

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ВАЛЬПРОАТОВ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ЯВЛЕНИЙ

Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Говорина Ю.Б., Муравьева А.В., Бочанова Е.Н., Фатеева Е.А., Дедюк Н.А., Мустафаева А.В.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России», Красноярск, Россия, e-mail: mart2802@yandex.ru

Вопросы безопасности противоэпилептической терапии играют особенно важную роль в связи с длительностью лечения и необходимостью регулярного приема противоэпилептических препаратов. Показатели безопасности терапии значительно варьируют у разных противоэпилептических препаратов. Негативные последствия терапии, связанные с нежелательными лекарственными явлениями могут перевешивать любой положительный эффект терапии, связанный с редукцией приступов. Проведен анализ влияния носительства полиморфных аллельных вариантов гена *CYP2C9* изофермента 2C9 цитохрома P450 печени на частоту развития нежелательных лекарственных явлений на фоне приема вальпроатов у женщин фертильного возраста. ДНК выделено у 148 пациенток, принимающих препараты вальпроевой кислоты. Нежелательные лекарственные явления на фоне приема вальпроатов со стороны ЦНС (75,0 %), эндокринной системы (75,0 %) и органов кроветворения (37,5 %) регистрировались чаще у гетерозиготных носительниц полиморфного аллельного варианта *CYP2C9*2* по сравнению с носительницами полиморфного аллельного варианта *CYP2C9*3* (в 2,4 раза) и распространенного аллельного варианта *CYP2C9*1* (в 1,8 раза).

Ключевые слова: эпилепсия, фармакогенетика, вальпроевая кислота, *CYP2C9*, ген, однонуклеотидный полиморфизм, нежелательные лекарственные явления.

GENETIC FEATURES OF METABOLISM OF VALPROATE AS A RISK FACTOR OF ADVERSE DRUG EVENTS

Dmitrenko D.V., Shnayder N.A., Govorina Y.B., Muravyeva A.V., Bochanova E.N., Fateeva E.A., Dedyuk N.A., Mustafayeva A.V.

Krasnoyarsk State Medical University n.a. prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia, e-mail: mart2802@yandex.ru

The security issues antiepileptic therapy play a particularly important role in connection with the duration of treatment and the need for regular intake of antiepileptic drugs. The safety record of therapy vary considerably in different antiepileptic drugs. The negative effects of treatment-related adverse drug events may outweigh any positive effect of therapy is associated with a reduction of seizures. The analysis of influence of carrier of polymorphic allelic variants of gene *CYP2C9* isoenzyme 2C9 cytochrome P450 of liver to the incidence of adverse drug events in women of childbearing age, receiving valproate was conducted. DNA was isolated from 148 patients, receiving valproates. Adverse drug events in patients receiving valproates by CNS (75.0%), endocrine system (75.0%) and the blood (37.5%) were detected more frequently in heterozygous carriers of polymorphic allelic variant *CYP2C9*2* compared with carriers of polymorphic allelic variant *CYP2C9*3* (2.4 times) and a common allelic variant *CYP2C9*1*(1.8 ties).

Keywords: epilepsy, pharmacogenetics, valproic acid, *CYP2C9*, gene, single nucleotide polymorphism, adverse drug events.

Согласно государственной программе развития здравоохранения Российской Федерации (2014), в настоящее время большая роль уделяется развитию и внедрению инновационных методов лечения с основами персонализированной медицины. Несмотря на это, в современной системе подготовки врачей вопросам медицинской генетики уделяется все меньшее внимание. Это затрудняет внедрение современных достижений персонализированной медицины в практическое здравоохранение. Так, в Красноярском крае в течение последних лет в клиническую практику внедрен персонализированный подбор

противоэпилептических препаратов (ПЭП) с учетом индивидуальных фармакогенетических особенностей [3]. Однако, по данным анкетирования, о важности параклинических методов диагностики эпилепсии и эпилептических синдромов неврологи Красноярского края поставили фармакогенетическое исследование ПЭП на промежуточное положение (таблица 1) [2]. Поэтому мы хотим еще раз привлечь внимание практикующих врачей к фармакогенетике препаратов вальпроевой кислоты, что представляется особенно важным при ведении женщин репродуктивного возраста, страдающих с эпилепсией.

