

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

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2019 Том 11 №4



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2019 Vol. 11 №4

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта 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.



DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.364-378

ISSN 2077-8333 (print)

ISSN 2311-4088 (online)

Фармакогенетика карбамазепина

Шнайдер Н.А.¹, Бочанова Е.Н.^{1,2}, Дмитренко Д.В.², Насырова Р.Ф.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург 192019, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск 660022, Россия)

Для контактов: Шнайдер Наталья Алексеевна, e-mail: naschnaider@yandex.ru

Резюме

Карбамазепин (КМЗ) – препарат из группы антиконвульсантов, близкий по химической структуре к трициклическим антидепрессантам. КМЗ широко применяется при психических расстройствах и неврологических заболеваниях. В лекции рассматриваются вопросы безопасности применения КМЗ с позиции персонализированной медицины, учитывающей особенности фармакогенетического профиля пациента.

Ключевые слова

Карбамазепин, эффективность, безопасность, нежелательная побочная реакция, фармакогенетика, фармакокинетика, фармакодинамика.

Статья поступила: 10.07.2019 г.; в доработанном виде: 12.08.2019 г.; принята к печати: 05.09.2019 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Шнайдер Н.А., Бочанова Е.Н., Дмитренко Д.В., Насырова Р.Ф. Фармакогенетика карбамазепина. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (4): 364-378. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.364-378.

Pharmacogenetics of carbamazepine

Shnayder N.A.¹, Bochanova E.N.^{1,2}, Dmitrenko D.V.², Nasyrova R.F.¹

¹ Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology (3 Bekhtereva Str., Saint-Petersburg 192019, Russia)

² Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk 660022, Russia)

Corresponding author: Natalia A. Shnayder, e-mail: naschnaider@yandex.ru

Abstract

Carbamazepine (CMZ) is a drug from the group of anticonvulsants, similar in chemical structure to tricyclic antidepressants. CMZ is widely used for mental disorders and neurological diseases. The lecture discusses the safety of CMZ in respect to personalized medicine, while considering the pharmacogenetic profile of the patient.

Key words

Carbamazepine, efficacy, safety, adverse drug reaction, pharmacogenetics, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

Received: 10.07.2019; **in the revised form:** 12.08.2019; **accepted:** 05.09.2019.

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Shnayder N.A., Bochanova E.N., Dmitrenko D.V., Nasyrova R.F. Pharmacogenetics of carbamazepine. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019; 11 (4): 364-378. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.364-378 (in Russ.).

Введение / Introduction

Карбамазепин (КМЗ) – дибензазепин, лекарственное средство (ЛС) из группы производных карбоксамида. Структурно КМЗ близок к трициклическим антидепрессантам, имея структурное сходство с ими-прамином. В основном КМЗ используется в качестве противоэпилептического препарата (ПЭП) при фокальных моторных припадках и тонико-клонических припадках. Кроме того, КМЗ оказывает умеренный нормотимический эффект. Одним из показаний к применению КМЗ, наряду с эпилепсией, является терапия биполярного аффективного расстройства (БАР) [1,2]. Многочисленные исследования подтвердили, что КМЗ эффективен как при стабилизации маниакальной аффективной фазы, так и при профилактике рецидива [3].

В 1953 г. КМЗ был открыт В. Шиндлером (Базель, Швейцария), а в 1960 г. им же был разработан синтез этого ЛС (рис. 1) [4]. В 1962 г. КМЗ стал применяться при невралгии тройничного нерва, а с 1965 г. КМЗ был зарегистрирован и стал использоваться в качестве ПЭП в Великобритании, с 1974 г. – в США, с 1997 г. – в России. С 1971 г. в Японии КМЗ стал использоваться при терапии биполярных расстройств и агрессии, резистентных к антипсихотикам [5].

Хотя КМЗ относится к ПЭП 1-го поколения, он по-прежнему назначается как взрослым, так и детям. При сравнении показателей назначения ПЭП среди

детей с эпилепсией в Хорватии показатель КМЗ уступал только препаратам вальпроевой кислоты (ВК) (37% против 51%) [8]. Около 33,3% детей с эпилепсией в Иордании [9] получали КМЗ в 2014 г., и до 2013 г. КМЗ был наиболее часто назначаемым ПЭП пациентам в Бангладеш в возрастной группе 11-30 лет (67%) [10]. В развитых странах (Австралия [11], Норвегия [12], Гонконг [13], и др.) в последние годы наблюдается тенденция к снижению использования КМЗ и замене его ПЭП 2-го и 3-го поколений, но это снижение не превысило 30% от предыдущего уровня прописывания [14].

В Красноярском крае Российской Федерации (РФ) уровень потребления КМЗ среди ПЭП также уступает по потреблению только препаратам ВК (87,42 и 295,99 DDD /1000 пациентов в день соответственно), но существенно превышает уровень потребления других ПЭП (например, топирамат 48,06 DDD/1000 пациентов в день, левитирацетам 19,2 DDD/1000 пациентов в день, ламотриджин 17,43 DDD/1000 пациентов в день) [15]. Частота назначения КМЗ при лечении эпилепсии также уступает только препаратам ВК (25,3 и 60,85% соответственно), превышая частоту назначения других ПЭП при лечении большинства форм эпилепсии, таких как G 40.0, G 40.1, G40.3, G 40.4, G 40.5. Сравнение частоты развития нежелательных побочных реакций (НПР) выявило более редкую регистрацию НПР при применении КМЗ, чем

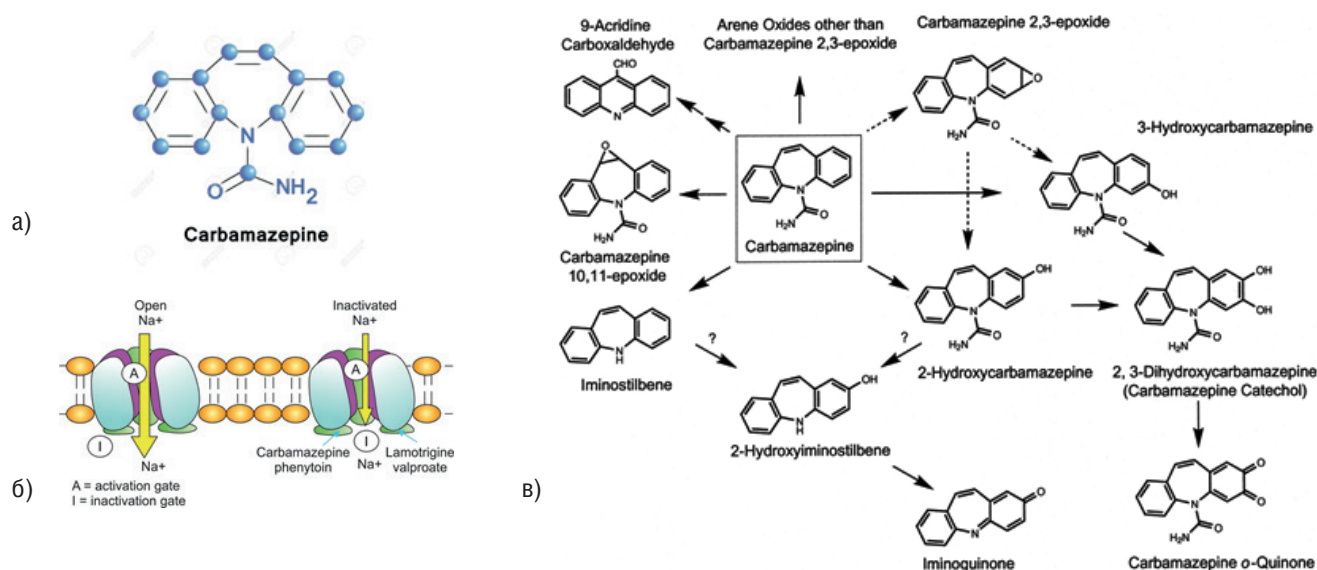


Рисунок 1. Карбамазепин (КМЗ): а) молекулярная структура химического соединения КМЗ; б) механизм действия КМЗ (пролонгация инактивации потенциал-зависимых натриевых каналов) [6]; в) схема формирования реактивных метаболитов КМЗ у человека [7].

Figure 1. Carbamazepine (CMZ): a) molecular structure; b) mechanism of action (prolonged inactivation of voltage-dependent sodium channels) [6]; c) formation of reactive metabolites of CMZ in the human body [7].

при использовании ВК (25,90% против 40,32%; $p < 0,05$). При сравнении частоты развития НПР на КМЗ и на другие ПЭП статистически значимого преимущества последних перед КМЗ в части безопасности их применения не обнаружено, а частота топираматиндуцированных НПР была статистически значимо выше (43,64 против 25,90%; $p < 0,05$) [16].

Аггравация эпилептических припадков – парадоксальный фармакодинамический эффект ПЭП, в результате которого увеличивается либо частота эпилептических припадков, либо количество новых припадков, – у пациентов, принимающих КМЗ, была невысокой (3,19%) и статистически значимо не отличалась по сравнению с пациентами, принимающими вальпроаты (5,28%; $p > 0,05$). При этом аггравация кластеров на фоне приема КМЗ отсутствовала, а на фоне приема леветирацетама, ламотриджина и топирамата зарегистрирована в 1,34; 1,18; и 0,61% случаях соответственно [17].

В структуре КМЗ-индуцированных НПР наиболее часто отмечается развитие нарушений ритма сердца (20%), сонливость (20%) и поражение кожи (5%) [18].

Спектр КМЗ-индуцированных НПР достаточно широк и во многом генетически детерминирован. Успехи бурно развивающейся новой отрасли медицинской науки – персонализированной медицины – свидетельствуют о том, что определение и учет носительства однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов, влияющих на фармакологический ответ КМЗ, является областью интересов фармакогенетических исследований, а разработка методов диагностики, профилактики и коррекции необычного ответа организма пациента на действие КМЗ выступает задачей клинической психоневрологии и психофармакогенетики [19–21].

Носительство ОНП генов, кодирующих белки-транспортеры и ферменты, участвующих в метаболизме КМЗ, ассоциировано с индивидуальным фармакологическим ответом. В рассматриваемом контексте различают:

1) ОНП генов, кодирующих: ферменты биотрансформации (I или II фазы реакций); ферменты метаболизма КМЗ; белки-транспортеры (гликопротеин Р, транспортеры органических анионов, транспортеры органических катионов и т.д.), участвующие в процессах всасывания, распределения и выведения препарата;

2) ОНП генов, кодирующих: молекулы-мишени действия КМЗ (рецепторы, ферменты, ионные каналы и т.д.); белки, сопряженные с молекулами-мишенями (например, G-белки); белки, участвующие в патогенезе психоневрологических расстройств, при которых назначается КМЗ (например, ген, кодирующий натриевые каналы нейронов) или НПР (например, гены главного комплекса гистосовместимости) [22].

Результатом носительства рассматриваемых фармакокинетических и/или фармакодинамических ОНП являются: изменение (повышение/снижение) актив-

ности белка (фермента, транспортера, ионного канала, сопряженных белков и т.д.), если ОНП локализован в структурной части гена (кодирует аминокислотную последовательность белка); изменение количества (повышение/снижение) белка (фермента, транспортера, ионного канала, сопряженных белков и т.д.), если ОНП локализован в регуляторной части гена (не кодирует аминокислотную последовательность белка, но выполняет регулируемую роль по отношению к работе самого гена – процесса транскрипции). В реальной клинической практике эпилептологу (неврологу, психиатру) важно знать и учитывать роль носительства рассматриваемых ОНП, поскольку оно может определять генетически детерминированный индивидуальный фармакологический ответ на краткосрочное или долговременное применение КМЗ, включая: эффективность КМЗ; развитие НПР; фармакорезистентность [22].

Механизм действия

Механизм действия КМЗ имеет сходство с механизмом действия ПЭП группы производных гидантоина. Лидирующая гипотеза основывается на том, что КМЗ блокирует потенциал-зависимые натриевые каналы в мембранах нейронов центральной нервной системы (ЦНС), позволяющих нейронам генерировать потенциалы действия. Уменьшение количества доступных для активации возбуждающих потенциал-зависимых натриевых каналов (терапевтические концентрации КМЗ инактивируют около 50% каналов) повышает порог возбудимости нейронов (см. рис. 16). Этот механизм действия КМЗ приводит к изменению синаптического проведения импульсов, предотвращая возникновение серийных разрядов, повышая судорожный порог и уменьшая риск развития эпилептического приступа.

