианты G2677T/A и C3435T (генотипы CT, TT) гена ABCB1 связаны со снижением концентрации лакосаида в плазме крови, и выдвинули предположение о снижении всасывания препарата в кишечнике [93].

Фенобарбитал / Phenobarbital

S. Basic et al. (2008 г.) обнаружили, что концентрация фенобарбитала в плазме крови и спинномозговой жидкости была выше у носителей полиморфизма C3535T (генотипы CT, TT) гена ABCB1, чем у пациентов с двумя нормальными аллелями в генотипе – CC [94]. В исследовании T. Keangpraphun et al. (2015 г.) показано, что у но-

сителей генотипа *CC* (полиморфизм *C3535T* гена *ABCB1*) снижен ответ на терапию фенобарбиталом, в отличие от больных с генотипами *CT* и *TT* [95].

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ / GENERAL FINDINGS

Таким образом, эффективность медикаментозного лечения эпилепсии обусловлена многими фармакокинетическими параметрами: нелинейной фармакокинетикой

базисных и некоторых новых АЭП, межиндивидуальной фармакокинетической вариабельностью, обусловленной возрастом, лекарственным взаимодействием препаратов, сопутствующей патологией, а также полиморфизмом генов, ответственных за фармакокинетику.

Исследования, продемонстрировавшие влияние полиморфных вариантов генов изоферментов цитохрома P450 и Р-гликопротеина на концентрацию, клиренс, побочные эффекты АЭП, представлены в **таблице 2**.

Таблица 2 (начало). Влияние полиморфных вариантов генов изоферментов цитохрома P450 и белка-транспортера Р-гликопротеина на неблагоприятные эффекты, концентрацию и клиренс антиэпилептических препаратов (АЭП)

Table 2 (beginning). Effect of polymorphic variants in cytochrome P450 isoenzyme and P-glycoprotein transporter protein genes on antiepileptic drugs (AEDs)-related adverse effects, concentration and clearance

АЭП / AED	Ген / Gene	SNP	Эффект / Effect	Рекомендация / Recommendation	Исследование / Study
Бриварацетам / Brivaracetam	<i>CYP2C19</i>	*2, *3	↑ концентрация в плазме / ↑ plasma concentration	Снижение дозировки / Dose reduction	[65]
Вальпроевая кислота / Valproic acid	<i>CYP2C9</i>	*2, *3	↑ концентрация в плазме, ↑ риск увеличения массы тела, гипераммониемии, повреждения печени / ↑ plasma concentration, ↑ risk of weight gain, hyperammonemia, liver damage	Снижение дозировки / Dose reduction	[28, 29, 30, 31, 32,33,36, 37]
	<i>CYP2C19</i>	*2, *3	↑ концентрация в плазме, ↓ клиренс, ↑ риск увеличения массы тела / ↑ plasma concentration, ↓ clearance, ↑ risk of weight gain	Снижение дозировки / Dose reduction	[29, 54, 56, 55, 58, 59]
Зонисамид / Zonisamide	<i>CYP2C19</i>	*2, *3	↓ клиренс / ↓ clearance	–	[78]
Карбамазепин / Carbamazepine	<i>CYP2C19</i>	*2,*3	↑ риск развития ССД/ТЭН // ↑ risk of SJS/TEN	–	[53]
	<i>ABCB1</i>	<i>C3535T</i> , <i>G2677T/A</i> , <i>C1236T</i>	↓ концентрация в плазме, ↑ клиренс, ↓ терапевтический ответ / ↓ plasma concentration, ↑ clearance, ↓ therapeutic response	–	[88, 89, 90, 91]
Клобазам / Clobazam	<i>CYP2C19</i>	*2, *3	↑ концентрация в плазме и моче / ↑ concentration in plasma and urine	Снижение дозировки / Dose reduction	[68, 69, 70]
Лакосамид / Lacosamide	<i>CYP2C19</i>	*2, *3	↑ концентрация в плазме / ↑ plasma concentration	–	[48, 75]
	<i>ABCB1</i>	<i>C3435T</i> , <i>G2677T/A</i>	↓ концентрация в плазме / ↓ plasma concentration	–	[93]
Леветирацетам / Levetiracetam	<i>ABCB1</i>	<i>C3435T</i> , <i>G2677T/A</i>	↑ концентрация в плазме / ↑ plasma concentration	–	[92]
Фенитоин / Phenytoin	<i>CYP2C9</i>	*2	↑ концентрация в плазме / ↑ plasma concentration	Снижение дозировки / Dose reduction	[25, 42, 61]
		*3	↑ концентрация в плазме, ↑ риск развития ССД/ТЭН // ↑ plasma concentration, ↑ risk of SJS/TEN	Отмена препарата / Drug withdrawal	[25, 42, 43, 44, 45, 46, 61]
	<i>CYP2C19</i>	*2, *3	↑ концентрация в плазме, ↑ риск развития ССД/ТЭН // ↑ plasma concentration, ↑ risk of SJS/TEN	Снижение дозировки / Dose reduction	[46, 55, 60]