Таблица 1

Необходимость проведения дополнительных методов исследования пациентам, страдающим эпилепсией и эпилептическими синдромами [2]

Метод исследования	Средний балл	Ранг
ЭЭГ	4,9	1
МРТ головного мозга высокопольная по программе диагностики эпилепсии	4,7	2
Терапевтический лекарственный мониторинг	4,6	3
МРТ головного мозга (обзорная)	4,5	4
Биохимический анализ крови на печеночные пробы (алататаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, билирубин и др.), показатели функции почек (мочевина, креатинин)	4,3	5
Нейропсихологическое тестирование тревоги и депрессии	3,87	6
Патопсихологическое тестирование	3,72	7
Холтеровский мониторинг электрокардиограммы	3,65	8
Фармакогенетическое исследование	3,5	9
МР-спектроскопия	3,4	10
Серологическое исследование (антитела к вирусам семейства <i>Herpes viridae</i>)	3,4	10
Суточный мониторинг артериального давления	3,3	11
Магнитно-резонансная фазовоконтрастная ликворография	3,25	12
Полисомнография	3,16	13
Множественный тест латентности ко сну	3,16	13
Респираторный мониторинг с пульсоксиметрией	2,9	14
Иммунный статус	2,85	15
Кардиореспираторный мониторинг	2,85	15

Основная цель лечения эпилепсии – достижение полного контроля над приступами при отсутствии клинически значимых побочных эффектов [7]. Вопросы безопасности противоэпилептической терапии играют особенно важную роль в связи с длительностью лечения и необходимостью регулярного приема противоэпилептических препаратов (ПЭП): ежедневно, обычно несколько раз в день. Показатели безопасности терапии значительно варьируют у разных ПЭП [14]. Негативные последствия терапии, связанные с нежелательными лекарственными явлениями (НЛЯ) могут перевешивать любой

положительный эффект терапии, связанный с редукцией приступов [1, 4]. Профилактика НЛЯ является одной из основных целей в оптимизации противоэпилептической терапии [11].

Существует несколько подходов к классификации НЛЯ. Одна из классификаций предусматривает выделение двух типов НЛЯ: тип А (фармакологические реакции), тип В (идиосинкразия). НЛЯ типа А встречаются значительно чаще; на их долю приходится около 80 % всех случаев НЛЯ [6]. Они развиваются или вследствие усиления первичного фармакологического эффекта препарата (например, брадикардия и нарушение атриовентрикулярной проводимости при применении карбамазепина), или вследствие вторичных фармакологических эффектов, которые не являются целью лечения, однако легко прогнозируются и вытекают из особенностей фармакодинамики/фармакокинетики лекарства (например, ожирение при лечении вальпроатами). Эти НЛЯ дозозависимы и поэтому уменьшаются или исчезают при снижении дозы препарата или его отмене. К НЛЯ типа В относятся непредвиденные НЛЯ, развитие которых невозможно предсказать исходя только из особенностей фармакокинетики/фармакодинамики лекарственного вещества. Считается, что многие НЛЯ типа В генетически детерминированы (фармакогенетика). Кроме того, в реакции идиосинкразии вовлекается иммунная система [8, 11]. Полиморфизм генов изоферментов, ответственных за метаболизм ПЭП, объясняет некоторые особенности индивидуального ответа на противоэпилептическую терапию [5, 9].