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), являющаяся ингибиторным нейротрансмиттером в ЦНС, играет важную роль в регуляции нейротрансмиссии дофамина и глутамата. Действие КМЗ может быть связано и с усилением проводимости тормозных потенциал-зависимых хлорных каналов, выражающемся в кратковременном воздействии на субъединицы $\alpha 1$, $\beta 2$, $\gamma 2$ ГАМК_A-рецепторов, ассоциированных с данными каналами. Предположены следующие гипотезы действия КМЗ: снижение высвобождения глутамата, являющегося возбудителем нейромедиаторов в ЦНС; увеличение проводимости тормозных потенциал-зависимых калиевых каналов; модуляция возбуждающих потенциал-зависимых кальциевых каналов [23]. Показано, что пациенты с БАР имеют более низкие уровни ГАМК, что приводит к эксайтотоксичности и может индуцировать апоптоз нейронов. Интересно также, что длительное применение КМЗ способствует повышению регуляции ГАМК-рецепторов в гиппокампе, приводя к этому действию в качестве потенциального конвергентного

механизма для стабилизации настроения. КМЗ является агонистом ГАМК-рецепторов, поскольку было также показано, что он потенцирует ГАМК-рецепторы, состоящие из субъединиц $\alpha 1$, $\beta 2$ и $\gamma 2$. Этот механизм может способствовать его эффективности при невропатической боли и БАР [24]. Глутамат является универсальным возбуждающим нейромедиатором. КМЗ способен слабо блокировать приток кальция через глутаматные рецепторы подтипа NMDA. Кроме того, КМЗ может оказывать антиглутаматергическое действие как за счет снижения выделения глутамата, так и за счет относительного снижения постсинаптической эффективности глутамата и ингибирования притока кальция. Антидепрессантное и стабилизирующее настроение действие КМЗ связывают с его глутаматным антагонизмом [25].

Дофамин является основным нейротрансмиттером, участвующим в патофизиологическом механизме биполярных расстройств. Антиманиакальные и стабилизирующие настроение свойства КМЗ могут быть связаны с подавлением обмена дофамина. КМЗ не является прямым антагонистом рецепторов дофамина и оказывает свое действие на систему дофамина посредством ряда других механизмов. Длительное применение КМЗ приводит к снижению плотности D2 рецепторов и фосфорилирования D2-подобных рецепторов. Сообщалось о повышении уровня дофамина в префронтальной коре после хронического введения КМЗ. Также КМЗ снижает уровни метаболита дофамина – гомованиловой кислоты – в ликворе у пациентов с аффективным расстройством после введения пробенецида, что согласуется с его способностью уменьшать оборот дофамина у животных [26].

КМЗ блокирует циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и G-белки, может усиливать некоторые инозитолфосфатазы, увеличивает мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor – BDNF). Хроническое введение КМЗ повышает уровни в мозге крыс GRK3, который участвует в гомологичной десенситилизации рецепторов, связанных с активированным агонистом (G-белком). По данным посмертного исследования показано, что уровень GRK3 снижается у пациентов с БАР [27]. Также показано, что КМЗ уменьшает высвобождение норадреналина, являющегося основным нейромедиатором, участвующим в патофизиологическом механизме БАР [28].

Эффект КМЗ на облегчение боли связан с блокадой синаптической передачи в ядре тройничного нерва и с уменьшением посттетанического потенцирования синаптической передачи в спинном мозге. КМЗ также обладает антихолинергическим, центральным антидиуретическим, антиаритмическим, миорелаксирующим, антидепрессантным (возможно, посредством блокады высвобождения норадреналина), седативными свойствами, а также может блокировать нервно-мышечную передачу.

Лекарственные формы

КМЗ представляет собой липофильное, трициклическое соединение, слабо растворимое в воде, которое обычно назначают перорально в различных составах: таблетки (обычного или пролонгированного действия), капсулы (пролонгированного действия), жевательные таблетки и суспензия [29]. Препарат также существует в форме суппозиторий для особых обстоятельств, когда пациенты не могут использовать КМЗ перорально (критически больные пациенты или такие состояния, как сильная рвота или потеря сознания) [30,31].

Фармакокинетика

Абсолютная биодоступность КМЗ долгое время не определялась, поскольку отсутствовала внутривенная лекарственная форма препарата. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что биодоступность КМЗ находится в пределах между 75 и 85% [32-34].

Скорость абсорбции КМЗ высока для суспензии и жевательных таблеток, а низкая – для капсул или таблеток с пролонгированным высвобождением. Пиковая концентрация в плазме пероральной суспензии КМЗ и обычных таблеток достигается в течение 1-2 и 4-5 ч соответственно [35,36].

Употребление грейпфрутов или грейпфрутового сока на протяжении всего лечения КМЗ может значительно повысить уровень КМЗ в сыворотке. Прием КМЗ с пищей повышает его биодоступность.

Транспорт КМЗ через биологические мембраны, особенно в кишечнике и головном мозге, происходит через два основных переносчика: белок 1 с множественной лекарственной устойчивостью (MRP1), также известный как Р-гликопротеин, и белок 2 с множественной лекарственной устойчивостью (MRP2), которые являются продуктами АТФ-связывающие кассетные подсемейства В (ABCB1) и С2 (ABCC2) соответственно [37,38].

Эти белки-переносчики расположены на апикальной поверхности эпителиальных клеток кишечника и эндотелиальных клеток капилляров головного мозга. Показано, что они могут ограничивать биодоступность КМЗ при пероральном приеме препарата и снижать уровни КМЗ во внеклеточном пространстве головного мозга.

КМЗ, попадая в печень, запускает индукцию экспрессии печеночной митохондриальной ферментативной системы семейства цитохрома P450, в первую очередь, изофермента 3A4 (CYP3A4), которая метаболизирует КМЗ посредством гидроксилирования (бета-окисления). КМЗ почти полностью метаболизируется в печени, и только около 5% препарата выводится в неизмененном виде. Основным путем метаболизма является превращение КМЗ в 10,11-эпоксид (CBZ-E). В первую очередь, эта реакция катализируется изоферментом CYP3A4 цитохрома P450 печени, хотя изофермент CYP2C8 также играет роль в гидроксилиро-

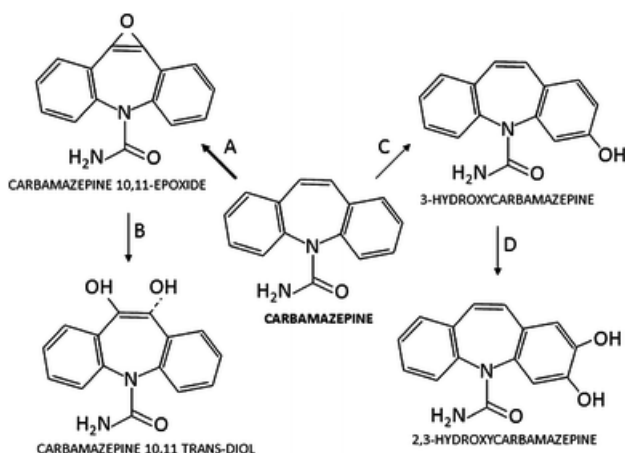


Рисунок 2. Метаболические пути карбамазепина, на которые могут влиять полиморфизмы генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 печени: А) CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP3A4, CYP3A5; В) CYP2C8, CYP2C19, EPHX1; С) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP3A4; D) CYP3A4, CYP3A5 [52].

Figure 2. Metabolic pathways of carbamazepine that can be influenced by polymorphisms of the genes encoding isoenzymes of liver cytochrome P450: A) CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP3A4, CYP3A5; B) CYP2C8, CYP2C19, EPHX1; C) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP3A4; D) CYP3A4, CYP3A5 [52].

вании КМЗ. Кроме того, рассматривается участие изофермента CYP3A5 в метаболизме КМЗ [39]. Незначительные метаболические пути включают гидроксирование кольца с образованием 2-гидрокси-КМЗ (2-ОН-СВЗ) и 3-гидрокси-КМЗ (3-ОН СВЗ). Сложный и, по-видимому, изменчивый метаболизм и транспорт КМЗ в значительной степени вовлекает множество полиморфных ферментов и белков-переносчиков, что представляет собой важную и интересную цель для фармакогенетических исследований.

Итак, основной путь метаболизма КМЗ, который соответствует превращению препарата в его наиболее важный и активный метаболит СВЗ-Е, зависит от активности трех изоферментов цитохрома P450 печени, а именно CYP3A4, CYP3A5 и CYP2C8 [39,40]. Менее значимый путь метаболизма КМЗ (образование 3-гидрокси-КМЗ) катализируется преимущественно с участием изоферментов CYP3A4, CYP2B6 и CYP2A6 [39] и, в меньшей мере, изоферментом CYP1A2 [41]. Дальнейшая биоактивация КМЗ в реактивные метаболиты в основном зависит от изофермента CYP3A4 [41], но также описано участие изофермента CYP2C19 [39].

После начала терапии концентрации КМЗ в плазме крови пациента соответствуют периоду полувыведения, но могут быть переменными у каждого конкретного пациента. Однако следует учитывать, что после накопления достаточного количества КМЗ в гепато-

цитах активность изофермента CYP3A4 повышается, ускоряя клиренс КМЗ и укорачивая период его полувыведения. Аутоиндукция КМЗ сохраняется и в случае наращивания его дозы, но плато концентрации КМЗ в плазме крови обычно достигается в течение первой недели от начала приема поддерживающей дозы. Концентрация КМЗ в крови стабилизируется на 2-3-й неделе от начала терапии. Эти особенности фармакокинетики КМЗ объясняют достаточно строгий подход к выбору данного ПЭП и его суточной дозировки, кратности и длительности приема.

Эффективность и безопасность КМЗ необходимо контролировать при помощи регулярного терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) в связи с его узким терапевтическим коридором (4-12 мкг/мл) [43,44]. Однако есть аспект, требующий особого внимания еще до назначения препарата – учет индивидуального фармакогенетического профиля пациента, влияющего на эффективность и безопасность применения КМЗ в реальной клинической практике [45].

Фармакогенетика

Гены, кодирующие белки-транспортеры

На экспрессию белков-транспортеров КМЗ могут влиять ОНП генов *ABCB1* и *ABCC2*, что ассоциировано с риском развития НПР или фармакорезистентности к КМЗ при лечении эпилепсии и других психоневрологических расстройств [38,46,47]. Emich-Widera E. и соавт. (2013) оценили потенциальную связь между полиморфизмом 3435C>T (rs1045642) гена *ABCB1* и устойчивостью к противоэпилептической терапии. Наблюдаемые частоты генотипов СС, СТ и ТТ составляли 15 против 4%, 55 против 64% и 30 против 32% у пациентов с резистентностью к КМЗ и у пациентов, чувствительных к КМЗ, соответственно. Однако наблюдаемое различие между группами не было статистически значимым, и, следовательно, предполагаемая роль полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* в ответе на КМЗ не была подтверждена [48].

Исследование M. Ufer и соавт. (2011), в котором изучалась роль функциональных полиморфизмов -24C>T (rs717620), 1249G>A (rs227369) и 3972C>T (rs3740066) гена *ABCC2*, продемонстрировало достаточно высокую частоту встречаемости минорных аллелей 19,5; 20,7 и 37,9% соответственно [38]. Однако только ОНП 1249G>A, ранее продемонстрировавший ассоциацию со сниженным транспортом КМЗ через ГЭБ [49], значительно увеличивал вероятность лекарственного ответа на КМЗ [38].

Гены, кодирующие изоферменты цитохрома P450

Наиболее важные метаболические пути КМЗ [39,50,51], на которые может влиять полиморфизм генов, кодирующих метаболизирующие КМЗ ферменты, приведены на **рисунках 2-3**.

