

ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ: ФОКУС НА ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Кантемирова Б.И.¹, Стародубцев А.К.², Сычев Д.А.²,
Белопасов В.В.¹, Цоцонава Ж.М.¹, Григанов В.И.¹

¹ ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

² ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России, Москва

Резюме: впервые у детей пяти разных национальностей, проживающих на территории Астраханского региона, изучен полиморфизм гена CYP2C19 по полиморфному маркеру G681A. Выявлено статистически достоверное различие в частотах встречаемости генотипов CYP2C19, ассоциированных как с быстрым, так и с медленным метаболизмом лекарственных средств-субстратов, что свидетельствует о важности индивидуального изучения полиморфизма CYP2C19. По восстановленному глутатиону крови изучена активность второй фазы биотрансформации антиэпилептических препаратов. Сформулированы предложения по совершенствованию фармакотерапии эпилепсии у детей.

Ключевые слова: биотрансформация, дети, изоферменты цитохрома P 450, эпилепсия, совершенствование фармакотерапии, этническая фармакогенетика.

Прогресс в изучении, диагностике и лечении эпилепсии не позволил полностью контролировать течение заболевания, избежать рецидивов (более чем у 30% больных), побочных эффектов антиэпилептических препаратов (АЭП). Проблема рациональной антиэпилептической терапии особенно актуальна для больных с фармакорезистентными формами эпилепсии, наличием коморбидной патологии, идиосинкразии, фармакокинетической, фармакодинамической, вторично-приобретенной толерантности к АЭП при их повторном назначении [3,4,9,10,18,23,25].

Неудовлетворенность результатами лечения объясняется неправильным выбором препарата, его дозы, отсутствием корректировки дозового режима, широким распространением в аптечной сети дженериков АЭП, особенностями механизма действия, фармакокинетическим взаимодействием препаратов друг с

другом, побочным влиянием на органы «мишени» (ЦНС, печень, почки, органы чувств), их функционирование, клинические и биохимические параметры [8].

Важное значение имеет генетически детерминированная фармакорезистентность. Идентифицировано более 20 генетических эпилептических синдромов [24]. По мнению ряда ученых, прогресс в генетике эпилепсии усложнил, а не упростил понимание ряда аспектов этого заболевания [27]. До сих пор не решено: фармакорезистентность больных эпилепсией генетически детерминирована или приобретена вследствие длительной неадекватной фармакотерапии [6]. Вариации эффективности объясняются генетическим полиморфизмом метаболических систем, взаимодействием их с индукторами и ингибиторами печеночного метаболизма [11].

При эпилепсии наиболее изучены мутации генов C802T, SCN1A, MDR1, FABP2, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4. Исследования в основном касаются взрослых пациентов [1,5,7,17,26].

При носительстве генов, ассоциированных с быстрым метаболизмом ЛС, возможно снижение клинической эффективности препаратов. В случае обнаружения генотипов, ассоциированных с медленным метаболизмом ЛС-субстратов, можно ожидать возникновение побочных эффектов, связанных с кумуляцией препаратов в плазме крови [12,15].

Несмотря на большое количество АЭП, в неврологической практике наиболее часто назначаемыми базисными противоэпилептическими средствами, особенно у детей раннего возраста, являются производные вальпроевой кислоты и карбамазепина.

Вальпроевая кислота является субстратом CYP2C19, карбамазепин является ингибитором CYP2C19. Ген CYP2C19 имеет ряд мутаций. Распространенность медленного типа метаболизма среди европейского населения составляет 2-5%, среди азиатского – 15-20% [12,15]. После окисления монооксигеназной системой цитохрома P450 при участии изофермента CYP2C19 метаболиты вальпроевой кисло-

ты конъюгируются с глутатионом, от количества которого зависит качество элиминации метаболитов вальпроатов из организма [12].