Недооценка фармакогенетических особенностей метаболизма ПЭП практикующими врачами неврологами, приводит к тому, что в ряде случаев увеличение частоты эпилептических приступов на стадии титрования дозы препаратов ВК расценивается не как проявление НЛЯ со стороны центральной нервной системы (токсичности ВК), а (по инструкции к ПЭП) как недостаточная (низкая) дозировка лекарственного средства. Пациентам необдуманно наращивается суточная доза препаратов ВК, что в свою очередь, приводит к резкому ухудшению их состояния и ошибочному отнесению данной формы эпилепсии к разряду фармакорезистентной, а также к оценке применяемых ПЭП группы ВК как “неэффективных”, что в большинстве наблюдаемых нами клинических случаев не соответствовало действительности [4, 12].

В течение последних лет в мировой практике для прогнозирования развития НЛЯ на фоне приема ПЭП рекомендуется оценивать скорость их метаболизма в организме человека (фармакокинетика ПЭП), а также фармакогенетические маркеры чувствительности к ПЭП различных фармакологических групп, например: препаратам вальпроевой кислоты (полиморфизм генов *CYP2C9*, *CYP2A6*, *CYP2B6*, *CYP1A1*, *CYP2D6*, *CYP2E1*), препаратам карбамазепина (полиморфизм генов *CYP3A4*, *CYP3A5*), препаратам ламотриджина (полиморфизм гена глутатион S-трансферазы *m-GSTM1*, гена глутатион-S-трансферазы –

tGSTT1, гена глутатион-S-трансферазы п (1), гена глутатион-S-трансферазы п (2), гена натриевого канала *SCN1V55N*, гена уридинфосфат-глюкуронозилтрансферазы – *UGT1A4*) и др. [13]. Важная роль в прогнозировании ответа на ПЭП отводится гетеро- и гомозиготному носительству мутантного полиморфного аллельного варианта гена транспортера лекарственных препаратов *MDR1* (С3435Т) [10]. Исследования зависимости метаболизма вальпроевой кислоты (ВК) и нежелательных лекарственных явлений от генотипа *CYP2C9* немногочисленны, включают небольшое количество наблюдений.

Цель исследования: изучить ассоциацию полиморфных аллельных вариантов гена *CYP2C9* изофермента 2С9 цитохрома Р450 печени с развитием нежелательных лекарственных явлений на фоне приема вальпроатов у женщин фертильного возраста.

Материалы и методы. В исследование включены 352 пациентки, фертильного возраста, страдающие эпилепсией. Работа выполнена в рамках комплексных исследований по теме «Эпидемиологические, генетические и нейрофизиологические аспекты заболеваний нервной системы (центральной, периферической и вегетативной) и превентивная медицина» (номер госрегистрации 0120.0807480) на базе неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники (Красноярск). Исследование одобрено на заседании Локального этического комитета КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Включение пациенток в исследование осуществлялось после подписания добровольного информированного согласия.

Методы исследования: ретроспективный анализ жалоб и анамнеза (по амбулаторным картам); анализ суточных доз ПЭП; лабораторные методы исследования, включая биохимический скрининг, исследование концентрации противоэпилептических препаратов в плазме крови, молекулярно-генетическое исследование полиморфных аллельных *CYP2C9*. исследование концентрации ВК в плазме крови проводилось методом хемилюминесцентного иммуноанализа в одной точке (через 2 часа после приема ПЭП), на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск), лаборатории «Инвитро» (Красноярск), лаборатории ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН (г. Красноярск). Референсный коридор уровня ВК в крови составил 50-100 мкг/мл. Субтоксический уровень ВК определен в диапазоне от 90 до 100 мкг/мл, токсический уровень – свыше 100 мкг/мл.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием образцов олигонуклеотидных меченных флюорофором агентов (технология TaqMan, «Rotor-Gene 6000», Corbet Life Science, Австралия). Проведено исследование полиморфных аллельных вариантов гена *CYP2C9* на хромосоме 10q24.1 - 24.3, кодирующего изофермент 2С9 цитохрома Р450 печени,