Хотя изофермент CYP3A4, по-видимому, является наиболее важным в этой реакции, кодирующий его

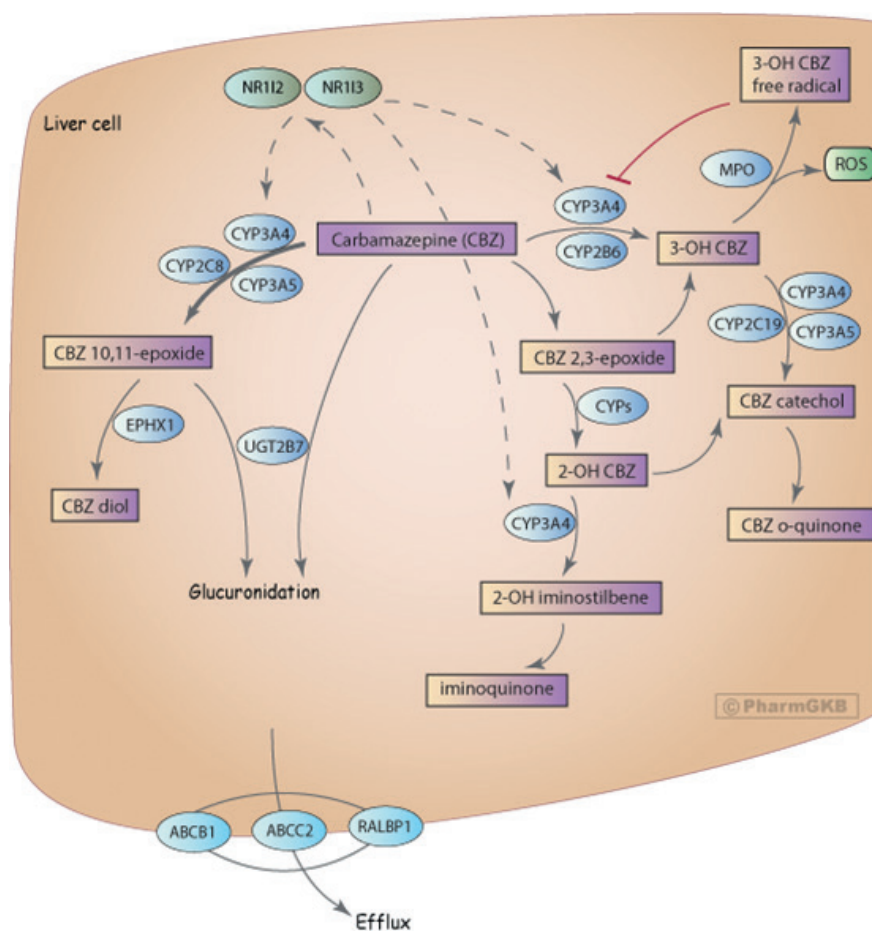


Рисунок 3. Гены-кандидаты, участвующие в фармакокинетике карбамазепина [69].

Figure 3. Candidate genes involved in the pharmacokinetics of carbamazepine [69].

ген *CYP3A4*, локализованный на хромосоме 7q22.1, не является очень полиморфным, а индуцируемость, как его важная особенность, в значительной степени превосходит влияние генетики на активность изофермента [53, 54]. Носительство ОНП со сниженной функциональной активностью *CYP3A4**16 (rs12721627) демонстрирует снижение клиренса КМЗ в системах *in vitro* [55,56], поэтому потенциально может потребоваться изменение дозировки КМЗ для пациентов, получающих препараты КМЗ в реальной клинической практике, что показано на примере популяции Японии, Кореи и Мексики с этим вариантом (встречается с частотой 1-5% в популяциях из Японии, Кореи).

Ген *CYP3A5* демонстрирует высокую изменчивость [57], а полиморфизм *CYP3A5*3* (6986 A>G, rs776746) представляет собой наиболее частую и наиболее изученную несинонимическую вариацию, приводящую к значительному снижению активности изофермента CYP3A5 [58]. По данным исследования E. Emich-Widera с соавт. (2013) показано, что частота носительства гетерозиготного генотипа *CYP3A5*1/*3* составила 21,7% у резистентных к КМЗ пациентов с эпилепсией против 28,6% у чувствительных, а частота носительства гомозиготного генотипа *CYP3A5*3/*3* по минорной («медленной») аллели составила 78,3% у резистентных к КМЗ па-

циентов против 71,4% чувствительных. Однако авторам не удалось обнаружить какую-либо ассоциацию между этим полиморфизмом гена *CYP3A5* и резистентностью к антиконвульсантам в целом [48]. Аналогичное исследование проведено J. Saruwatari и соавт. (2014), которое показало высокую частоту носительства полиморфизма *CYP3A5**3 (6986 A>G, rs776746) среди японских пациентов (76,4%). Отношение «концентрация – доза» (К/Д), достигнутое на стадии аутоиндукции КМЗ, то есть между 14 неделями и тремя месяцами после начала терапии, как правило, было выше у носителей этого аллельного варианта гена *CYP3A5* [59]. Возможное влияние полиморфизма гена *CYP3A5* на фармакокинетику КМЗ было дополнительно оценено в когортном исследовании D. Dragas-Milovanovic с соавт. (2015) в Сербии. Авторы генотипировали больных с эпилепсией на носительство полиморфизмов *CYP3A5**2 (27289 C>A, rs28365083) и *CYP3A5**3 (6986 A>G, rs776746). Концентрация и клиренс КМЗ в плазме оценивались в стационарном состоянии. Наблюдаемые частоты *CYP3A5**2 и *CYP3A5**3 составили 0 и 97,5% соответственно, а функциональный генотип *CYP3A5**1A/*1A не был обнаружен. Несмотря на наблюдаемую тенденцию к снижению требований к дозировке препарата, более высоким концентра-

циям КМЗ в плазме и более низкому клиренсу КМЗ у гомозиготных носителей *CYP3A5*3/*3* по сравнению с гетерозиготными носителями *CYP3A5*1A/*3*, корреляция между носительством полиморфизма *CYP3A5*3* и метаболизмом КМЗ не достигла статистической значимости [60].

Изофермент *CYP2C8*, кодируемый одноименным геном *CYP2C8*, локализованным на хромосоме 10q23.33, также является важным участником метаболизма КМЗ вследствие его роли в образовании 10,11-эпоксида КМЗ (CBZ-E) [61], он является одновременно полиморфным [62] и индуцируемым через несколько ядерных рецепторов [63]. Результаты ассоциативного исследования, проведенного в Сербии в выборке больных эпилепсией, получавших КМЗ, показали, что частота носительства полиморфизма *CYP2C8*3* (416 G>A, rs11572080) составила 17,5%. Концентрация КМЗ в сыворотке была выше у носителей *CYP2C8*3* по сравнению с носителями мажорной (распространенной, функциональной) аллели *CYP2C8*1*. В то же время не найдено какой-либо ассоциации с дозой и клиренсом КМЗ у носителей полиморфизма *CYP2C8*5* (475delA, rs72558196) [64].

Гены *CYP1A2* (локус 15q24.1) и *CYP2C19* (локус 10q23.33), кодирующие изоферменты *CYP1A2* и *CYP2C19* соответственно, демонстрируют значительный полиморфизм с несколькими функциональными аллельными вариантами, описанными до настоящего времени [65,66]. Изофермент *CYP1A2* дополнительно демонстрирует генетически обусловленную индуцируемость [67,68], увеличивая потенциальную важность генетического полиморфизма гена *CYP1A2* в присутствии индуктора.

Гены системы гистосовместимости

Эффективность и безопасность КМЗ необходимо контролировать при помощи регулярного терапевтического лекарственного мониторинга [70]. Однако есть аспект, требующий особого внимания еще до назначения препарата – КМЗ способен вызывать НПР гиперчувствительности со стороны кожи [71]. В эту группу включаются как относительно безопасные состояния (макулопапулезная сыпь), так и жизнеугрожающие – синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) [71]. Отличия ССД и ТЭН заключается в объеме эпидермального некроза: для ССД характерно поражение до 10% площади кожного покрова, а для ТЭН – более 30%; при поражении от 10 до 30% ставится диагноз «синдром перекрытия» (overlap syndrome) [72]. Основная причина смерти – септический шок, ее риск достаточно высокий – менее 5% при ССД и свыше 30% при ТЭН [71]. В патогенезе указанных реакций непосредственно участвует иммунная система, в частности, цитотоксические CD8⁺ Т-лимфоциты [73,74].

С целью предотвращения развития пусть редкого, но смертельно опасного осложнения приема КМЗ

предложено генетическое тестирование пациентов. Было выявлено, что КМЗ способен взаимодействовать с рецепторами Т-лимфоцитов. Неверная презентация антигена (молекулы препарата) может привести к активации иммунных клеток и системной цитотоксической реакции [75,76]. На сегодняшний день доказано, что риск развития ССД и ТЭН, индуцированных приемом КМЗ, ассоциирован с аллелью гена из класса 1 главного комплекса гистосовместимости *HLA-B*15:02* [77,78]. Ген *HLA-B* включает более 2000 аллелей, их общепринятое обозначение – четыре или шесть цифр после названия самого гена. *HLA-B*15:02* – маркер, специфичный для КМЗ.

Впервые высокий риск развития ССД и ТЭН у носителей *HLA-B*15:02* был показан на популяции китайцев Хань [79]. Дальнейшие многочисленные исследования подтвердили, что данный маркер сопряжен с риском КМЗ-индуцированного эпидермального некролиза у лиц азиатского происхождения, преимущественно – китайцев Хань и корейцев; имеются положительные данные для жителей Вьетнама, Малайзии, Тайланда, Камбоджи, Сингапура [80-84]. Большинство приведенных работ говорит о почти 100% вероятности наличия *HLA-B*15:02* у пациентов с КМЗ-индуцированным ССД или ТЭН.

Опубликованные мета-анализы полностью солидарны с авторами приведенных выше работ: аллель *HLA-B*15:02* ассоциирована с развитием ССД и ТЭН при приеме КМЗ у лиц азиатского происхождения, главным образом – китайцев Хань [85-87]. Интересной находкой является то, что *HLA-B*15:02* специфичен для индийцев с ССД и ТЭН, несмотря на низкую распространенность данного аллеля в популяции [87]. Здесь же стоит упомянуть о протективной роли аллелей *HLA-B*4001* и *HLA-B*2402*, на которую указали S. Grover и R. Kukreti (2014) [88].

Прогностическая роль носительства *HLA-B*15:02* заслуживает внимания, когда речь идет об азиатской популяции. Данный маркер не только ассоциирован с нежелательной реакцией гиперчувствительности на КМЗ – он чаще встречается среди пациентов монголоидной расы [79, 88, 89]. Многие авторы сходятся во мнении, что для представителей европеоидных этнических групп *HLA-B*15:02* не является значимым фактором риска реакций гиперчувствительности на КМЗ [90-92].

Исследование Chen Z. с соавт. (2014) показало значительное улучшение приверженности пациентов к КМЗ после введения генотипирования по *HLA-B*15:02* в клиническую практику [93]. Внимание исследователей привлекали и другие гены семейства *HLA*. Многие работы посвящены поиску ассоциации аллели *HLA-A*31:01* с КМЗ-индуцированными кожными реакциями гиперчувствительности. S.I. Hung с соавт. (2006) впервые выявили, что данный аллель значимо связан с развитием макулопапулезной сыпи при приеме КМЗ у китайцев Хань и не ассоциируется с ССД и ТЭН [94]. В дальнейшем это было многократно под-

тверждено, как среди азиатской популяции [95-97], так и среди европейцев [98, 99].

Наконец, метаанализ E. Genin с соавт. (2014) выявил, что носительство *HLA-A*31:01* в 23 раза увеличивает риск кожных реакций гиперчувствительности (но не ССД и ТЭН) при приеме КМЗ у китайцев Хань; для европейцев результаты спорные по причине малого количества проведенных исследований [100].

Менее изученными являются аллели *HLA-B*15:08*, *HLA-B*15:11*, *HLA-B*15:21*, но для них также показана достоверная связь с риском развития КМЗ-индуцированных реакций гиперчувствительности, в т.ч. ССД и ТЭН [101,102]. Эти маркеры также имеют значение исключительно для представителей азиатской популяции.

В связи с высокой смертностью при ССД и ТЭН фармакогенетическое тестирование по *HLA-B*15:02* при назначении КМЗ рекомендовано проводить всем пациентам азиатского происхождения [79].

Гены, кодирующие мишени карбамазепина

КМЗ ингибирует быстрые потенциал-зависимые натриевые каналы нейронов головного мозга [100]. Большой интерес исследователей уделяется ассоциативным исследованиям полиморфизма генов *SCN1A*, *SCN2A* и *SCN3A*, кодирующих субъединицы натриевых каналов.