Результаты фармакогенетических исследований, проведенных отечественными и зарубежными учеными, свидетельствуют о наличии этнического полиморфизма генов системы цитохрома P450 печени, выполняющей важнейшую роль в метаболизме ЛС [2,13,16,19,20,21,22].

Нам представилось важным провести сравнительное фармакогенетическое тестирование CYP2C19 среди детей основных этнических групп Астраханского региона: русских, калмыков, татар, ингушей и чеченцев [14].

Цель исследования – для совершенствования антиэпилептической терапии изучить частоту встречаемости полиморфных генотипов CYP2C19 у детей разных этнических групп, проживающих на территории Астраханского региона; исследовать уровень восстановленного глутатиона сыворотки крови у детей, получающих противосудорожную терапию.

Материалы и методы

Работа выполнена на кафедре педиатрии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых – кандидатов наук – за проект «Разработка алгоритмов персонализированной фармакотерапии в педиатрии на примере Астраханского региона» (МК-1767.2011.7). Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе изучалась частота встречаемости полиморфных генов CYP2C19 у детей разных этнических групп, определяющих различную скорость первой фазы биотрансформации вальпроатов в печени. На втором этапе по восстановленному глутатиону крови определялась активность второй конъюгационной фазы метаболизма вальпроатов.

В фармакогенетическом тестировании приняло участие 250 детей разных этнических групп: русские, калмыки, ингуши, чеченцы, татары. В каждую этническую группу вошло по 50 человек. Возраст обследуемых – от 2 до 18 лет.

Обследование проводилось при добровольном согласии ребенка или его родителей, после ознакомления с целями и задачами исследования. Этническая принадлежность определялась тем, как себя сами идентифицировали оба родителя. При формировании этнических групп в исследование не вошли дети, рожденные от смешанных браков, близкие родственники в пределах одной семьи (братья и сестры). В качестве биологического материала использовалась цельная кровь, полученная из кубитальной вены, собранная в пробирки с ЭДТА. Определение полиморфизма CYP2C19 осуществляли методом полимеразной цепной реакции, предварительно выделив ДНК из образцов крови, в лаборатории Научно-

исследовательского института акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта Северо-Западного отделения РАМН, г. Санкт-Петербург.

Статистическую обработку результатов осуществляли методами непараметрической статистики с использованием программы GraphPad. Для изучения распределения частот полиморфизма гена CYP2C19 использовали метод χ^2 (уравнение Пирсона с поправкой Йетса) и метод Фишера. Для изучения равновесного распределения частот генотипов CYP2C19 в исследуемых этнических группах использовали формулу Харди-Вайнберга. Соответствие уравнению Харди-Вайнберга считали достоверным при $p > 0,05$.

Уровень восстановленного глутатиона оценивали по методу Вудворту-Фрей. В качестве исследуемого материала использовалась цельная кровь 74 детей, больных различными формами эпилепсии. Возраст детей – от 6 до 17 лет. Дети получали стационарную помощь в условиях отделения ЦНС ГКБ № 2 г. Астрахани с 2007 по 2009 г. Диагноз заболевания был установлен с учетом рекомендаций Международной противосудорожной лиги (ILAE, 1989) и ее специализированного комитета (Task Force, 2001) и составил: криптогенная эпилепсия – 57% (криптогенная эпилепсия с вторично-генерализованными припадками – 24%; криптогенная генерализованная эпилепсия в форме частых тонико-клонических судорог – 18%; криптогенная фокальная эпилепсия – 15%; идиопатическая эпилепсия – 7% (детская и юношеская); впервые возникший изолированный судорожный приступ – 1 ребенок; впервые возникший генерализованный судорожный приступ – 3%; симптоматическая эпилепсия – 29% (в форме генерализованных приступов – 18%; парциальных приступов – 11%). Из противосудорожных препаратов наиболее часто назначались производные вальпроовой кислоты: депакин – 43%, в виде короткодействующей (сироп) и пролонгированной формы (депакин-хроно) и карбамазепин (финлепсин) – 37% в соответствующих возрастных дозировках. В 14% случаев использовалась комбинация вальпроатов и карбамазепина, в 6% случаев назначались современные АЭП (топамакс).