включая: аллельный вариант "дикого" типа *CYP2C9*1*, не имеющий мутации в виде однонуклеотидной замены; полиморфный аллельный вариант *CYP2C9*2* (*R144C*, с.430 *C > T* - однонуклеотидная замена цитозина на тимин в положении 430); полиморфный аллельный вариант *CYP2C9*3* (*I359L*, с.1075 *A > C* - однонуклеотидная замена аденина на цитозин в положении 1075). Молекулярно-генетическое исследование проводилось на базе Межкафедральной лаборатории медицинской генетики и Центральной научно-исследовательской лаборатории КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск), лаборатории Инвитро (Красноярск). Генотипы были определены в зависимости от наличия или отсутствия продукта амплификации с использованием двух ДНК-зондов (в 2 направлениях полиморфизма *CYP2C9*), каждый из которых содержал флуоресцентный знак и супрессоры флуоресценции. Наличие того или иного изучаемого полиморфизма (*CYP2C9*2* или *CYP2C9*3*), определялось обнаружением флуоресценции в амплифицированной смеси. Отрицательный контроль был включен в каждом эксперименте, где матрица ДНК для ПЦР была заменена на дистиллированную воду. Всего выделено ДНК у 148 из 199 (74,4%) пациенток, принимающих препараты вальпроевой кислоты, и подписавших добровольное информированное согласие.

Описательная статистика для качественных учетных признаков представлена в виде абсолютных значений, процентных долей и ошибок долей. Данные для вариационных рядов с непараметрическим распределением описаны в виде медианы и 25 и 75 перцентилей - Me [P_{25} ; P_{75}]. Для выбора критерия оценки значимости различий проверяли соответствие формы распределения нормальному, используя критерий Шапиро-Уилкса. Общее межгрупповое различие оценивалось при помощи H -критерия Крускала-Уоллиса. В случае обнаружения различия нескольких выборок проводили множественное сравнение с использованием непараметрических вариантов критериев: Даннета (для сравнения всех выборок с контрольной выборкой – без мутации гена) и Ньюмена-Кейлса (для попарного сравнения выборок). Для проверки гипотезы о равенстве долей использовали критерий χ^2 с процедурой попарного сравнения (Мараскуило). Для оценки риска кумуляции вальпроевой кислоты в зависимости от генотипа *CYP2C9* использовали коэффициент относительного риска. Для всех критериев критическое значение уровня значимости принималось $p \leq 0,05$. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакетов прикладных программ STATISTICA v. 7.0, SPSS Statistics 17.0, XLSTAT.

Результаты и их обсуждение. Возраст пациенток варьировал от 16 до 47 лет; медиана возраста (Me [P_{25} : P_{75}]) составила 27 [23:33] лет. В период диспансерного наблюдения у невролога-эпилептолога 199/331 (60,1±2,7%) человек получали препараты вальпроевой кислоты (ПВК).

Уровень ВК в плазме крови варьировал от 6 до 176 мкг/сут, медиана – 67 [51; 91] мкг/сут (референсный коридор 50-100 мкг/мл). В 37/137 (27,0±3,8%) случаях уровень ВК находился в субтоксическом, токсическом диапазоне (> 90 мкг/мл). Кумуляция ВК в крови выявлена статистически значимо чаще гетерозиготных носительниц аллельного варианта *CYP2C9*1/*2* (38,5%, $p < 0,05$), у компаунд-гетерозигот (100%, $p < 0,05$) и у гетерозиготных носительниц аллельного варианта *CYP2C9*1/*3* (33,3%) по сравнению с гомозиготными носительницами распространенного аллельного варианта *CYP2C9*1/*1* ($p < 0,05$) (таблица 2).