Holland K.D. с соавт. [103] в исследовании типа «случай-контроль» с участием больных эпилепсией с резистентной к КМЗ фокальной эпилепсией изучили роль пяти ОНП, включая T1067A гена *SCN1A* (хромосома 2q24.3), R19K гена *SCN2A* (хромосома 2q24.3), ΔN43, K354Q и G1862C гена *SCN3A* (хромосома 2q24.3), показали следующие частоты носительства минорных аллелей: 33%, 28%, 11%, 6% и 6% соответственно. Основываясь на отсутствии K354Q гена *SCN3A* среди 295 неврологически здоровых добровольцев, авторы пришли к выводу, что этот вариант может быть ответственен за эпилептогенез и/или устойчивость к КМЗ.

Abe T. с соавт. (2008) показали ассоциацию полиморфизма IVS5-91 G>A гена *SCN1A* на чувствитель-

ность к КМЗ у японских пациентов с эпилепсией. Частота генотипа AA по минорной аллели была значительно выше у пациентов с резистентностью к КМЗ по сравнению с респондерами (отношение шансов 2,7; 95% ДИ: 1,1, 7,1) [104]. Сходные результаты были продемонстрированы Daci A. с соавт. (2015) на примере албанских пациентов с эпилепсией [105].

Заключение

Результаты проведенных к настоящему фундаментальных и клинических исследований фармакогенетики КМЗ, хотя и нуждаются в дальнейшем изучении, демонстрируют несомненное влияние изменений генома на фармакокинетику и фармакодинамику КМЗ [19,21,106]. Фармакогенетические исследования по определению лекарственной устойчивости к КМЗ часто затруднены из-за политерапии фармакорезистентной эпилепсии с применением нескольких ПЭП и в ряде случаев болезнь-модифицирующей терапии (лекарственных препаратов, назначаемых по поводу фоновой патологии). Существует необходимость в планировании и проведении более крупных исследований в различных этнических группах с включением достаточного для ассоциативных генетических исследований количества пациентов в каждой из документированных групп лечения с четко определенными фенотипами. Необходима дополнительная работа для трансляции результатов исследований в реальную клиническую практику с использованием результатов фармакогенетического тестирования и учетом геномных вариаций для выбора противосудорожного препарата и его стартовой и целевой дозировок, что представляется особенно важным при необходимости длительной фармакотерапии.

Дополнительная информация

Зарегистрированные на территории РФ лекарственные средства с активным действующим веществом КМЗ не имеют всех рассматриваемых в настоящей лекции лекарственных форм [107].

Литература:

1. Мазо Г.Э., Липатова Л.В., Жуков Н.Э. Расстройства биполярного спектра при эпилепсии. *Журнал Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2016; 3: 30-40.
2. Harris M., Chandran S., Chakraborty N., Healy D. Mood-stabilizers: the archeology of the concept. *Bipolar Disord*. 2003; 5 (6): 446-452.
3. Amann B., Grunze H., Vieta E., Trimble M. Antiepileptic drugs and mood stability. *Clin EEG Neurosci*. 2007; 38 (2): 116-123. DOI: 10.1177/155005940703800214.
4. Schindler W., Häfliger F. Über Derivate des Iminodibenzyls. *Helvetica Chimica Acta*. 1954; 37 (2): 472-483.
5. Okuma T., Kishimoto A. A history of investigation on the mood stabilizing effect of carbamazepine in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1998; 52 (1): 3-12.
6. Sardar K., Rashid M. A., Khandoker M. R., Khan A. N. Anticonvulsants and antidepressants in chronic pain management. *J Recent Adv Pain*. 2016; 2 (3): 90-93. DOI: 10.5005/jp-journals-10046-0050.
7. Pearce R. E., Vakkalagadda G. R., Leeder J. S. Pathways of carbamazepine bioactivation in vitro I. Characterization of human cytochromes P450 responsible for the formation of 2- and 3-hydroxylated metabolites. *Drug Metabolism and Disposition*. 2002; 30 (11): 1170-1179. DOI: 10.1124/dmd.30.11.1170.
8. Bielen I., Sruk A., Planjar-Prvan M., et al. Age-related pattern of the antiepileptic drug utilization in active epilepsy: a population-based survey. *Coll Antropol*. 2009; 33 (2): 659-663.
9. Albsoul-Younes A., Gharaibeh L., Murtaja A. A., et al. Patterns of antiepileptic drugs use in epileptic pediatric patients in Jordan.

- Neurosciences (Riyadh)*. 2016; 21 (3): 264-267. DOI: 10.17712/nsj.2016.3.20150766.
10. Habib M., Khan S. U., Hoque A., et al. Antiepileptic drug utilization in Bangladesh: experience from Dhaka Medical College Hospital. *BMC Res Notes*. 2013; 6: 473. DOI: 10.1186/1756-0500-6-473.
 11. Cohen S. A., Lawson J. A., Graudins L. V., et al. Changes in anticonvulsant prescribing for Australian children: implications for Quality Use of Medicines. *J Paediatr Child Health*. 2012; 48 (6): 490-495.
 12. Landmark C. J., Fossmark H., Larsson P. G., et al. Prescription patterns of antiepileptic drugs in patients with epilepsy in a nation-wide population. *Epilepsy Res*. 2011; 95 (1-2): 51-59. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2011.02.012.
 13. Kwong K. L., Tsui K. W., Wu S. P., et al. Utilization of antiepileptic drugs in Hong Kong children. *Pediatr Neurol*. 2012; 46 (5): 281-286. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.02.019.
 14. Djordjevic N., Jankovic S. M., Milovanovic J. R. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of carbamazepine in children. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2017; 42 (5): 729-744. DOI: 10.1007/s13318-016-0397-3.
 15. Бочанова Е. Н., Шнайдер Н. А., Зырянов С. К., Дмитренко Д. В., Журавлев Д. А., Ноздрачев К. Г., Богданов В. В., Веселова О. Ф. Оценка потребления противосеизмических препаратов в амбулаторной практике. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016; 25 (3): 90-92.
 16. Бочанова Е. Н., Шнайдер Н. А., Зырянов С. К., Гусев С. Д., Насырова Р. Ф. Персонализированный подход к повышению безопасности фармакотерапии эпилепсии. *Доктор.Ру*. 2018; 153 (9): 13-18. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-153-9-13-18.
 17. Бочанова Е. Н., Шнайдер Н. А., Дмитренко Д. В., Артюхов И. П., Гусев С. Д., Зырянов С. К., Насырова Р. Ф. Сравнительная оценка частоты аггравации эпилептических приступов на фоне приема противосеизмических препаратов различных поколений. *Фарматека*. 2017; 9: 56-60.
 18. Бочанова Е. Н., Шнайдер Н. А., Зырянов С. К., Дмитренко Д. В., Шаповалова Е. А., Веселова О. Ф., Шилкина О. С., Журавлев Д. А. Возрастные и гендерные аспекты нежелательных побочных реакций у пациентов с эпилепсией и эпилептическими синдромами (по данным регистра Университетской клиники). *Фарматека*. 2016; 20 (7): 71-75.
 19. Шнайдер Н. А., Дмитренко Д. В., Пилюгина М. С. Фармакогенетика антиэпилептических препаратов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2008; 4: 111-119.
 20. Бочанова Е. Н. Фармакогенетика противосеизмических препаратов (обзор литературы). *Качественная клиническая практика*. 2017; 1: 51-57.
 21. Насырова Р. Ф., Сивакова Н. А., Липатова Л. В., Иващенко Д. В., Сосина К. А., Дроков А. П., Шнайдер Н. А. Биологические маркеры эффективности и безопасности противосеизмических препаратов: фармакогенетика и фармакокинетика. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017; 1: 17-25. DOI: 10.20333/2500136-2017-1-17-25.
 22. Докукина Т. В., Гилеп А. А., Старцев А. И., Голубева Т. С., Махров М. В., Гайдукевич И. В., Марчук С. А., Шеремет Е. А., Усова Н. Н., Королевич П. П., Роменский А. В., Хлебозаков Ф. П. Интерпретация результатов фармакогенетического тестирования у пациентов с психическими и поведенческими расстройствами при назначении психотропных лекарственных средств: учеб.-метод. пособие. Минск. 2016; 54 с.
 23. Ambrósio A. F., Soares-Da-Silva P., Carvalho C. M., Carvalho A. P. Mechanisms of action of carbamazepine and its derivatives, oxcarbazepine, BIA 2-093, and BIA 2-024. *Neurochem Res*. 2002; 27 (1-2): 121-30. DOI: 10.1023/a:1014814924965.
 24. Stahl S. M. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications (3rd edn.) 2008. Cambridge University Press, New York.
 25. Sadock B. J., Sadock V. A., Ruiz P. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry (9th edn.) 2009. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
 26. Stahl S. M. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications (3rd edn.) 2008. Cambridge University Press, New York.
 27. Ambrósio A. F., Soares-Da-Silva P., Carvalho C. M., Carvalho A. P. Mechanisms of action of carbamazepine and its derivatives, oxcarbazepine, BIA 2-093, and BIA 2-024. *Neurochem Res*. 2002; 27 (1-2): 121-30. DOI: 10.1023/a:1014814924965.
 28. Sadock B. J., Sadock V. A., Ruiz P. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry (9th edn.) 2009. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
 29. Djordjevic N., Jankovic S. M., Milovanovic J. R. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of carbamazepine in children. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2017; 42 (5): 729-744. DOI: 10.1007/s13318-016-0397-3.
 30. Arvidsson J., Nilsson H. L., Sandstedt P., et al. Replacing carbamazepine slow-release tablets with carbamazepine suppositories: a pharmacokinetic and clinical study in children with epilepsy. *J Child Neurol*. 1995; 10 (2): 114-117. DOI: 10.1177/088307389501000209.
 31. Miles M. V., Lawless S. T., Tennison M. B., et al. Rapid loading of critically ill patients with carbamazepine suspension. *Pediatrics*. 1990; 86 (2): 263-266.
 32. Milovanovic J. R., Jankovic S. M. Factors influencing carbamazepine pharmacokinetics in children and adults: population pharmacokinetic analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011; 49 (7): 428-436. DOI: 10.5414/cp201517.
 33. Carlsson K. C., Hoem N. O., Glauser T., Vinks A. A. Development of a population pharmacokinetic model for carbamazepine based on sparse therapeutic monitoring data from pediatric patients with epilepsy. *Clin Ther*. 2005; 27 (5): 618-626. DOI: 10.1016/j.clinthera.2005.05.001.
 34. Summers B., Summers R. S. Carbamazepine clearance in paediatric epilepsy patients. Influence of body mass, dose, sex and co-medication. *Clin Pharmacokinet*. 1989; 17 (3): 208-216.
 35. Hartley R., Forsythe W. I., McLain B., et al. Daily variations in steady-state plasma concentrations of carbamazepine and its metabolites in epileptic children. *Clin Pharmacokinet*. 1991; 20 (3): 237-46.
 36. Paxton J. W., Aman M. G., Werry J. S. Fluctuations in salivary carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide concentrations during the day in epileptic children. *Epilepsia*. 1983; 24 (6): 716-724.
 37. Emich-Widera E., Likus W., Kazek B., et al. CYP3A5*3 and C3435T MDR1 polymorphisms in prognostication of drug-resistant epilepsy in children and adolescents. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 526837. DOI: 10.1155/2013/526837.
 38. Ufer M., von Stulpnagel C., Muhle H., et al. Impact of ABCG2 genotype on antiepileptic drug response in Caucasian patients with childhood epilepsy. *Pharmacogenet Genomics*. 2011; 21 (10): 624-630. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283498131.
 39. Pearce R. E., Lu W., Wang Y. Q., Uetrecht J. P., Correia M. A., Leeder J. S. Pathways of carbamazepine bioactivation in vitro. III. The role of human cytochrome P450 enzymes in the formation of 2,3-dihydroxycarbamazepine. *Drug Metabolism and Disposition*. August 2008; 36 (8): 1637-1649. DOI: 10.1124/dmd.107.019562.
 40. Kerr B. M., Thummel K. E., Wurden C. J., et al. Human liver carbamazepine metabolism. Role of CYP3A4 and CYP2C8 in 10,11-epoxide formation. *Biochem Pharmacol*. 1994; 47 (11): 1969-1979.
 41. Pelkonen O., Myllynen P., Taavitsainen P., et al. Carbamazepine: a 'blind' assessment of CYP-associated metabolism and interactions in human liver-derived in vitro systems. *Xenobiotica*. 2001; 31 (6): 321-343. DOI: 10.1080/00498250110055479.
 42. Kang P., Liao M., Wester M. R., et al. CYP3A4-Mediated carbamazepine (CBZ) metabolism: formation of a covalent CBZ-CYP3A4 adduct and alteration of the enzyme kinetic profile. *Drug Metab Dispos*. 2008; 36 (3): 490-499. DOI: 10.1124/dmd.107.016501.
 43. Shakyia G., Malla S., Shakyia K. N., Shrestha R. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2008; 47 (171): 94-7.
 44. Дмитренко Д. В., Шнайдер Н. А., Бочанова Е. Н., Артюхов И. П., Зырянов С. К., Веселова О. Ф., Гусев С. Д., Потупчик Т. В. Терапевтический лекарственный мониторинг в лечении эпилепсии. *Врач*. 2017; 1: 81-83.
 45. Насырова Р. Ф., Иванов М. В., Незнанов Н. Г. Введение в психофармакогенетику. СПб. 2015; 272 с.
 46. Potschka H., Fedrowitz M., Loscher W. P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein are involved in the regulation of extracellular levels of the major antiepileptic drug carbamazepine in the brain. *NeuroReport*. 2001; 12 (16): 3557-60. DOI: 10.1097/00001756-200111160-00037.