Таблица 2 (окончание). Влияние полиморфных вариантов генов изоферментов цитохрома P450 и белка-транспортера Р-гликопротеина на неблагоприятные эффекты, концентрацию и клиренс антиэпилептических препаратов (АЭП)

Table 2 (end). Effect of polymorphic variants in cytochrome P450 isoenzyme and P-glycoprotein transporter protein genes on antiepileptic drugs (AEDs)-related adverse effects, concentration and clearance

АЭП / AED	Ген / Gene	SNP	Эффект / Effect	Рекомендация / Recommendation	Исследование / Study
Фенобарбитал / Phenobarbital	CYP2C9	*3	↓ клиренс / ↓ clearance	–	[50]
	CYP2C19	*2	↑ риск развития ССД/ТЭН // ↑ risk of SJS/TEN	–	[82]
		*3	↓ клиренс / ↓ clearance	–	[80]
	ABCB1	C3535T	↓ концентрация в плазме и ликворе, ↓ терапевтический ответ / ↓ plasma and liquor concentrations, ↓ therapeutic response	–	[94, 95]

Примечание. SNP (англ. single nucleotide polymorphism) – однонуклеотидный полиморфизм; ↑ – повышение; ↓ – снижение; ССД – синдром Стивенса–Джонсона; ТЭН – токсический эпидермальный некролиз.

Note. SNP – single nucleotide polymorphism; ↑ – increase; ↓ – decrease; SJS – Stevens–Johnson syndrome; TEN – toxic epidermal necrolysis.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Индивидуальные генетические особенности играют значительную роль в ответе на противосудорожную терапию. Фармакогенетический подход, который является ключевым для персонализированного подбора АЭП, базируется на выявлении и изучении генетических полиморфизмов.

Возможность предсказать лекарственный ответ, фармакокинетику и побочные реакции существенно облегчит подбор АЭП и позволит избежать развития нежела-

тельных эффектов, фармакорезистентности у части больных. Поиск генетической детерминированности фармакологического ответа является краеугольным камнем персонализированной медицины, позволяет повышать безопасность и эффективность лечения на основе генетического профиля пациентов.