Таблица 2

Зависимость уровня вальпроевой кислоты в плазме крови от генотипов гена *CYP2C9* цитохрома P450 печени

Показатели	Генотип			
	<i>CYP2C9*1/*1</i>	<i>CYP2C9*1/*2</i>	<i>CYP2C9*1/*3</i>	<i>CYP2C9*2/*3</i>
ТЛМ, n/N (%)	72/100 (72,0 %)	13/18 (83,3 %)	21/28 (85,7 %)	2/2 (100,0 %)
Уровень ВК в крови, Ме [P ₂₅ ;P ₇₅], мкг/мл	66 [53; 86]	86 [44; 104]	72,5 [57,5; 96]	100
Коэффициент корреляции (r)	0,6942	0,7766	0,933	0,9633
Суточная доза ПВК, Ме [P ₂₅ ;P ₇₅], мг/сут	900 [600; 1 000]	1 000 [600; 1250]	950 [612,5; 1000]	1 125 [1 000; 1 250]
Количество пациенток с суб-, токсическим уровнем ВК в крови, n/N (%)	9/72 ³ (12,5 ± 3,9 %)	5/13 ^{1, 5} (38,5 ± 13,5 %)	7/21 ^{2, 4, 6} (33,3 ± 10,3 %)	2/2 (100,0 %)
Суточная доза ПВК у пациенток с кумуляцией ВК, мг/сут	1 200 [1 000; 1500]	1 200 [1 000; 1 250]	1 000 [1 000; 1 200]	1 125 [1 000; 1 250]
Уровень ВК в крови у пациенток с кумуляцией ВК, мкг/мл	104 [96; 114]	104 [100; 139]	100 [94; 106]	100 [100; 100]

¹p = 0,0445 между *CYP2C9*1/*1* и *CYP2C9*1/*2*,

²p = 0,0482 между *CYP2C9*1/*1* и *CYP2C9*1/*3*,

^{3, 5, 6}p < 0,0001 между *CYP2C9*2/*3* и *CYP2C9*1/*1* (*CYP2C9*1/*2*, *CYP2C9*1/*3*),

⁴p = 0,7624 между *CYP2C9*1/*2* и *CYP2C9*1/*3* по критерию χ^2 с процедурой Мараскуило

Однако наибольшая степень корреляции между генотипом и кумуляцией ВК выявлена у компаунд-гетерозигот ($r = 0,9633$) и гетерозиготных носительниц аллельного варианта *CYP2C9*1/*3* ($r = 0,933$). Согласно анализу оценки риска, риск кумуляции был в 1,82, 2,1 и

5,46 раза выше при генотипах *CYP2C9*1/*3*, *CYP2C9*1/*2* и *CYP2C9*2/*3* соответственно, чем при генотипе *CYP2C9*1/*1*.

Таким образом, частота кумуляции ВК в крови у компаунд-гетерозигот была в 8 раз выше, при гетерозиготном носительстве аллеля *CYP2C9*2* в 2,6 раза выше и при гетерозиготном носительстве *CYP2C9*3* в 3 раза выше, чем при гомозиготном носительстве аллеля *CYP2C9*1*. В целом больший риск замедления метаболизма ВК в печени отмечен у гетерозиготных носительниц аллельного варианта *CYP2C9*2*, несмотря на меньшую частоту его встречаемости в исследуемой выборке по сравнению с *CYP2C9*3* (13,5 % против 20,3 % соответственно, $p < 0,01$).

На фоне приема вальпроатов НЛЯ зарегистрированы у 131/199 ($65,8 \pm 3,4$ %) женщины ($p < 0,01$). Со стороны ЦНС наблюдались НЛЯ у 48/131 ($63,9 \pm 4,2$ %) пациенток, включая: снижение внимания – 2/131 ($1,5 \pm 1,1$ %) случая, сложности усвоения нового материала – 9/131 ($6,9 \pm 2,2$ %), головокружение – 1/131 (0,8 %), общую слабость – 2/131 ($1,5 \pm 1,1$ %), сонливость в дневное время – 8/131 ($6,1 \pm 2,1$ %), снижение настроения – 1/131 (0,8 %), головные боли – 2/131 ($1,5 \pm 1,1$ %), тремор кистей – 19/131 ($14,5 \pm 3,1$ %), усиление частоты приступов – 6/131 ($4,6 \pm 1,8$ %). Клинически явления гипераммониемической энцефалопатии на фоне токсического уровня ВК в плазме крови зарегистрированы в 10/131 ($7,6 \pm 2,3$ %) случаях.