47. Аксенова М. Г., Качалин Е. Ю., Бурд С. Г., Авакян Г. Н., Бадалян О. Л., Савенков А. А., Тертышник О. Ю., Дорофеева М. Ю., Белоусова Е. Д., Гусев Е. И. Связь полиморфизма C3435 гена MDR1 с эффективностью действия карбамазепинов. *Медицинская генетика*. 2007; 6 (10): 39-41.
48. Emich-Widera E., Likus W., Kazek B., et al. CYP3A5*3 and C3435T MDR1 polymorphisms in prognostication of drug-resistant epilepsy in children and adolescents. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 526837. DOI: 10.1155/2013/526837.
49. Kim W. J., Lee J. H., Yi J., et al. A nonsynonymous variation in MRP2/ABCC2 is associated with neurological adverse drug reactions of carbamazepine in patients with epilepsy. *Pharmacogenet Genomics*. 2010; 20 (4): 249-256. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328338073a.
50. Pelkonen O., Myllynen P., Taavitsainen P., et al. Carbamazepine: a 'blind' assessment of CYP-associated metabolism and interactions in human liver-derived in vitro systems. *Xenobiotica*. 2001; 31 (6): 321-343. DOI: 10.1080/00498250110055479.
51. Thorn C. F., Leckband S. G., Kelsoe J., et al. PharmGKB summary: carbamazepine pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2011; 21 (12): 906-910. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328348c6f2.
52. Djordjevic N., Jankovic S. M., Milovanovic J. R. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of carbamazepine in children. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2017; 42 (5): 729-744. DOI: 10.1007/s13318-016-0397-3.
53. Sadee W. The relevance of "missing heritability" in pharmacogenomics. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 92 (4): 428-430. DOI: 10.1038/clpt.2012.116.
54. Zanger U. M., Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013; 138: 103-141. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007.
55. Maekawa K., Yoshimura T., Saito Y., Fujimura Y., Aohara F., Emoto C., Iwasaki K., Hanioka N., Narimatsu S., Niwa T., Sawada J. in *Xenobiotica*; the fate of foreign compounds in biological systems (2009) PMID: 19255940 (opens in new window) DOI: 10.1080/00498250802617746.
56. Maekawa Keiko, Harakawa Noriko, Yoshimura Takuya, Kim Su-Ryang, Fujimura Yoshiyuki, Aohara Fumika, Sai Kimie, Katori Noriko, Tohkin Masahiro, Naito Mikihiro, Hasegawa Ryuichi, Okuda Haruhiro, Sawada Jun-ichi, Niwa Takuro, Saito Yoshiro in *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2010; DOI: 10.1124/dmd.110.034140.
57. Hustert E., Haberl M., Burk O., et al. The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics*. 2001; 11: 773-779.
58. Kuehl P., Zhang J., Lin Y., et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet*. 2001; 27: 383-391. DOI: 10.1038/86882.
59. Saruwatari J., Yoshida S., Tsuda Y., et al. Pregnane X receptor and hepatocyte nuclear factor 4alpha polymorphisms are cooperatively associated with carbamazepine autoinduction. *Pharmacogenet Genomics*. 2014; 24 (3): 162-171. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000030.
60. Dragas Milovanovic D., Radosavljevic I., Radovanovic M., et al. CYP3A5 polymorphism in Serbian paediatric epileptic patients on carbamazepine treatment. *SJECR*. 2015; 16 (2): 93-99.
61. Pearce R. E., Vakkalagadda G. R., Leeder J. S. Pathways of carbamazepine bioactivation in vitro I. Characterization of human cytochromes P450 responsible for the formation of 2- and 3-hydroxylated metabolites. *Drug Metab Dispos*. 2002; 30 (11): 1170-1179. DOI: 10.1124/dmd.30.11.1170.
62. Gao Y., Liu D., Wang H., et al. Functional characterization of five CYP2C8 variants and prediction of CYP2C8 genotype-dependent effects on in vitro and in vivo drug-drug interactions. *Xenobiotica*. 2010; 40 (7): 467-475. DOI: 10.3109/00498254.2010.487163.
63. Ferguson S. S., Chen Y., LeCluyse E. L., et al. Human CYP2C8 is transcriptionally regulated by the nuclear receptors constitutive androstane receptor, pregnane X receptor, glucocorticoid receptor, and hepatic nuclear factor 4alpha. *Mol Pharmacol*. 2005; 68 (3): 747-757. DOI: 10.1124/mol.105.013169.
64. Dragas Milovanovic D., Milovanovic J. R., Radovanovic M., et al. The influence of CYP2C8*3 on carbamazepine serum concentration in epileptic pediatric patients. *BJMG*. 2016; 19 (1): 21-28. DOI: 10.1515/bjmg-2016-0003.
65. Aklilu E., Carrillo J. A., Makonnen E., et al. Genetic polymorphism of CYP1A2 in Ethiopians affecting induction and expression: characterization of novel haplotypes with single-nucleotide polymorphisms in intron 1. *Mol Pharmacol*. 2003; 64 (3): 659-669. DOI: 10.1124/mol.64.3.659.
66. Sim S. C., Risinger C., Dahl M. L., et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther*. 2006; 79 (1): 103-113. DOI: 10.1016/j.clpt.2005.10.002.
67. Aklilu E., Carrillo J. A., Makonnen E., et al. Genetic polymorphism of CYP1A2 in Ethiopians affecting induction and expression: characterization of novel haplotypes with single-nucleotide polymorphisms in intron 1. *Mol Pharmacol*. 2003; 64 (3): 659-669. DOI: 10.1124/mol.64.3.659.
68. Djordjevic N., Ghotbi R., Jankovic S., Aklilu E. Induction of CYP1A2 by heavy coffee consumption is associated with the CYP1A2 -163C>A polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66: 697-703. DOI: 10.1007/s00228-010-0823-4.
69. Pharm G. K. B. Carbamazepine Pathway, Pharmacokinetics <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA165817070> (дата обращения 28.07.2019)
70. Shakya G., Malla S., Shakya K. N., Shrestha R. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2008; 47 (171): 94-97.
71. Pirmohamed M., Friedmann P. S., Molokhia M., Loke Y. K., Smith C., Phillips E., La Grenade L., Carleton B., Papaluca-Amati M., Demoly P., Shear N. H. Phenotype standardization for immune-mediated drug-induced skin injury. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 89 (6): 896-901. DOI: 10.1038/clpt.2011.79.
72. Yip V. L., Marson A. G., Jorgensen A. L., Pirmohamed M., Alfrevic A. HLA genotype and carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 92 (6): 757-765. DOI: 10.1038/clpt.2012.189.
73. Roujeau J. C., Stern R. S. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994; 331 (19): 1272-1285. DOI: 10.1056/NEJM199411103311906.
74. Nassif A., Bensussan A., Boumsell L., Deniaud A., Moslehi H., Wolkenstein P., Bagot M., Roujeau J. C. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114 (5): 1209-15. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.07.047.
75. Naisbitt D. J., Britschgi M., Wong G., Farrell J., Depta J. P., Chadwick D. W., Pichler W. J., Pirmohamed M., Park B. K. Hypersensitivity reactions to carbamazepine: characterization of the specificity, phenotype, and cytokine profile of drug-specific T cell clones. *Mol Pharmacol*. 2003; 63 (3): 732-741. DOI: 10.1124/mol.63.3.732.
76. Pichler W. J., Beeler A., Keller M., Lerch M., Posadas S., Schmid D., Spanou Z., Zawodniak A., Gerber B. Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: the p-i concept. *Allergol Int*. 2006; 55 (1): 17-25. DOI: 10.2332/allergolint.55.17.
77. Wei C. Y., Chung W. H., Huang H. W., Chen Y. T., Hung S. I. Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129 (6): 1562-9.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.12.990.
78. Bloch K. M., Sills G. J., Pirmohamed M., Alfrevic A. Pharmacogenetics of antiepileptic drug-induced hypersensitivity. *Pharmacogenomics*. 2014; 15 (6): 857-68. DOI: 10.2217/pgs.14.65.
79. Leckband S. G., Kelsoe J. R., Dunnenberger H. M., George A. L. Jr, Tran E., Berger R., Müller D. J., Whirl-Carrillo M., Caudle K. E., Pirmohamed M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for HLA-B genotype and carbamazepine dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2013; 94 (3): 324-8. DOI: 10.1038/clpt.2013.103.
80. Chung W. H., Hung S. I., Hong H. S., Hsieh M. S., Yang L. C., Ho H. C., Wu J. Y., Chen Y. T. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*. 2004; 428 (6982): 486. DOI: 10.1038/428486a.
81. Man C. B., Kwan P., Baum L., Yu E., Lau K. M., Cheng A. S., Ng M. H. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia*. 2007; 48 (5): 1015-1018. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01022.x.
82. Wu X. T., Hu F. Y., An D. M., Yan B., Jiang X., Kwan P., Stefan H., Zhou D. Association between carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions and the HLA-B*1502 allele among patients in central China. *Epilepsy Behav*. 2010; 19 (3): 405-408. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.08.007.