Продолжающиеся фармакогенетические исследования способствуют изучению популяционных фармакокинетических особенностей и составлению рекомендаций для большего числа АЭП с целью оптимизации терапии.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 06.02.2025 В доработанном виде: 10.03.2025 Принята к печати: 27.03.2025 Опубликована: 31.03.2025	Received: 06.02.2025 Revision received: 10.03.2025 Accepted: 27.03.2025 Published: 31.03.2025
Вклад авторов	Authors' contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data. All authors have read and approved the final version of the manuscript
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов	The authors declare no conflict of interests
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки	The authors declare no funding
Этические аспекты	Ethics declarations
Неприменимо	Not applicable
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS LLC disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content
Права и полномочия	Rights and permissions
© 2025 Авторы; ООО «ИРБИС» Статья в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)	© 2025 The Authors. Publishing services by IRBIS LLC This is an open access article undermCC BY-NC-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Бином; 2019: 896 с. Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors. 2nd ed. Moscow: Binom; 2019: 896 pp. (in Russ.).
- Carpay J.A., Aldenkamp A.P., van Donselaar C.A. Complaints associated with the use of antiepileptic drugs: results from a community-based study. *Seizure*. 2005; 14 (3): 198–206. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2005.01.008>.
- Сычев Д.А., Шувев Г.Н., Торбенков Е.С., Адриянова М.А. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (1): 61–8. Sychev D.A., Shuev G.N., Torbenkov E.S., Adriyanova M.A. Personalized medicine: clinical pharmacologist's opinion. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (1): 61–8 (in Russ.).
- Martínez-Juárez I.E., Barrios-González D.A., Prado A.J., et al. Genes involved in pharmacoresistant epilepsy. In: Rocha L.L., Lazarowski A., Cavalheiro E.A. (Eds) Pharmacoresistance in epilepsy: from genes and molecules to promising therapies. Springer; 2023: 371–89. https://doi.org/10.1007/978-3-031-36526-3_17.
- Enrique A.V., Di Ianni M.E., Goicoechea S., et al. New anticonvulsant candidates prevent P-glycoprotein (P-gp) overexpression in a pharmacoresistant seizure model in mice. *Epilepsy Behav.* 2021; 121 (Pt B): 106451. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106451>.
- Wolking S., Schaeffeler E., Lerche H., et al. Impact of genetic polymorphisms of ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein) on drug disposition and potential clinical implications: update of the literature. *Clin Pharmacokinet.* 2015; 54 (7): 709–35. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0267-1>.
- Bruxel E.M., do Canto A.M., Bruno D.C.F., et al. Multi-omic strategies applied to the study of pharmacoresistance in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia Open*. 2022; 7 (Suppl. 1): S94–120. <https://doi.org/10.1002/epi4.12536>.
- Zhang C., Kwan P., Zuo Z., Baum L. The transport of antiepileptic drugs by P-glycoprotein. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012; 64 (10): 930–42. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.12.003>.
- Leandro K., Bicker J., Alves G., et al. ABC transporters in drug-resistant epilepsy: mechanisms of upregulation and therapeutic approaches. *Pharmacol Res.* 2019; 144: 357–76. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.04.031>.
- Saruwatari J., Ishitsu T., Nakagawa K. Update on the genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes in antiepileptic drug therapy. *Pharmaceuticals*. 2010; 3 (8): 2709–32. <https://doi.org/10.3390/ph3082709>.
- Lopez-Garcia M.A., Fera-Romero I.A., Fernando-Serrano H., et al. Genetic polymorphisms associated with antiepileptic metabolism. *Front Biosci.* 2014; 6 (2): 377–86. <https://doi.org/10.2741/E713>.
- Baltes S., Fedorowicz M., Tortós C.L., et al. Valproic acid is not a substrate for P-glycoprotein or multidrug resistance proteins 1 and 2 in a number of in vitro and in vivo transport assays. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007; 320 (1): 331–43. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.102491>.
- Grewal G.K., Kukal S., Kanojia N., et al. In vitro assessment of the effect of antiepileptic drugs on expression and function of ABC transporters and their interactions with ABCC2. *Molecules*. 2017; 22 (10): 1484. <https://doi.org/10.3390/molecules22101484>.
- Marvanova M. Pharmacokinetic characteristics of antiepileptic drugs (AEDs). *Ment Health Clin.* 2016; 6 (1): 8–20. <https://doi.org/10.9740/mhc.2015.01.008>.