Результаты и их обсуждение

При изучении равновесного распределения частот генотипов CYP2C19 по полиморфному маркеру G681A в общей выборке ($n=250$) было установлено, что группа исследования соответствует равновесию Харди-Вайнберга $-\chi^2=0,8242$, $p=0,3640$ ($p > 0,05$), что свидетельствует о репрезентативности выборки. Во всех наблюдаемых нами этнических группах также наблюдалось соответствие равновесному распределению частот генотипов CYP2C19 по полиморфному маркеру G681A, согласно уравнению Харди-Вайнберга: в группе детей русской национальности $\chi^2=0,7830$, $p=0,3762$ ($p > 0,05$), в группе детей калмыцкой национальности $\chi^2=0,3240$, $p=0,5692$ ($p > 0,05$), в ингушской этнической группе $\chi^2=0,1212$,

$p=0,7277(p>0,05)$, в группе детей чеченской национальности $\chi^2=0,3267$, $p=0,5676$ ($p>0,05$), в татарской этнической группе $\chi^2=0,2976$, $p=0,5854$ ($p>0,05$).

При сравнении частот генотипов CYP2C19 по полиморфному маркеру G681A у детей русской и чеченской национальности (см. табл. 1) разница в частотах распределения оказалась недостоверной ($\chi^2=0,2061$, $p=0,6499$; метод Фишера – $p=0,6064$). Генотип GG, ассоциированный с быстрым метаболизмом АЭП, у русских детей выявлялся в 77%, у детей чеченской национальности – в 82%. Дети с генотипом GG, несомненно, нуждаются в коррекции дозы, поскольку быстрая биотрансформация АЭП будет способствовать снижению терапевтической концентрации препаратов в крови, а это может спровоцировать эпилептический приступ. Генотипы GA и AA, ассоциированные с медленным метаболизмом лекарственных средств-субстратов CYP2C19, определялись у 23% русских и 18% чеченских детей. Носители этих генотипов, напротив, нуждаются в медленном титровании дозы, поскольку относятся к группе риска по нежелательным побочным реакциям, связанным с медленной биотрансформацией и кумуляцией препаратов [12,15].

При сравнении частот распределения генотипов CYP2C19 по маркеру G681A у русских и калмыков статистически достоверной разницы в распределении частот полиморфных аллелей CYP2C19 не получено (см. табл. 1). Генотип GG встречался у 77% детей русской и 62% калмыцкой национальности. Медленный тип метаболизма АЭП (суммарный гетерозиготный GA и гомозиготный AA) наблюдался у 23% русских детей и 38% калмыков ($\chi^2=1,836$, $p=0,1755$; метод Фишера, $p=0,1262$).

В группах детей русской и ингушской национальностей полиморфные типы гена CYP2C19, идентифицируемые по маркеру G681A, были распределены примерно равномерно, без статистически достоверной разницы. Генотип GG, ассоциированный с быстрым метаболизмом АЭП, встречался у 77% детей русской и 88% ингушской национальности (см. табл. 1). Генотипы GA и AA, ассоциированные с медленным метаболизмом АЭП, встречались у 23% русских и 12% ингушских детей ($\chi^2=1,195$, $p=0,2744$; метод Фишера, $p=0,2593$).

При сравнении распределения частот генотипов CYP2C19, определяемых по полиморфному маркеру G681A, у калмыков и ингушей выявлены выраженные статистически достоверные отличия ($\chi^2=5,765$,

$p=0,0163$; метод Фишера, $p=0,0102$ (см. табл. 1). Наличие генотипа GG, ассоциированного с быстрым метаболизмом АЭП, наблюдалось у 62% калмыков и 88% ингушей. Генотипы GA и AA, ассоциированные с медленным метаболизмом ЛС – субстратов CYP2C19 – выявлены у 38% калмыков и 12% ингушей.