83. Wang Q., Zhou J. Q., Zhou L. M., Chen Z. Y., Fang Z. Y., Chen S. D., Yang L. B., Cai X. D., Dai Q. L., Hong H., Wang H. X. Association between HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions in Han people of southern China mainland. *Seizure*. 2011; 20 (6): 446-448. DOI: 10.1016/j.seizure.2011.02.003.
84. Shi Y. W., Min F. L., Qin B., Zou X., Liu X. R., Gao M. M., Wang Q., Zhou J. Q., Liao W. P. Association between HLA and Stevens-Johnson syndrome induced by carbamazepine in Southern Han Chinese: genetic markers besides B*1502? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012; 111 (1): 58-64. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2012.00868.x.
85. Amstutz U., Ross C. J., Castro-Pastrana L.I., Rieder M. J., Shear N. H., Hayden M. R., Carleton B. C. CPNDS Consortium. HLA-A 31:01 and HLA-B 15:02 as genetic markers for carbamazepine hypersensitivity in children. *Clin Pharmacol Ther*. 2013; 94 (1): 142-149. DOI: 10.1038/clpt.2013.55.
86. Tangamornsuksan W., Chaikunapruk N., Somkrua R., Lohitnavy M., Tassaneeyakul W. Relationship between the HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2013; 149 (9): 1025-1032. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.4114.
87. Grover S., Kukreti R. HLA alleles and hypersensitivity to carbamazepine: an updated systematic review with meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2014; 24 (2): 94-112. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000021.
88. Khor A. H., Lim K. S., Tan C. T., Wong S. M., Ng C. C. HLA-B*15:02 association with carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in an Indian population: a pooled-data analysis and meta-analysis. *Epilepsia*. 2014; 55 (11): e120-4. DOI: 10.1111/epi.12802.
89. Chen P., Lin J. J., Lu C. S., Ong C. T., Hsieh P. F., Yang C. C., Tai C. T., Wu S. L., Lu C. H., Hsu Y. C., Yu H. Y., Ro L. S., Lu C. T., Chu C. C., Tsai J. J., Su Y. H., Lan S. H., Sung S. F., Lin S. Y., Chuang H. P., Huang L. C., Chen Y. J., Tsai P. J., Liao H. T., Lin Y. H., Chen C. H., Chung W. H., Hung S. I., Wu J. Y., Chang C. F., Chen L., Chen Y. T., Shen C. Y. Taiwan SJS Consortium. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med*. 2011; 364 (12): 1126-1133. DOI: 10.1056/NEJMoa1009717.
90. Puangpetch A., Koomdee N., Channanphol M., Jantararongtong T., Santon S., Prommas S., Hongkaew Y., Sukasem C. HLA-B allele and haplotype diversity among Thai patients identified by PCR-SSOP: evidence for high risk of drug-induced hypersensitivity. *Front Genet*. 2015; 5: 478. DOI: 10.3389/fgene.2014.00478.
91. Alfievic A., Jorgensen A. L., Williamson P. R., Chadwick D. W., Park B. K., Pirmohamed M. HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity. *Pharmacogenomics*. 2006; 7 (6): 813-818. DOI: 10.2217/14622416.7.6.813.
92. Lonjou C., Borot N., Sekula P., Ledger N., Thomas L., Halevy S., Naldi L., Bouwes-Bavinck J. N., Sidoroff A., de Toma C., Schumacher M., Roujeau J. C., Hovnanian A., Mockenhaupt M. RegiSCAR study group. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics*. 2008; 18 (2): 99-107. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3282f3ef9c.
93. Chen Z., Liew D., Kwan P. Effects of a HLA-B*15:02 screening policy on antiepileptic drug use and severe skin reactions. *Neurology*. 2014; 83 (22): 2077-2084. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001034.
94. Hung S. I., Chung W. H., Jee S. H., Chen W. C., Chang Y. T., Lee W. R., Hu S. L., Wu M. T., Chen G. S., Wong T. W., Hsiao P. F., Chen W. H., Shih H. Y., Fang W. H., Wei C. Y., Lou Y. H., Huang Y. L., Lin J. J., Chen Y. T. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics*. 2006; 16 (4): 297-306. DOI: 10.1097/01.fpc.0000199500.46842.4a.
95. Mizumoto K., Sumikawa Y., Niihara H., Morita E. Case of carbamazepine-induced hypersensitivity syndrome associated with human leukocyte antigen-A*3101. *J Dermatol*. 2012; 39 (9): 791-792. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2011.01421.x.
96. Ozeki T., Mushiroda T., Yowang A., Takahashi A., Kubo M., Shirakata Y., Ikezawa Z., Iijima M., Shiohara T., Hashimoto K., Kamatani N., Nakamura Y. Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet*. 2011; 20 (5): 1034-1041. DOI: 10.1093/hmg/ddq537.
97. Niihara H., Kakamu T., Fujita Y., Kaneko S., Morita E. HLA-A31 strongly associates with carbamazepine-induced adverse drug reactions but not with carbamazepine-induced lymphocyte proliferation in a Japanese population. *J Dermatol*. 2012; 39 (7): 594-601. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2011.01457.x.
98. Amstutz U., Ross C. J., Castro-Pastrana L.I., Rieder M. J., Shear N. H., Hayden M. R., Carleton B. C. CPNDS Consortium. HLA-A 31:01 and HLA-B 15:02 as genetic markers for carbamazepine hypersensitivity in children. *Clin Pharmacol Ther*. 2013; 94 (1): 142-149. DOI: 10.1038/clpt.2013.55.
99. McCormack M., Alfievic A., Bourgeois S., Farrell J. J., Kasperavičiūtė D., Carrington M., Sills G. J., Marson T., Jia X., de Bakker P. I., Chinthapalli K., Molokhia M., Johnson M. R., O'Connor G. D., Chaila E., Alhusaini S., Shianna K. V., Radtke R. A., Heinzen E. L., Walley N., Pandolfo M., Pichler W., Park B. K., Depondt C., Sisodiya S. M., Goldstein D. B., Deloukas P., Delanty N., Cavalleri G. L., Pirmohamed M. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med*. 2011; 364 (12): 1134-1143. DOI: 10.1056/NEJMoa1013297.
100. Genin E., Chen D. P., Hung S. I., Sekula P., Schumacher M., Chang P. Y., Tsai S. H., Wu T. L., Bellón T., Tamouza R., Fortier C., Toubert A., Charron D., Hovnanian A., Wolkenstein P., Chung W. H., Mockenhaupt M., Roujeau J. C. HLA-A*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: an international study and meta-analysis. *Pharmacogenomics J*. 2014; 14 (3): 281-288. DOI: 10.1038/tpj.2013.40.
101. Kaniwa N., Saito Y., Aihara M., Matsunaga K., Tohkin M., Kurose K., Furuya H., Takahashi Y., Muramatsu M., Kinoshita S., Abe M., Ikeda H., Kashiwagi M., Song Y., Ueta M., Sotozono C., Ikezawa Z., Hasegawa R. JSAR research group. HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Epilepsia*. 2010; 51 (12): 2461-2465. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02766.x.
102. Kim S. H., Lee K. W., Song W. J., Kim S. H., Jee Y. K., Lee S. M., Kang H. R., Park H. W., Cho S. H., Park S. H., Min K. U., Chang Y. S. Adverse Drug Reaction Research Group in Korea. Carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions and HLA genotypes in Koreans. *Epilepsy Res*. 2011; 97 (1-2): 190-197. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2011.08.010.
103. Holland K. D., Kearney J. A., Glauser T. A., et al. Mutation of sodium channel SCN3A in a patient with cryptogenic pediatric partial epilepsy. *Neurosci Lett*. 2008; 433 (1): 65-70. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.12.064.
104. Abe T., Seo T., Ishitsu T., Nakagawa T., Hori M., Nakagawa K. Association between SCN1A polymorphism and carbamazepine-resistant epilepsy. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2008; 66 (2): 304-307. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2008.03203.x.
105. Daci A., Beretta G., Vilasaliu D., Shala A., Govori V., Norata G. D., Krasniqi S. Polymorphic variants of SCN1A and EPHX1 influence plasma carbamazepine concentration, metabolism and pharmacoresistance in a population of Kosovar Albanian epileptic patients. *PLOS*. 2015; DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142408>.
106. Авакян Г. Н., Бурд С. Г. Современный взгляд на применение пролонгированной формы карбамазепина. *Эpilepsия и пароксизмальные состояния*. 2012; 4 (2): 67-71.
107. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения: 28.07.2019.

References:

- Mazo G. E., Lipatova L. V., Zhukov N. E. Disorders of the bipolar spectrum in epilepsy. *Zhurnal Obzrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii im. V. M. Bekhtereva* (in Russ.). 2016; 3: 30-40.
- Harris M., Chandran S., Chakraborty N., Healy D. Mood-stabilizers: the archeology of the concept. *Bipolar Disord.* 2003; 5 (6): 446-452.
- Amann B., Grunze H., Vieta E., Trimble M. Antiepileptic drugs and mood stability. *Clin EEG Neurosci.* 2007; 38 (2): 116-123. DOI: 10.1177/155005940703800214.
- Schindler W., Häfliger F. Über Derivate des Iminodibenzyls. *Helvetica Chimica Acta.* 1954; 37 (2): 472-483.
- Okuma T., Kishimoto A. A history of investigation on the mood stabilizing effect of carbamazepine in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1998; 52 (1): 3-12.
- Sardar K., Rashid M. A., Khandoker M. R., Khan A. N. Anticonvulsants and antidepressants in chronic pain management. *J Recent Adv Pain.* 2016; 2 (3): 90-93. DOI: 10.5005/jp-journals-10046-0050.
- Pearce R. E., Vakkalagadda G. R., Leeder J. S. Pathways of carbamazepine bioactivation in vitro I. Characterization of human cytochromes P450 responsible for the formation of 2- and 3-hydroxylated metabolites. *Drug Metabolism and Disposition.* 2002; 30 (11): 1170-1179. DOI: 10.1124/dmd.30.11.1170.
- Bielen I., Sruk A., Planjar-Prvan M., et al. Age-related pattern of the antiepileptic drug utilization in active epilepsy: a population-based survey. *Coll Antropol.* 2009; 33 (2): 659-663.
- Albsoul-Younes A., Gharaibeh L., Murtaja A. A., et al. Patterns of antiepileptic drugs use in epileptic pediatric patients in Jordan. *Neurosciences (Riyadh).* 2016; 21 (3): 264-267. DOI: 10.17712/nsj.2016.3.20150766.
- Habib M., Khan S. U., Hoque A., et al. Antiepileptic drug utilization in Bangladesh: experience from Dhaka Medical College Hospital. *BMC Res Notes.* 2013; 6: 473. DOI: 10.1186/1756-0500-6-473.
- Cohen S. A., Lawson J. A., Graudins L. V., et al. Changes in anticonvulsant prescribing for Australian children: implications for Quality Use of Medicines. *J Paediatr Child Health.* 2012; 48 (6): 490-495.
- Landmark C. J., Fossmark H., Larsson P. G., et al. Prescription patterns of antiepileptic drugs in patients with epilepsy in a nation-wide population. *Epilepsy Res.* 2011; 95 (1-2): 51-59. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2011.02.012.
- Kwong K. L., Tsui K. W., Wu S. P., et al. Utilization of antiepileptic drugs in Hong Kong children. *Pediatr Neurol.* 2012; 46 (5): 281-286. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.02.019.
- Djordjevic N., Jankovic S. M., Milovanovic J. R. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of carbamazepine in children. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics.* 2017; 42 (5): 729-744. DOI: 10.1007/s13318-016-0397-3.
- Bochanova E. N., Shnaider N. A., Zyryanov S. K., Dmitrenko D. V., Zhuravlev D. A., Nozdrachev K. G., Bogdanov V. V., Veselova O. F. Estimation of the consumption of antiepileptic drugs in outpatient practice. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* (in Russ.). 2016; 25 (3): 90-92.
- Bochanova E. N., Shnaider N. A., Zyryanov S. K., Gusev S. D., Nasyrova R. F. Personalized approach to increasing the safety of pharmacotherapy for epilepsy. *Doktor.Ru.* (in Russ.). 2018; 153 (9): 13-18. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-153-9-13-18.
- Bochanova E. N., Shnaider N. A., Dmitrenko D. V., Artyukhov I. P., Gusev S. D., Zyryanov S. K., Nasyrova R. F. Comparative assessment of the frequency of aggravation of epileptic seizures while taking antiepileptic drugs of various generations. *Farmateka.* (in Russ.). 2017; 9: 56-60.
- Bochanova E. N., Shnaider N. A., Zyryanov S. K., Dmitrenko D. V., Shapovalova E. A., Veselova O. F., Shilkina O. S., Zhuravlev D. A. Age and gender aspects of unwanted adverse reactions in patients with epilepsy and epileptic syndromes (according to the register of the University Hospital). *Farmateka* (in Russ.). 2016; 20 (7): 71-75.
- Shnaider N. A., Dmitrenko D. V., Pilyugina M. S. Pharmacogenetics of antiepileptic drugs. *Byulleten' sibirskoi meditsiny* (in Russ.). 2008; 4: 111-119.
- Bochanova E. N. Pharmacogenetics of antiepileptic drugs (literature review). *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* (in Russ.). 2017; 1: 51-57.
- Nasyrova R. F., Sivakova N. A., Lipatova L. V., Ivashchenko D. V., Sosina K. A., Drovkov A. P., Shnaider N. A. Biological markers of the effectiveness and safety of antiepileptic drugs: pharmacogenetics and pharmacokinetics. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* (in Russ.). 2017; 1: 17-25. DOI: 10.20333/2500136-2017-1-17-25.
- Dokukina T. V., Gilep A. A., Startsev A. I., Golubeva T. S., Makhrov M. V., Gaidukevich I. V., Marchuk S. A., Sheremet E. A., Usova N. N., Korolevich P. P., Romenskii A. V., Khlebokazov F. P. Interpretation of the results of pharmacogenetic testing in patients with mental and behavioral disorders when prescribing psychotropic drugs: a training manual. Minsk. 2016; 54 s.
- Ambrósio A. F., Soares-Da-Silva P., Carvalho C. M., Carvalho A. P. Mechanisms of action of carbamazepine and its derivatives, oxcarbazepine, BIA 2-093, and BIA 2-024. *Neurochem Res.* 2002; 27 (1-2): 121-30. DOI: 10.1023/a:1014814924965.
- Stahl S. M. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications (3rd edn.) 2008. Cambridge University Press, New York.
- Sadock B. J., Sadock V. A., Ruiz P. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry (9th edn.) 2009. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Stahl S. M. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications (3rd edn.) 2008. Cambridge University Press, New York.
- Ambrósio A. F., Soares-Da-Silva P., Carvalho C. M., Carvalho A. P. Mechanisms of action of carbamazepine and its derivatives, oxcarbazepine, BIA 2-093, and BIA 2-024. *Neurochem Res.* 2002; 27 (1-2): 121-30. DOI: 10.1023/a:1014814924965.
- Sadock B. J., Sadock V. A., Ruiz P. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry (9th edn.) 2009. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Djordjevic N., Jankovic S. M., Milovanovic J. R. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of carbamazepine in children. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics.* 2017; 42 (5): 729-744. DOI: 10.1007/s13318-016-0397-3.
- Arvidsson J., Nilsson H. L., Sandstedt P., et al. Replacing carbamazepine slow-release tablets with carbamazepine suppositories: a pharmacokinetic and clinical study in children with epilepsy. *J Child Neurol.* 1995; 10 (2): 114-117. DOI: 10.1177/088307389501000209.
- Miles M. V., Lawless S. T., Tennison M. B., et al. Rapid loading of critically ill patients with carbamazepine suspension. *Pediatrics.* 1990; 86 (2): 263-266.
- Milovanovic J. R., Jankovic S. M. Factors influencing carbamazepine pharmacokinetics in children and adults: population pharmacokinetic analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011; 49 (7): 428-436. DOI: 10.5414/cp201517.
- Carlsson K. C., Hoem N. O., Glauser T., Vinks A. A. Development of a population pharmacokinetic model for carbamazepine based on sparse therapeutic monitoring data from pediatric patients with epilepsy. *Clin Ther.* 2005; 27 (5): 618-626. DOI: 10.1016/j.clinthera.2005.05.001.
- Summers B., Summers R. S. Carbamazepine clearance in paediatric epilepsy patients. Influence of body mass, dose, sex and co-medication. *Clin Pharmacokinet.* 1989; 17 (3): 208-216.
- Hartley R., Forsythe W. I., McLain B., et al. Daily variations in steady-state plasma concentrations of carbamazepine and its metabolites in epileptic children. *Clin Pharmacokinet.* 1991; 20 (3): 237-46.
- Paxton J. W., Aman M. G., Werry J. S. Fluctuations in salivary carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide concentrations during the day in epileptic children. *Epilepsia.* 1983; 24 (6): 716-724.
- Emich-Widera E., Likus W., Kazek B., et al. CYP3A5*3 and C3435T MDR1 polymorphisms in prognostication of drug-resistant epilepsy in children and adolescents. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 526837. DOI: 10.1155/2013/526837.
- Ufer M., von Stulpnagel C., Muhle H., et al. Impact of ABCB2 genotype on antiepileptic drug response in Caucasian patients with childhood epilepsy. *Pharmacogenet Genomics.* 2011; 21 (10): 624-630. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283498131.
- Pearce R. E., Lu W., Wang Y. Q., Uetrecht J. P., Correia M. A., Leeder J. S. Pathways of carbamazepine bioactivation in vitro. III. The role of human cytochrome P450 enzymes in the formation of