- Carona A., Bicker J., Silva R., et al. Pharmacology of lacosamide: From its molecular mechanisms and pharmacokinetics to future therapeutic applications. *Life Sci.* 2021; 275: 119342. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119342>.
- Chanteux H., Kervyn S., Gerin B., et al. In vitro pharmacokinetic profile of brivaracetam (BRV) reveals low risk of drug-drug interaction (DDI) and unrestricted brain permeability (P4.276). *Neurology*. 2015; 84 (14 Suppl.): P4.276. https://doi.org/10.1212/WNL.84.14_supplement.P4.276.
- Nakanishi H., Yonezawa A., Matsubara K., Yano I. Impact of P-glycoprotein and breast cancer resistance protein on the brain distribution of antiepileptic drugs in knockout mouse models. *Eur J Pharmacol.* 2013; 710 (1–3): 20–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.03.049>.
- Isvoran A., Louet M., Vladiou D.L., et al. Pharmacogenomics of the cytochrome P450 2C family: impacts of amino acid variations on drug metabolism. *Drug Discov Today*. 2017; 22 (2): 366–76. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.09.015>.
- Daly A.K., Rettie A.E., Fowler D.M., Miners J.O. Pharmacogenomics of CYP2C9: functional and clinical considerations. *J Pers Med.* 2017; 8 (1): 1. <https://doi.org/10.3390/jpm8010001>.
- Liu J., Lu Y.F., Corton J.C., Klaassen C.D. Expression of cytochrome P450 isozyme transcripts and activities in human livers. *Xenobiotica*. 2021; 51 (3): 279–86. <https://doi.org/10.1080/00498254.2020.1867929>.
- PharmGKB. Gene-specific information tables for CYP2C9. Available at: <https://www.pharmgkb.org/page/cyp2c9RefMaterials> (accessed 26.01.2025).
- Mirzaev K.B., Fedorin D.S., Ivashchenko D.V., Sychev D.A. ADME pharmacogenetics: future outlook for Russia. *Pharmacogenomics*. 2019; 20 (11): 847–65. <https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0013>.
- Zhang Q., Qi Y., Wang S., et al. Identification and in vitro functional assessment of 10 CYP2C9 variants found in Chinese Han subjects. *Front Endocrinol.* 2023; 14: 1139805. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1139805>.
- Zhou Y., Nevosadová L., Eliasson E., Lauschke V.M. Global distribution of functionally important CYP2C9 alleles and their inferred metabolic consequences. *Hum Genomics*. 2023; 17 (1): 15. <https://doi.org/10.1186/s40246-023-00461-z>.
- Karnes J.H., Rettie A.E., Somogyi A.A., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing: 2020 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2021; 109 (2): 302–9. <https://doi.org/10.1002/cpt.2008>.
- Rahman M., Awosika A.O., Nguyen H. Valproic acid. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559112/> (accessed 26.01.2025).
- Shnayder N.A., Grechikina V.V., Khasanova A.K., et al. Therapeutic and toxic effects of valproic acid metabolites. *Metabolites*. 2023; 13 (1): 134. <https://doi.org/10.3390/metabo13010134>.
- Wang C., Wang P., Yang L.P., et al. Association of CYP2C9, CYP2A6, ACSM2A, and CPT1A gene polymorphisms with adverse effects of valproic acid in Chinese patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2017; 132: 64–9. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.02.015>.
- Zheng X.X., You Y.X., Zhao L.L., et al. Effects of UGT1A, CYP2C9/19 and ABAT polymorphisms on plasma concentration of valproic acid in Chinese epilepsy patients. *Pharmacogenomics*. 2023; 24 (3): 153–62. <https://doi.org/10.2217/pgs-2022-0156>.
- Tan L., Yu J.T., Sun Y.P., et al. The influence of cytochrome oxidase CYP2A6, CYP2B6, and CYP2C9 polymorphisms on the plasma concentrations of valproic acid in epileptic patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010; 112 (4): 320–3. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2010.01.002>.
- Шнайдер Н.А., Дмитренко 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: 24–8. Schnayder N.A., Dmitrenko D.V., Govorina Y.B., et al. Effect of polymorphisms in the CYP2C9 gene on valproic acid levels in the blood of women's in a reproductive age with epilepsy. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2015; 2: 24–8 (in Russ.).
- Yoon H.Y., Ahn M.H., Yee J., et al. Influence of CYP2C9 and CYP2A6 on plasma concentrations of valproic acid: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020; 76 (8): 1053–8. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02872-6>.
- Бочанова Е.Н., Гусев С.Д., Дмитренко Д.В. и др. Алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты для терапии эпилепсии. *Доктор.Ру*. 2019; 6: 6–11. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-161-6-6-11>.
- Bochanova E.N., Gusev S.D., Dmitrenko D.V., et al. A protocol for personalized valproic acid therapy for epilepsy. *Doctor.Ru*. 2019; 6: 6–11 (in Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-161-6-6-11>.
- Strassburg C.P., Strassburg A., Kneip S., et al. Developmental aspects of human hepatic drug glucuronidation in young children and adults. *Gut*. 2002; 50 (2): 259–65. <https://doi.org/10.1136/gut.50.2.259>.