Статистически достоверные различия в частотах встречаемости исследуемых генотипов были получены также при сравнении частот распределения полиморфных генов у калмыков и чеченцев (см. табл. 1). Генотип GG встречался у 62% калмыков и 82% чеченцев. Генотипы GA и AA встречались у 38% детей калмыцкой национальности и 18% – чеченской.

При сравнении частот распределения генотипов CYP2C19 по маркеру G681A у детей ингушской и чеченской национальности (см. табл. 1) статистически достоверной разницы распределения не выявлено, что, на наш взгляд, можно объяснить родством и схожестью двух народностей, проживающих длительное время в одинаковых эколого-географических условиях.

При сравнении частот распределения полиморфных генотипов по маркеру CYP2C19 у детей татарской и ингушской национальности установлено, что частота встречаемости трех типов GG, GA, AA практически равномерно распределена в обеих этнических группах (см. табл. 1). Разница оказалась статистически не достоверной. Генотип GG, ассоциированный с быстрым метаболизмом АЭП, выявлен у 80% татар и 88% ингушей. Генотипы GA и AA, ассоциированные с медленным метаболизмом АЭП, наблюдались у 20% татар и 12% детей ингушской национальности ($\chi^2=0,4314$, $p=0,5113$; метод Фишера, $p=0,5130$).

В группах детей татарской и чеченской национальностей частоты распределения генотипов CYP2C19 практически не отличались (см. табл. 1). Генотип GG, предполагающий быстрый метаболизм АЭП, встречался у 80% татар и 82% чеченцев. Медленными метаболизаторами в группе татар оказались 20% детей, среди детей чеченской национальности – 18% ($\chi^2=0,00097$, $p=0,9751$; метод Фишера, $p=0,7743$).

При сравнении частот генотипов CYP2C19 по полиморфному маркеру G681A у детей русской и татарской национальностей разница в частотах распределения оказалась также недостоверной ($\chi^2=0,005781$, $p=0,9394$; метод Фишера, $p=0,7965$) (см. табл. 1). Одинаково часто в обеих этнических группах встречался генотип GG, предполагающий быстрый метаболизм АЭП: у детей русской национальности – 77%, у детей татарской этни-

Изофермент цитохрома P450	Генотип	Этнические группы				
		русские	татары	калмыки	чеченцы	ингуши
CYP2C19 (по полиморфному маркеру G681A)	GG, ассоциированный с быстрой скоростью метаболизма АЭП	40 (77%)	40 (80%)	31 (62%)	41 (82%)	44 (88%)
	GA+AA, ассоциированные с медленным метаболизмом АЭП (гетеро и гомозиготы)	10 (23%)	10 (20%)	19 (38%)*	9 (18%)*	6 (12%)*

Таблица 1. Сравнительное популяционное изучение частот генотипов CYP2C19 (по полиморфному маркеру G681A) у детей разных этнических групп (n=50), проживающих на территории Астраханского региона.

*Статистически достоверные отличия в распределении частот генотипов.

ческой группы – 80%. Генотипы GA и AA, ассоциированные с медленным типом метаболизма АЭП, определялись в 23 и 20% случаев соответственно.

При сравнении распределения частот генотипов по полиморфному маркеру CYP2C19 у детей калмыков и татар (см. табл. 1) было выявлено практически равномерное распределение полиморфных аллелей GG, GA, AA без статистически достоверной разницы ($\chi^2=2,177$, $p=0,1401$; метод Фишера, $p=0,1392$). Генотипы GA и AA, ассоциированные с медленным типом метаболизма АЭП, наблюдались в 38% случаев у детей калмыцкой национальности и 20% – татарской.