Со стороны ЖКТ регистрировались НЛЯ у 50/131 ($38,2 \pm 4,2$ %) пациенток: изжога – 2/131 ($1,5 \pm 1,1$ %) случая, тошнота – 8/131 ($6,1 \pm 2,1$ %), чувство горечи во рту – 1/131 (0,8 %), боль в эпигастрии – 5/131 ($3,8 \pm 1,7$ %), увеличение аппетита – 2/131 ($1,5 \pm 1,1$ %), потеря аппетита – 1/131 (0,8 %), повышение аппетита в сочетании с повышением массы тела, без ожирения – 32/131 ($24,4 \pm 3,8$ %), запор – 1/131 (0,8 %). Нарушение функции печени, по данным лабораторных методов исследования, зарегистрировано в 7/131 ($5,3 \pm 1,9$ %) случаях, нарушение функции поджелудочной железы – 1/131 (0,8 %).

Со стороны эндокринной системы НЛЯ регистрировались у 51/131 ($38,9 \pm 4,3$ %) пациентки: алиментарное ожирение – 10/131 ($7,6 \pm 2,3$ %), нарушение менструального цикла – 37/131 ($28,2 \pm 3,9$ %), положительная реакция мочи на кетоны – 1/131 (0,8 %), гипераммониемия – 3/131 ($2,3 \pm 1,3$ %).

Со стороны кожи и ее дериватов НЛЯ регистрировались у 59/131 ($38,9 \pm 4,3$ %) пациенток: сыпь – 8/131 ($6,1 \pm 2,1$ %) случаев, сухость кожных покровов – 2/131 ($1,5 \pm 1,1$ %), их комбинация – 2/131 ($1,5 \pm 1,1$ %), выпадение волос (алопеция) – 48/131 ($36,6 \pm 4,2$ %), нарушение структуры ногтей и волос – 4/131 ($3,0 \pm 1,5$ %).

Со стороны системы кроветворения НЛЯ регистрировались у 19/131 (38,9 ± 4,3 %) пациенток: повышенная кровоточивость – 14/131 (10,7 ± 2,7 %). Тромбоцитопения по данным развернутого анализа крови зарегистрирована у 6/131 (4,6 ± 1,8 %) пациенток.

Результаты анализа клинико-лабораторных проявлений НЛЯ со стороны различных органов и систем в зависимости от носительства различных полиморфных аллельных вариантов гена изофермента 2С9 цитохрома Р450 печени (таблица 2). Среди пациенток с исследованным генотипом *CYP2C9* НЛЯ зарегистрированы в 86/148 (58,1 %) случаях. Как показано в таблице 3, статистически значимо чаще серьезные НЛЯ со стороны ЦНС (75,0%), эндокринной системы (75,0%) и органов кроветворения (37,5 %) встречались у носительниц полиморфного аллельного варианта *CYP2C9*1/*2* по сравнению с носительницами полиморфного аллельного варианта *CYP2C9*1/*3* ($p < 0,05$) и распространенного («дикого») аллельного варианта *CYP2C9*1/*1* ($p < 0,05$).