35. McCarver D.G., Hines R.N. The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase II conjugation enzymes and regulatory mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 300 (2): 361–6. <https://doi.org/10.1124/jpet.300.2.361>.
36. Tóth K., Büdi T., Kiss Á., et al. Phenoconversion of CYP2C9 in epilepsy limits the predictive value of CYP2C9 genotype in optimizing valproate therapy. *Per Med*. 2015; 12 (3): 199–207. <https://doi.org/10.2217/pme.14.82>.
37. Monostory K., Nagy A., Tóth K., et al. Relevance of CYP2C9 function in valproate therapy. *Curr Neuropharmacol*. 2019; 17 (1): 99–106. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666171109143654>.
38. Keppel Hesselink J.M. Phenytoin: a step by step insight into its multiple mechanisms of action – 80 years of mechanistic studies in neuropharmacology. *J Neurol*. 2017; 264 (9): 2043–7. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8465-4>.
39. Thorn C.F., Whirl-Carrillo M., Leeder J.S., Klein T.E., Altman R.B. PharmGKB summary: phenytoin pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2012; 22 (6): 466–70. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32834aeedb>.
40. Iorga A., Horowitz B.Z. Phenytoin toxicity. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482444/> (accessed 26.01.2025).
41. Rosemary J., Surendiran A., Rajan S., et al. Influence of the CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms on phenytoin hydroxylation in healthy individuals from south India. *Indian J Med Res*. 2006; 123 (5): 665–70.
42. Silvado C.E., Terra V.C., Twardowsky C.A. CYP2C9 polymorphisms in epilepsy: influence on phenytoin treatment. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2018; 11: 51–8. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S108113>.
43. John S., Balakrishnan K., Sukasem C., et al. Association of HLA-B*51:01, HLA-B*55:01, CYP2C9*3, and phenytoin-induced cutaneous adverse drug reactions in the South Indian Tamil population. *J Pers Med*. 2021; 11 (8): 737. <https://doi.org/10.3390/jpm11080737>.
44. Suvichapanich S., Jittikoon J., Wichukhinda N., et al. Association analysis of CYP2C9*3 and phenytoin-induced severe cutaneous adverse reactions (SCARs) in Thai epilepsy children. *J Hum Genet*. 2015; 60 (8): 413–7. <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.47>.
45. Chang W.C., Hung S.L., Carleton B.C., Chung W.H. An update on CYP2C9 polymorphisms and phenytoin metabolism: implications for adverse effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020; 16 (8): 723–34. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1780209>.
46. U.S. Food and Drug Administration. Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labeling. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling> (accessed 26.01.2025).
47. Tanno L., Kerr D., Santos B., et al. Polymorphism Of CYP2C9 And 3A5 and carbamazepine hypersensitivity reactions in Brazilian subjects. *Clin Transl Allergy*. 2014; 4 (Suppl. 3): P118. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-4-S3-P118>.
48. Li Y., Guo H.L., Wang J., et al. CYP2C19 genotype and sodium channel blockers in lacosamide-treated children with epilepsy: two major determinants of trough lacosamide concentration or clinical response. *Ther Adv Neurol Disord*. 2024; 17: 17562864241273087. <https://doi.org/10.1177/17562864241273087>.
49. Zhao T., Li H.J., Zhang H.L., et al. Effects of CYP2C19 and CYP2C9 polymorphisms on the efficacy and plasma concentration of lacosamide in pediatric patients with epilepsy in China. *Eur J Pediatr*. 2024; 184 (1): 73. <https://doi.org/10.1007/s00431-024-05897-6>.
50. Goto S., Seo T., Murata T., et al. Population estimation of the effects of cytochrome P450 2C9 and 2C19 polymorphisms on phenobarbital clearance in Japanese. *Ther Drug Monit*. 2007; 29 (1): 118–21. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e328318030def>.
51. PharmGKB. Gene-specific information tables for CYP2C19. Available at: <https://www.pharmgkb.org/page/cyp2c19RefMaterials> (accessed 26.01.2025).
52. Dehbozorgi M., Kamalidehghan B., Hosseini I., et al. Prevalence of the CYP2C19*2 (681 G>A), *3 (636 G>A) and *17 (-806 C>T) alleles among an Iranian population of different ethnicities. *Mol Med Report*. 2018; 17 (3): 4195–202. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8377>.
53. Alvarado A.T., Muñoz A.M., Varela N., et al. Pharmacogenetic variants of CYP2C9 and CYP2C19 associated with adverse reactions induced by antiepileptic drugs used in Peru. *PHAR*. 2023; 70 (3): 603–18. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.70.e109011>.