При изучении количественного показателя восстановленного глутатиона крови титрованием по методу Вудворту-Фрей оказалось, что в зависимости от длительности непрерывной противоэпилептической терапии, уровень восстановленного глутатиона был снижен по сравнению с нормальными величинами со статистически достоверной разницей отличий в $p<0,001$ (см. табл. 2). Угнетение второй фазы метаболизма противоэпилептических препаратов (конъюгации с глутатионом), по нашему мнению, может приводить к накоплению метаболитов противоэпилептических препаратов и способствовать, тем самым, проявлению нежелательных побочных эффектов.

Для повышения концентрации восстановленного глутатиона в плазме крови и усиления элиминации метаболитов противоэпилептических средств мы использовали донатор цистеина для глутатиона – глицин в соответствующей возрастной дозировке. Вклю-

чение в схему противоэпилептической терапии у детей глицина ($n=23$) позволило уже через 7-10 дней статистически достоверно ($p<0,01$) повысить уровень восстановленного глутатиона, при этом увеличения частоты приступов не отмечалось (см. табл. 3).

Выводы

У детей ингушской, калмыцкой и чеченской национальностей, проживающих на территории Астраханского региона, выявлена статистически достоверная разная частота встречаемости генотипов изофермента цитохрома P450 CYP2C19, определяемых по маркеру G681A, что может свидетельствовать о наличии этнической специфичности метаболизма АЭП. На наш взгляд, заслуживает внимания высокая частота встречаемости у них генотипа, ассоциированного с медленным метаболизмом АЭП, что может быть предопределяющим фактором в возникновении более частых нежелательных побочных эффектов. Высокая частота встречаемости генотипа GG, предполагающего быстрый метаболизм АЭП, отмечена во всех этнических группах детей. Комбинация в этом случае вальпроатов с индуктором CYP2C19 карбамазепином приведет к усилению скорости метаболизма АЭП и, возможно, потере контроля над заболеванием с формированием фармакорезистентных форм. С целью совершенствования фармакотерапии АЭП дополнительно к традиционно применяющимся методам мониторинга эффективности и безопасности противоэпилептической терапии предлагается:

Норма (мкм/л)	Длительность до 3 лет (мкм/л)	Длительность до 5 лет (мкм/л)	Длительность свыше 10 лет (мкм/л)
1066±30	750±84 (n=15) $p1<0,001$	620±86 (n=36) $p2$ –НД $p3<0,001$	340±90 (n=23) $p4<0,05$ $p5<0,001$

Таблица 2. Содержание восстановленного глутатиона в сыворотке крови детей, больных эпилепсией, в зависимости от длительности проводимой противоэпилептической терапии.

Примечание: $p1$ – достоверность различий между уровнем восстановленного глутатиона детей, больных эпилепсией, и получающих непрерывную АЭТ до 3 лет и нормальными величинами восстановленного глутатиона;

$p2$ – достоверность различий между уровнем восстановленного глутатиона детей, больных эпилепсией и получающих непрерывную АЭТ до 3 лет, и уровнем восстановленного глутатиона детей, больных эпилепсией и получающих непрерывную АЭТ до 5 лет; $p3$ – достоверность различий между уровнем восстановленного глутатиона детей, больных эпилепсией и получающих непрерывную АЭТ до 5 лет, и нормальными величинами; $p4$ – достоверность различий между уровнем восстановленного глутатиона детей, больных эпилепсией и получающих непрерывную АЭТ до 5 лет, и уровнем восстановленного глутатиона детей, больных эпилепсией и получающих непрерывную АЭТ свыше 10 лет; $p5$ – достоверность различий между уровнем восстановленного глутатиона детей, больных эпилепсией и получающих непрерывную АЭТ свыше 10 лет, и нормальными величинами восстановленного глутатиона.

Уровень восстановленного глутатиона до включения в схему антиэпилептической терапии глицина (мкм/л), (n=23)	Уровень восстановленного глутатиона на фоне включения в схему антиэпилептической терапии глицина (мкм/л), (n=23)
570±81* $p<0,01$	890±94*

Таблица 3. Динамика количественного показателя восстановленного глутатиона крови у детей, получающих противоэпилептическую терапию, на фоне включения в схему терапии глицина в соответствующих возрастных дозировках.