- 2,3-dihydroxycarbamazepine. *Drug Metabolism and Disposition*. August 2008; 36 (8): 1637-1649. DOI: 10.1124/dmd.107.019562.
40. Kerr B. M., Thummel K. E., Wurden C. J., et al. Human liver carbamazepine metabolism. Role of CYP3A4 and CYP2C8 in 10,11-epoxide formation. *Biochem Pharmacol*. 1994; 47 (11): 1969-1979.
 41. Pelkonen O., Myllynen P., Taavitsainen P., et al. Carbamazepine: a 'blind' assessment of CYP-associated metabolism and interactions in human liver-derived in vitro systems. *Xenobiotica*. 2001; 31 (6): 321-343. DOI: 10.1080/00498250110055479.
 42. Kang P., Liao M., Wester M. R., et al. CYP3A4-Mediated carbamazepine (CBZ) metabolism: formation of a covalent CBZ-CYP3A4 adduct and alteration of the enzyme kinetic profile. *Drug Metab Dispos*. 2008; 36 (3): 490-499. DOI: 10.1124/dmd.107.016501.
 43. Shakya G., Malla S., Shakya K. N., Shrestha R. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2008; 47 (171): 94-7.
 44. Dmitrenko D. V., Shnaider N. A., Bochanova E. N., Artyukhov I. P., Zyryanov S. K., Veselova O. F., Gusev S. D., Potupchik T. V. Therapeutic drug monitoring in the treatment of epilepsy. *Vrach* (in Russ). 2017; 1: 81-83.
 45. Nasyrova R. F., Ivanov M. V., Neznanov N. G. Introduction to psychopharmacogenetics. SPb. 2015; 272 s. (in Russ).
 46. Potschka H., Fedrowitz M., Loscher W. P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein are involved in the regulation of extracellular levels of the major antiepileptic drug carbamazepine in the brain. *NeuroReport*. 2001; 12 (16): 3557-60. DOI: 10.1097/00001756-200111160-00037.
 47. Aksenova M. G., Kachalin E. Yu., Burd S. G., Avakyan G. N., Badalyan O. L., Savenkov A. A., Tertyshnik O. Yu., Dorofeeva M. Yu., Belousova E. D., Gusev E. I. Relationship between the C3435 polymorphism of the MDR1 gene and the effectiveness of carbamazepines. *Meditsinskaya genetika* (in Russ). 2007; 6 (10): 39-41.
 48. Emich-Widera E., Likus W., Kazek B., et al. CYP3A5*3 and C3435T MDR1 polymorphisms in prognostication of drug-resistant epilepsy in children and adolescents. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 526837. DOI: 10.1155/2013/526837.
 49. Kim W. J., Lee J. H., Yi J., et al. A nonsynonymous variation in MRP2/ABCC2 is associated with neurological adverse drug reactions of carbamazepine in patients with epilepsy. *Pharmacogenet Genomics*. 2010; 20 (4): 249-256. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328338073a.
 50. Pelkonen O., Myllynen P., Taavitsainen P., et al. Carbamazepine: a 'blind' assessment of CYP-associated metabolism and interactions in human liver-derived in vitro systems. *Xenobiotica*. 2001; 31 (6): 321-343. DOI: 10.1080/00498250110055479.
 51. Thorn C. F., Leckband S. G., Kelsoe J., et al. PharmGKB summary: carbamazepine pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2011; 21 (12): 906-910. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328348c6f2.
 52. Djordjevic N., Jankovic S. M., Milovanovic J. R. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of carbamazepine in children. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2017; 42 (5): 729-744. DOI: 10.1007/s13318-016-0397-3.
 53. Sadee W. The relevance of "missing heritability" in pharmacogenomics. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 92 (4): 428-430. DOI: 10.1038/clpt.2012.116.
 54. Zanger U. M., Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013; 138: 103-141. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007.
 55. Maekawa K., Yoshimura T., Saito Y., Fujimura Y., Aohara F., Emoto C., Iwasaki K., Hanioka N., Narimatsu S., Niwa T., Sawada J. in *Xenobiotica*; the fate of foreign compounds in biological systems (2009) PMID: 19255940 (opens in new window) DOI: 10.1080/00498250802617746.
 56. Maekawa Keiko, Harakawa Noriko, Yoshimura Takuya, Kim Su-Ryang, Fujimura Yoshiyuki, Aohara Fumika, Sai Kimie, Katori Noriko, Tohkin Masahiro, Naito Mikihiro, Hasegawa Ryuichi, Okuda Haruhiro, Sawada Jun-ichi, Niwa Takuro, Saito Yoshiro in *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2010; DOI: 10.1124/dmd.110.034140
 57. Hustert E., Haberl M., Burk O., et al. The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics*. 2001; 11: 773-779. DOI: 10.1038/86882.
 58. Kuehl P., Zhang J., Lin Y., et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet*. 2001; 27: 383-391. DOI: 10.1038/86882.
 59. Saruwatari J., Yoshida S., Tsuda Y., et al. Pregnane X receptor and hepatocyte nuclear factor 4alpha polymorphisms are cooperatively associated with carbamazepine autoinduction. *Pharmacogenet Genomics*. 2014; 24 (3): 162-171. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000030.
 60. Dragas Milovanovic D., Radosavljevic I., Radovanovic M., et al. CYP3A5 polymorphism in Serbian paediatric epileptic patients on carbamazepine treatment. *SJECR*. 2015; 16 (2): 93-99.
 61. Pearce R. E., Vakkalagadda G. R., Leeder J. S. Pathways of carbamazepine bioactivation in vitro I. Characterization of human cytochromes P450 responsible for the formation of 2- and 3-hydroxylated metabolites. *Drug Metab Dispos*. 2002; 30 (11): 1170-1179. DOI: 10.1124/dmd.30.11.1170.
 62. Gao Y., Liu D., Wang H., et al. Functional characterization of five CYP2C8 variants and prediction of CYP2C8 genotype-dependent effects on in vitro and in vivo drug-drug interactions. *Xenobiotica*. 2010; 40 (7): 467-475. DOI: 10.3109/00498254.2010.487163.
 63. Ferguson S. S., Chen Y., LeCluyse E. L., et al. Human CYP2C8 is transcriptionally regulated by the nuclear receptors constitutive androstane receptor, pregnane X receptor, glucocorticoid receptor, and hepatic nuclear factor 4alpha. *Mol Pharmacol*. 2005; 68 (3): 747-757. DOI: 10.1124/mol.105.013169.
 64. Dragas Milovanovic D., Milovanovic J. R., Radovanovic M., et al. The influence of CYP2C8*3 on carbamazepine serum concentration in epileptic pediatric patients. *BJMG*. 2016; 19 (1): 21-28. DOI: 10.1515/bjmg-2016-0003.
 65. Aklilu E., Carrillo J. A., Makonnen E., et al. Genetic polymorphism of CYP1A2 in Ethiopians affecting induction and expression: characterization of novel haplotypes with single-nucleotide polymorphisms in intron 1. *Mol Pharmacol*. 2003; 64 (3): 659-669. DOI: 10.1124/mol.64.3.659.
 66. Sim S. C., Risinger C., Dahl M. L., et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther*. 2006; 79 (1): 103-113. DOI: 10.1016/j.clpt.2005.10.002.
 67. Aklilu E., Carrillo J. A., Makonnen E., et al. Genetic polymorphism of CYP1A2 in Ethiopians affecting induction and expression: characterization of novel haplotypes with single-nucleotide polymorphisms in intron 1. *Mol Pharmacol*. 2003; 64 (3): 659-669. DOI: 10.1124/mol.64.3.659.
 68. Djordjevic N., Ghotbi R., Jankovic S., Aklilu E. Induction of CYP1A2 by heavy coffee consumption is associated with the CYP1A2 -163C>A polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66: 697-703. DOI: 10.1007/s00228-010-0823-4.
 69. PharmGKB. Carbamazepine Pathway, Pharmacokinetics <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA165817070> Accessed 28.07.2019
 70. Shakya G., Malla S., Shakya K. N., Shrestha R. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2008; 47 (171): 94-97.
 71. Pirmohamed M., Friedmann P. S., Molokhia M., Loke Y. K., Smith C., Phillips E., La Grenade L., Carleton B., Papaluca-Amati M., Demoly P., Shear N. H. Phenotype standardization for immune-mediated drug-induced skin injury. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 89 (6): 896-901. DOI: 10.1038/clpt.2011.79.
 72. Yip V. L., Marson A. G., Jorgensen A. L., Pirmohamed M., Alfirevic A. HLA genotype and carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 92 (6): 757-765. DOI: 10.1038/clpt.2012.189.
 73. Roujeau J. C., Stern R. S. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994; 331 (19): 1272-1285. DOI: 10.1056/NEJM19941103311906.
 74. Nassif A., Bensussan A., Boumsell L., Deniaud A., Moslehi H., Wolkenstein P., Bagot M., Roujeau J. C. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114 (5): 1209-15. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.07.047.
 75. Naisbitt D. J., Britschgi M., Wong G., Farrell J., Depta J. P., Chadwick D. W., Pichler W. J., Pirmohamed M., Park B. K. Hypersensitivity reactions to carbamazepine:

- characterization of the specificity, phenotype, and cytokine profile of drug-specific T cell clones. *Mol Pharmacol*. 2003; 63 (3): 732-741. DOI: 10.1124/mol.63.3.732.
66. Pichler W. J., Beeler A., Keller M., Lerch M., Posadas S., Schmid D., Spanou Z., Zawodniak A., Gerber B. Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: the p-i concept. *Allergol Int*. 2006; 55 (1): 17-25. DOI: 10.2332/allergolint.55.17.
67. Wei C. Y., Chung W. H., Huang H. W., Chen Y. T., Hung S. I. Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129 (6): 1562-9.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.12.990.
68. Bloch K. M., Sils G. J., Pirmohamed M., Alfirevic A. Pharmacogenetics of antiepileptic drug-induced hypersensitivity. *Pharmacogenomics*. 2014; 15 (6): 857-68. DOI: 10.2217/pgs.14.65.
69. Leckband S. G., Kelsoe J. R., Dunnenberger H. M., George A. L. Jr, Tran E., Berger R., Müller D. J., Whirl-Carrillo M., Caudle K. E., Pirmohamed M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for HLA-B genotype and carbamazepine dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2013; 94 (3): 324-8. DOI: 10.1038/clpt.2013.103.
80. Chung W. H., Hung S. I., Hong H. S., Hsieh M. S., Yang L. C., Ho H. C., Wu J. Y., Chen Y. T. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*. 2004; 428 (6982): 486. DOI: 10.1038/428486a.
81. Man C. B., Kwan P., Baum L., Yu E., Lau K. M., Cheng A. S., Ng M. H. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia*. 2007; 48 (5): 1015-1018. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01022.x.
82. Wu X. T., Hu F. Y., An D. M., Yan B., Jiang X., Kwan P., Stefan H., Zhou D. Association between carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions and the HLA-B*1502 allele among patients in central China. *Epilepsy Behav*. 2010; 19 (3): 405-408. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.08.007.
83. Wang Q., Zhou J. Q., Zhou L. M., Chen Z. Y., Fang Z. Y., Chen S. D., Yang L. B., Cai X. D., Dai Q. L., Hong H., Wang H. X. Association between HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions in Han people of southern China mainland. *Seizure*. 2011; 20 (6): 446-448. DOI: 10.1016/j.seizure.2011.02.003.
84. Shi Y. W., Min F. L., Qin B., Zou X., Liu X. R., Gao M. M., Wang Q., Zhou J. Q., Liao W. P. Association between HLA and Stevens-Johnson syndrome induced by carbamazepine in Southern Han Chinese: genetic markers besides B*1502? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012; 111 (1): 58-64. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2012.00868.x.
85. Amstutz U., Ross C. J., Castro-Pastrana L. I., Rieder M. J., Shear N. H., Hayden M. R., Carleton B. C. CPNDS Consortium. HLA-A 31:01 and HLA-B 15:02 as genetic markers for carbamazepine hypersensitivity in children. *Clin Pharmacol Ther*. 2013; 94 (1): 142-149. DOI: 10.1038/clpt.2013.55.
86. Tangamornsuksan W., Chaikunapruk N., Somkrua R., Lohitnavy M., Tassaneeyakul W. Relationship between the HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2013; 149 (9): 1025-1032. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.4114.
87. Grover S., Kukreti R. HLA alleles and hypersensitivity to carbamazepine: an updated systematic review with meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2014; 24 (2): 94-112. DOI: 10.1097/FPC.000000000000021.
88. Khor A. H., Lim K. S., Tan C. T., Wong S. M., Ng C. C. HLA-B*15:02 association with carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in an Indian population: a pooled-data analysis and meta-analysis. *Epilepsia*. 2014; 55 (11): e120-4. DOI: 10.1111/epi.12802.
89. Chen P., Lin J. J., Lu C. S., Ong C. T., Hsieh P. F., Yang C. C., Tai C. T., Wu S. L., Lu C. H., Hsu Y. C., Yu H. Y., Ro L. S., Lu C. T., Chu C. C., Tsai J. J., Su Y. H., Lan S. H., Sung S. F., Lin S. Y., Chuang H. P., Huang L. C., Chen Y. J., Tsai P. J., Liao H. T., Lin Y. H., Chen C. H., Chung W. H., Hung S. I., Wu J. Y., Chang C. F., Chen L., Chen Y. T., Shen C. Y. Taiwan SJS Consortium. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med*. 2011; 364 (12): 1126-1133. DOI: 10.1056/NEJMoa1009717.
90. Puangpetch A., Koomdee N., Chamnanphol M., Jantararungtong T., Santon S., Prommas S., Hongkaew Y., Sukasem C. HLA-B allele and haplotype diversity among Thai patients identified by PCR-SSOP: evidence for high risk of drug-induced hypersensitivity. *Front Genet*. 2015; 5: 478. DOI: 10.3389/fgene.2014.00478.
91. Alfirevic A., Jorgensen A. L., Williamson P. R., Chadwick D. W., Park B. K., Pirmohamed M. HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity. *Pharmacogenomics*. 2006; 7 (6): 813-818. DOI: 10.2217/14622416.7.6.813.
92. Lonjou C., Borot N., Sekula P., Ledger N., Thomas L., Halevy S., Naldi L., Bouwes-Bavinck J. N., Sidoroff A., de Toma C., Schumacher M., Roujeau J. C., Hovnanian A., Mockenhaupt M. RegiSCAR study group. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics*. 2008; 18 (2): 99-107. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3282f3ef9c.
93. Chen Z., Liew D., Kwan P. Effects of a HLA-B*15:02 screening policy on antiepileptic drug use and severe skin reactions. *Neurology*. 2014; 83 (22): 2077-2084. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001034.
94. Hung S. I., Chung W. H., Jee S. H., Chen W. C., Chang Y. T., Lee W. R., Hu S. L., Wu M. T., Chen G. S., Wong T. W., Hsiao P. F., Chen W. H., Shih H. Y., Fang W. H., Wei C. Y., Lou Y. H., Huang Y. L., Lin J. J., Chen Y. T. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics*. 2006; 16 (4): 297-306. DOI: 10.1097/01.fpc.0000199500.46842.4a.
95. Mizumoto K., Sumikawa Y., Niihara H., Morita E. Case of carbamazepine-induced hypersensitivity syndrome associated with human leukocyte antigen-A*3101. *J Dermatol*. 2012; 39 (9): 791-792. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2011.01421.x.
96. Ozeki T., Mushiroda T., Yowang A., Takahashi A., Kubo M., Shirakata Y., Ikezawa Z., Iijima M., Shiohara T., Hashimoto K., Kamatani N., Nakamura Y. Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet*. 2011; 20 (5): 1034-1041. DOI: 10.1093/hmg/ddq537.
97. Niihara H., Kakamu T., Fujita Y., Kaneko S., Morita E. HLA-A31 strongly associates with carbamazepine-induced adverse drug reactions but not with carbamazepine-induced lymphocyte proliferation in a Japanese population. *J Dermatol*. 2012; 39 (7): 594-601. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2011.01457.x.
98. Amstutz U., Ross C. J., Castro-Pastrana L. I., Rieder M. J., Shear N. H., Hayden M. R., Carleton B. C. CPNDS Consortium. HLA-A 31:01 and HLA-B 15:02 as genetic markers for carbamazepine hypersensitivity in children. *Clin Pharmacol Ther*. 2013; 94 (1): 142-149. DOI: 10.1038/clpt.2013.55.
99. McCormack M., Alfirevic A., Bourgeois S., Farrell J. J., Kasperavičiūtė D., Carrington M., Sils G. J., Marson T., Jia X., de Bakker P. I., Chinthapalli K., Molokhia M., Johnson M. R., O'Connor G. D., Chaila E., Alhusaini S., Shianna K. V., Radtke R. A., Heinzen E. L., Walley N., Pandolfo M., Pichler W., Park B. K., Depondt C., Sisodiya S. M., Goldstein D. B., Deloukas P., Delanty N., Cavalleri G. L., Pirmohamed M. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med*. 2011; 364 (12): 1134-1143. DOI: 10.1056/NEJMoa1013297.
100. Genin E., Chen D. P., Hung S. I., Sekula P., Schumacher M., Chang P. Y., Tsai S. H., Wu T. L., Bellón T., Tamouza R., Fortier C., Toubert A., Charron D., Hovnanian A., Wolkenstein P., Chung W. H., Mockenhaupt M., Roujeau J. C. HLA-A*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: an international study and meta-analysis. *Pharmacogenomics J*. 2014; 14 (3): 281-288. DOI: 10.1038/tpj.2013.40.
101. Kaniwa N., Saito Y., Aihara M., Matsunaga K., Tohkin M., Kurose K., Furuya H., Takahashi Y., Muramatsu M., Kinoshita S., Abe M., Ikeda H., Kashiwagi M., Song Y., Ueta M., Sotozono C., Ikezawa Z., Hasegawa R. JSAR research group. HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Epilepsia*. 2010; 51 (12): 2461-2465. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02766.x.
102. Kim S. H., Lee K. W., Song W. J., Kim S. H., Jee Y. K., Lee S. M., Kang H. R., Park H. W., Cho S. H., Park S. H., Min K. U., Chang Y. S. Adverse Drug Reaction Research Group in Korea. Carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions and HLA genotypes in Koreans. *Epilepsy Res*. 2011; 97 (1-2): 190-197. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2011.08.010.
103. Holland K. D., Kearney J. A., Glauser T. A., et al. Mutation of sodium channel SCN3A in a patient with cryptogenic pediatric partial epilepsy. *Neurosci Lett*. 2008; 433 (1): 65-70. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.12.064.

104. Abe T, Seo T, Ishitsu T, Nakagawa T, Hori M, Nakagawa K. Association between SCN1A polymorphism and carbamazepine-resistant epilepsy. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2008; 66 (2): 304-307. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2008.03203.x.
105. Daci A., Beretta G., Vilasaliu D., Shala A., Govori V., Norata G. D., Krasniqi S. Polymorphic variants of SCN1A and EPHX1 influence plasma carbamazepine concentration, metabolism and pharmacoresistance in a population of Kosovar Albanian epileptic patients. *PLOS*. 2015; DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142408>.
106. Avakyan G. N., Burd S. G. Modern view on carbamazepine prolonged dosage forms usage in patients with epilepsy (literature review). *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions* (in Russ). 2012; 4 (2): 67-71.
107. State Register of Medicines. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 28.07.2019.

Сведения об авторах:

Шнайдер Наталья Алексеевна – д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им В. М. Бехтерева» Минздрава России. Elibrary ID: 185359; SPIN-код: 6517-0279; Researcher ID: M-7084-2014; Scopus ID: 24503222300; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>. E-mail: naschnaider@yandex.ru.

Бочанова Елена Николаевна – д.м.н., врач – консультант отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им В. М. Бехтерева» Минздрава России, доцент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого. Elibrary ID: 752926; SPIN-код: 2572-0525; Researcher ID: V-9286-2018; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4371-2342>.

Дмитренко Диана Викторовна – д.м.н., руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики Университетской клиники, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого. Elibrary ID: 614958; SPIN-код: 9180-6623; Researcher ID: H-7787-2016; Scopus ID: 55413907300; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>.

Насырова Регина Фаритовна – д.м.н., главный научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им В. М. Бехтерева» Минздрава России. Elibrary ID: 551543; SPIN-код: 3799-0099; Researcher ID: B-1259-2014; Scopus ID: 15769218400; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>.

About the authors:

Natalia A. Shnayder – MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bechterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology. Elibrary ID: 185359; SPIN-код: 6517-0279; Researcher ID: M-7084-2014; Scopus ID: 24503222300; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>. E-mail: naschnaider@yandex.ru.

Elena N. Bochanova – MD, PhD, Consulting Physician, Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bechterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Associate Professor at the Department of Pharmacology, Voino-Yasenetsky State Medical University, City of Krasnoyarsk. Elibrary ID: 752926; SPIN-код: 2572-0525; Researcher ID: V-9286-2018; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4371-2342>.

Diana V. Dmitrenko – MD, PhD, Head of the Neurological Center for Epileptology and Neurogenetics, Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, IPO, Voino-Yasenetsky State Medical University, City of Krasnoyarsk. Elibrary ID: 614958; SPIN-код: 9180-6623; Researcher ID: H-7787-2016; Scopus ID: 55413907300; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>.

Regina F. Nasyrova – MD, PhD, Chief Scientist, Head of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bechterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology. Elibrary ID: 551543; SPIN-код: 3799-0099; Researcher ID: B-1259-2014; Scopus ID: 15769218400; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>.