54. Song C., Li X., Mao P., et al. Impact of CYP2C19 and CYP2C9 gene polymorphisms on sodium valproate plasma concentration in patients with epilepsy. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*. 2022; 29 (4): 198–201. <https://doi.org/10.1136/ejhp-2020-002367>.
55. Milosavljevic F., Manojlovic M., Matkovic L., et al. Pharmacogenetic variants and plasma concentrations of antiseizure drugs: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2024; 7 (8): e2425593. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.25593>.
56. Guo J., Huo Y., Li F., et al. Impact of gender, albumin, and CYP2C19 polymorphisms on valproic acid in Chinese patients: a population pharmacokinetic model. *J Int Med Res*. 2020; 48 (8): 30060520952281. <https://doi.org/10.1177/0300060520952281>.
57. Smith R.L., Haslemo T., Refsum H., Molden E. Impact of age, gender and CYP2C9/2C19 genotypes on dose-adjusted steady-state serum concentrations of valproic acid – a large-scale study based on naturalistic therapeutic drug monitoring data. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016; 72 (9): 1099–4. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2087-0>.
58. Mani B., Nair P.P., Sekhar A., et al. CYP2C19 & UGT1A6 genetic polymorphisms and the impact on valproic acid-induced weight gain in people with epilepsy: prospective genetic association study. *Epilepsy Res*. 2021; 177: 106786. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2021.106786>.
59. Mei S., Feng W., Zhu L., et al. Effect of CYP2C19, UGT1A8, and UGT2B7 on valproic acid clearance in children with epilepsy: a population pharmacokinetic model. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018; 74 (8): 1029–36. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2440-6>.
60. Kanjanasilp J., Sawangjit R., Phanthaisong S., Borihanthanawuth W. A meta-analysis of effects of CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms on phenytoin pharmacokinetic parameters. *Pharmacogenomics*. 2021; 22 (10): 629–40. <https://doi.org/10.2217/pgs-2020-0151>.
61. Fohner A.E., Rettie A.E., Thai K.K., et al. Associations of CYP2C9 and CYP2C19 pharmacogenetic variation with phenytoin-induced cutaneous adverse drug reactions. *Clin Transl Sci*. 2020; 13 (5): 1004–9. <https://doi.org/10.1111/cts.12787>.
62. Klitgaard H., Matagne A., Nicolas J.M., et al. Brivaracetam: rationale for discovery and preclinical profile of a selective SV2A ligand for epilepsy treatment. *Epilepsia*. 2016; 57 (4): 538–48. <https://doi.org/10.1111/epi.13340>.
63. Тадтаева З.Г., Галустян А.Н., Громова О.А., Сардарян И.С. Антиэпилептические препараты третьего поколения: механизм действия, фармакокинетика, взаимодействие и применение в детском возрасте. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2023; 15 (2): 160–70. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.149>.
64. Тадтаева З.Г., Галустян А.Н., Громова О.А., Сардарян И.С. Third generation antiepileptic drugs: mechanism of action, pharmacokinetics, interaction and use in childhood. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2023; 15 (2): 160–70 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.149>.
65. Stockis A., Watanabe S., Rouits E., et al. Brivaracetam single and multiple rising oral dose study in healthy Japanese participants: influence of CYP2C19 genotype. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2014; 29 (5): 394–9. <https://doi.org/10.2133/dmpk.dmpk-14-rg-010>.
66. National library of medicine. DailyMed. BRIVIACT – brivaracetam tablet, film coated. BRIVIACT – brivaracetam solution. BRIVIACT – brivaracetam injection, suspension. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=3cf2f439-0e97-443e-8e33-25cecf616f6c> (accessed 26.01.2025).
67. Gauthier A.C., Mattson R.H. Clobazam: a safe, efficacious, and newly rediscovered therapeutic for epilepsy. *CNS Neurosci Ther*. 2015; 21 (7): 543–8. <https://doi.org/10.1111/cns.12399>.
68. Giraud C., Tran A., Rey E., et al. In vitro characterization of clobazam metabolism by recombinant cytochrome P450 enzymes: importance of CYP2C19. *Drug Metab Dispos*. 2004; 32 (11): 1279–86. <https://doi.org/10.1124/dmd.32.11>.
69. Saruwatari J., Ogusu N., Shimomasuda M., et al. Effects of CYP2C19 and P450 oxidoreductase polymorphisms on the population pharmacokinetics of clobazam and N-desmethyloclobazam in Japanese patients with epilepsy. *Ther Drug Monit*. 2014; 36 (3): 302–9. <https://doi.org/10.1097/FTD.000000000000015>.
70. Yamamoto Y., Takahashi Y., Imai K., et al. Influence of CYP2C19 polymorphism and concomitant antiepileptic drugs on serum