**Достоверность различий количественного показателя восстановленного глутатиона крови у детей, получающих противоэпилептическую терапию, в динамике на фоне включения в схему терапии глицина $p<0,01$.*

1. При назначении вальпроатов и карбамазепина обязательно индивидуальное изучение у детей полиморфизма гена CYP2C19;
2. При обнаружении генотипов, ассоциированных с медленным метаболизмом АЭП, необходимо начинать фармакотерапию эпилепсии с использования препаратов в малых суточных дозах ($\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{4}$ от среднетерапевтической), с последующим медленным титрованием дозы до оптимальной, позволяющей контролировать течение заболевания. При высоком риске нежелательных побочных эффектов имеется необходимость динамического фармакокинетического контроля уровня АЭП в плазме крови. В качестве альтернативы может быть подбор АЭП из других групп, не метаболизирующихся CYP2C19;
3. С целью усиления элиминации метаболитов вальпроатов и повышения активности второй, конъюгационной фазы метаболизма АЭП, дополнительно включать в противосудорожную терапию донатор цистеина для глутатиона – глицин в соответствующих возрастных дозировках.

Литература:

1. Авакян Г.Н., Аксенова М.Г., Бурд С.Г., Качалин Е.Ю. и др. Анализ полиморфизма гена FABP2 в связи с эффективностью действия препаратов вальпроовой кислоты. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007; 107 (1): 42-45.
2. Ахматьянова В.Р. Хромосомные aberrации в лимфоцитах крови у представителей коренного и пришлого населения Кемеровской области в связи с полиморфизмом генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков: автореф. дис. канд. мед. наук. Уфа. 2010. 24 с.
3. Бадалян О.Л. Фармакотерапия эпилепсии: история и современность. Школа клинициста. 2011; 17-18: 558-559.
4. Болдырева С.Р., Ермаков А.Ю. Побочные действия антиэпилептических препаратов. Медицинский совет. 2008; 9-10:11-15.
5. Бурд С.Г. Клинико-генетические аспекты дифференцированной терапии эпилепсии: автореф. дис. докт. мед. наук. М. 2007; 24 с.
6. Вольф П. Фармакорезистентность и эпилепсия. Материалы I Международной конференции «Эпилепсия – медико-социальные аспекты, диагностика и лечение». М. 2004; 112-116.
7. Воронина Т.А., Авакян Г.Н. Современные направления поиска противосудорожных препаратов. Современная эпилептология под редакцией Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М., 2011; 145-166.
8. Воронкова К.В., Петрухин А.С., Пылаева С.А., Холин А.А. Рациональная антиэпилептическая фармакотерапия. Руководство для врачей. 2008; 192 с.
9. Громов С.А., Катаева М.Ф. и др. К совершенствованию организации и повышению качества лечения больных эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии. 1990; 6: 56-59.
10. Зеньков Л.Р., Притыко А.Г. Фармакорезистентные эпилепсии. Руководство для врачей. М. 2003; 208 с.
11. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. М. 2010; 72 с.
12. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клиничко-фармакологические аспекты. М. 2004; 144 с.
13. Остапцев А.В., Шабалдин А.В., Шерина Е.А. [и др.] Полиморфизм гена CYP1A2 у телеутов Кемеровской области. Успехи современного естествознания. 2006; 2: 69-70.
14. Степанов В.В. Этнический и религиозный состав населения Приволжского федерального округа. Материалы регионального семинара «Миграционная ситуация в регионах России». Астрахань. 2003; 178-196.
15. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В. [и др.] Клиническая фармакогенетика: уч. пособ. Под ред. академика РАМН В.Г. Кукеса и академика РАМН Н.П. Бочкова. М. 2007; 248 с.
16. Федорова Ю.Ю., Карунас А.С., Нургулиева А.Х. [и др.] Роль полиморфных вариантов генов системы биотрансформации в развитии аллергических заболеваний у татар. Медицинская генетика. М. 2010; 9 (6): 28-35.
17. Шнайдер Н.А., Сычев Д.А., Бочанова Е.Н., Шаповалова Е.А., Дмитренко Д.В., Пилюгина М.С. Значение фармакогенетики вальпроовой кислоты в индивидуальном подходе к лечению страдающих эпилепсией женщин фертильного возраста. Журнал неврологии и психиатрии. Эпилепсия. 2011; 5: 31-37.
18. Харрисон Т.Р. Внутренние болезни. М. 1997; 3109 с.
19. Bilgen T., Tosun O., Luleci G., et. al. Frequencies of four genetic polymorphisms in the CYP1A2 gene in Turkish population. Genetika. 2008; 8: 1133-1136.
20. Halasz H. Seizure disorders – an etiological approach. Эпилептология в медицине XXI века. Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М. 2009; 84-88.
21. Imaizumi T., Higaki Y., Hara M. et. al. Interaction between cytochrome P450 1A2 genetic polymorphism and cigarette smoking on the risk of hepatocellular carcinoma in a Japanese population. Carcinogenesis. 2009; 10: 1729-1734.
22. Ingelman-Sundberg M., Oscarson M., McLellan R.A. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. Trends Pharmacol. Sci. 1999; 342-349.
23. Kwan P., Brodie M.T. Early identification of refractory epilepsy. N. Engl. J. Med. 2000; 342: 314-319.
24. Lim J.S., Singh O., Ramasamy R.D. et al. Pharmacogenetics of CYP1A2, novel polymorphisms and haplotypes in three distinct Asian populations. Drug Metab. Pharmacokinet. 2010; 6: 616-623.
25. Pellock J.M. Efficacy and adverse effects of antiepileptic drugs. Pediatr. Clin. Noth. Am. 1989; 1: 345-348.
26. Tony K.L., Ping C. Hol., M. Reza Anari et al. Contribution of CYP2C9, CYP2A6, and CYP2B6 to valproic acid metabolism in hepatic microsomes from individuals with the CYP2C9*1/CYP2C9*1 genotype. Toxicol. Sci. 2006; 94 (2): 261-271.
27. Turnbull J., Lohi H., Kearney J.A. et al. Sacred disease secrets revealed: the genetics of human epilepsy. Hum. Mol. Genet. 2005; 14: 2491-2500.

WAYS OF IMPROVEMENT OF PHARMACOTHERAPY OF EPILEPSY AT CHILDREN: FOCUS ON SPECIFIC FEATURES OF BIOTRANSFORMATION MEDICINES

Kantemirova B.I.¹, Starodubtsev A.K.², Sychev D.A.², Belopasov V.V.¹, Tsotsanova Zh.M.¹, Griganov V.I.¹

¹ GBOU VPO «Astrakhan state medical academy» Ministry of Public Health and Social Development of Russia

² GBOU VPO the first MG MU of I.M. Setchenov Ministry of Public Health and Social Development of Russia, Moscow

Abstract: For the first time at children of five various nationalities living in the territory of the Astrakhan region, polymorphism of a gene of CYP2C19 on a polymorphic marker of G681A is studied. Statistically authentic distinction in frequencies of occurrence of genotypes of CYP2C19 associated both with fast, and with a slow metabolism of medicinal means substrate that testifies to importance of individual studying of polymorphism of CYP2C19 is revealed. It is studied, on restored glutathione blood, activity of the second phase of biotransformation of anti-epileptic preparations. Offers on improvement of pharmacotherapy of epilepsy at children are created.

Key words: biotransformation, children, cytochrome P 450 isoenzymes, epilepsy, pharmacotherapy improvement, ethnic pharmacogenetics.