- clobazam and N-desmethyl clobazam concentrations in patients with epilepsy. *Ther Drug Monit.* 2013; 35 (3): 305–12. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e318283b49a>.
70. National library of medicine. DailyMed. CLOBAZAM – clobazam tablet. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=cf31b8d1-0d19-4529-99b6-1f7366064a3c> (accessed 26.01.2025).
71. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Клобазам®. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2756180d-cf4b-4084-b3de-720eabf463c5 (дата обращения 26.01.2025). State Register of Medicines. Instructions for medical use of the drug Clobazam®. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2756180d-cf4b-4084-b3de-720eabf463c5 (accessed 26.01.2025).
72. Тадтаева З.Г., Галустян А.Н., Громова О.А. и др. Фармакотерапия эпилепсии. Краткий справочник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023: 96 с. Tadtayeva Z.G., Galustyan A.N., Gromova O.A., et al. Pharmacotherapy of epilepsy. A brief reference. Moscow: GEOTAR-Media; 2023: 96 pp. (in Russ.).
73. National library of medicine. DailyMed. VIMPAT – lacosamide tablet, film coated. VIMPAT – lacosamide injection. VIMPAT – lacosamide solution. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=9e79b42c-38a3-4b2c-a196-a5a1948250e2> (accessed 26.01.2025).
74. Wang J., Mei Y., Liang S., et al. How to handle a missed or delayed dose of lacosamide in pediatric patients with epilepsy? A model-informed individual dosing. *Epilepsy Behav.* 2024; 151: 109601. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109601>.
75. Ahn S.J., Oh J., Kim D.Y., et al. Effects of CYP2C19 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of lacosamide in Korean patients with epilepsy. *Epilepsia.* 2022; 63 (11): 2958–69. <https://doi.org/10.1111/epi.17399>.
76. Biton V. Clinical pharmacology and mechanism of action of zonisamide. *Clin Neuropharmacol.* 2007; 30 (4): 230–40. <https://doi.org/10.1097/wnf.0b013e3180413d7d>.
77. Pal R., Singh K., Khan S.A., et al. Reactive metabolites of the anticonvulsant drugs and approaches to minimize the adverse drug reaction. *Eur J Med Chem.* 2021; 226: 113890. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113890>.
78. Okada Y., Seo T., Ishitsu T., et al. Population estimation regarding the effects of cytochrome P450 2C19 and 3A5 polymorphisms on zonisamide clearance. *Ther Drug Monit.* 2008; 30 (4): 540–3. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e31817d842a>.
79. Kwan P., Brodie M.J. Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: a critical review. *Epilepsia.* 2004; 45 (9): 1141–9. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.12704.x>.
80. Yukawa E., Mamiya K. Effect of CYP2C19 genetic polymorphism on pharmacokinetics of phenytoin and phenobarbital in Japanese epileptic patients using Non-Linear Mixed Effects Model approach. *J Clin Pharm Ther.* 2006; 31 (3): 275–82. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2006.00712.x>.
81. Lee S.M., Chung J.Y., Lee Y.M., et al. Effects of cytochrome P450 (CYP)2C19 polymorphisms on pharmacokinetics of phenobarbital in neonates and infants with seizures. *Arch Dis Child.* 2012; 97 (6): 569–72. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300538>.
82. Manuyakorn W., Siripool K., Kamchaisatian W., et al. Phenobarbital-induced severe cutaneous adverse drug reactions are associated with CYP2C19*2 in Thai children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013; 24 (3): 299–303. <https://doi.org/10.1111/pai.12058>.
83. Maan J.S., Saadabadi A. Carbamazepine. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482455/> (accessed 26.01.2025).
84. Zawadzka I., Jeleń A., Pietrzak J., et al. The impact of ABCB1 gene polymorphism and its expression on non-small-cell lung cancer development, progression and therapy – preliminary report. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 6188. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63265-4>.
85. Biswas M. Predictive association of ABCB1 C3435T genetic polymorphism with the efficacy or safety of lopinavir and ritonavir in COVID-19 patients. *Pharmacogenomics.* 2021; 22 (6): 375–81. <https://doi.org/10.2217/pgs-2020-0096>.
86. Chouchi M., Kaabachi W., Klaw H., et al. Relationship between ABCB1 3435TT genotype and antiepileptic drugs resistance in Epilepsy: updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2017; 17 (1): 32. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0801-x>.
87. Tishler D.M., Weinberg K.I., Hinton D.R., et al. MDR1 gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia.* 1995; 36 (1): 1–6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb01657.x>.
88. Zhang M.L., Chen X.L., Bai Z.F., et al. ABCB1 c.3435C>T and EPHX1 c.416A>G polymorphisms influence plasma carbamazepine concentration, metabolism, and pharmacoresistance in epileptic patients. *Gene.* 2021; 805: 145907. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145907>.
89. Fan Y.X., Zhang Z., Meng J.R., et al. Association of ABCB1 polymorphisms with carbamazepine metabolism and resistance in epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2021; 177: 106785. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106785>.
90. Rashid H.U., Ullah S., Carr D.F., et al. The association of ABCB1 gene polymorphism with clinical response to carbamazepine monotherapy in patients with epilepsy. *Mol Biol Rep.* 2024; 51 (1): 191. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-09061-5>.
91. Djordjevic N., Cukic J., Dragas Milovanovic D., et al. ABCB1 Polymorphism is associated with higher carbamazepine clearance in children. *Pediatr Rep.* 2025; 17 (1): 10. <https://doi.org/10.3390/pediatric17010010>.
92. Zhao T., Yu J., Wang T.T., et al. Impact of ABCB1 polymorphism on levetiracetam serum concentrations in epileptic uygur children in china. *Ther Drug Monit.* 2020; 42 (6): 886–92. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000805>.
93. Zhao T., Li H.J., Feng J., et al. Impact of ABCB1 polymorphisms on lacosamide serum concentrations in uygur pediatric patients with epilepsy in china. *Ther Drug Monit.* 2022; 44 (3): 455–64. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000927>.
94. Basic S., Hajnsek S., Bozina N., et al. The influence of C3435T polymorphism of ABCB1 gene on penetration of phenobarbital across the blood-brain barrier in patients with generalized epilepsy. *Seizure.* 2008; 17 (6): 524–30. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2008.01.003>.
95. Keangraphun T., Towanabut S., Chinvarun Y., Kijisanayotin P. Association of ABCB1 C3435T polymorphism with phenobarbital resistance in Thai patients with epilepsy. *J Clin Pharm Ther.* 2015; 40 (3): 315–9. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12263>.

Сведения об авторах / About the authors

Галанкин Никита Александрович / Nikita A. Galankin – ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8422-5487>. WoS ResearcherID: KDP-1487-2024. eLibrary SPIN-code: 3168-5123. E-mail: galankinn1999@gmail.com.

Тадтаева Зара Григорьевна, д.м.н., проф. / Zara G. Tadtayeva, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5809-1457>. eLibrary SPIN-code: 6086-0169.

Сардарян Иван Суренович, к.м.н., доцент / Ivan S. Sardaryan, PhD, Assoc. Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1528-411X>. Scopus Author ID: 57200672112; eLibrary SPIN-code: 9522-9761.

Галустян Анна Николаевна, к.м.н., доцент / Anna N. Galustyan, PhD, Assoc. Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9679-632X>. eLibrary SPIN-code: 3303-7650.

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф. / Olga A. Gromova, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>. WoS ResearcherID: J-4946-2017. Scopus Author ID: 7003589812. eLibrary SPIN-code: 6317-9833.