Таблица 3

Частота встречаемости нежелательных лекарственных явлений в зависимости от генотипа гена *CYP2C9* цитохрома Р450 печени

Орган или система	Генотип			
	<i>CYP2C9*1/*1</i> (%)	<i>CYP2C9*1/*2</i> (%)	<i>CYP2C9*1/*3</i> (%)	<i>CYP2C9*2/*3</i> (%)
Нервная система	16/58 (27,6±5,9)	6/8 ¹ (50,0±17,7)	5/18 ² (27,8±10,6)	0 ¹²³
ЖКТ	21/58 (36,2±6,3)	2/8 (25,0±15,3)	6/18 (33,3±11,1)	0 ¹²³
Эндокринная система	22/58 (37,9±6,4)	6/8 ¹ (75,0±15,3)	6/18 ² (33,3±11,1)	1/2 (50,0±35,4)
Кожа и ее дериваты	26/58 (44,8±6,5)	6/8 ¹ (75,0±15,3%)	12/18 ¹ (66,6±11,1)	1/2 (50,0±35,4)
Кровь	13/58 (22,4±5,5)	3/8 ¹ (37,5±17,1)	1/18 ¹² (5,5±5,37)	0 ¹²³
Другие	-	-	-	1/2 (50,0±35,4) ВПР у плода
Итого	58/100 (58,0±4,9)	8/18 ¹ (44,4±11,7)	18/28 (64,3±9,0)	2/2 (100,0)

1- наличие статистически значимых различий с *CYP2C9*1/*1* по χ^2 -критерию при $p < 0,05$

2- наличие статистически значимых различий с *CYP2C9*1/*2* по χ^2 -критерию при $p < 0,05$

3- наличие статистически значимых различий с *CYP2C9*1/*3* по χ^2 -критерию при $p < 0,05$

Выводы. Случаи кумуляции ВК в крови были ассоциированы с гетерозиготным носительством аллельного варианта *CYP2C9*2* (38,5 %) и компаунд-гетерозиготным носительством *CYP2C9*2/CYP2C9*3* (100 %), в меньшей мере – у гетерозиготных носительниц аллельного варианта *CYP2C9*3* (33,3 %). НЛЯ на фоне приема вальпроатов со

стороны ЦНС (75,0 %), эндокринной системы (75,0 %) и органов кроветворения (37,5 %) регистрировались чаще у гетерозиготных носительниц аллельного варианта *CYP2C9*2* по сравнению с носительницами аллельного варианта *CYP2C9*3* (в 2,4 раза) и *CYP2C9*1* (в 1,8 раза).

Поэтому при проведении молекулярно-генетического исследования в рамках фармакогенетического тестирования важно уточнять носительство «медленных» полиморфных аллельных вариантов гена *CYP2C9* изофермента 2C9 цитохрома P450 печени. Женщины – носительницы аллельного варианта *CYP2C9*2*, входящие в группу высокого риска кумуляции ВК и НЛЯ на среднетерапевтических дозах вальпроатов, должны находиться под пристальным диспансерным наблюдением невролога-эпилептолога, как на стадии титрации дозировок ПЭП при первичной диагностике эпилепсии, так и при хроническом приеме ПЭП группы вальпроатов, особенно в рамках предгравидарной подготовки и диспансерного наблюдения во время вынашивания беременности.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Краевого государственного автономного учреждения «Красноярский краевой фонд поддержки научной и научно-технической деятельности» (грант на выполнение инициативного проекта «Исследование механизмов развития генетически-детерминированных нежелательных лекарственных явлений при приеме противосудорожных препаратов» в рамках Конкурса научно-технического творчества молодежи).

Список литературы

1. Воронкова К.В. Современные принципы терапии эпилепсии / К. В. Воронкова, О. А. Пылаева, Е. С. Косякова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – № 6. – С. 24–36.
2. Говорина Ю.Б. Анализ осведомленности врачей неврологов об организации медицинской помощи больным эпилепсией в красноярском крае/ Ю.Б. Говорина, Н.А. Шнайдер, Д.В. Дмитренко [и др.] //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – №10 (часть 5) (электронный журнал).
3. Шнайдер Н.А. Значение фармакогенетики вальпроевой кислоты в индивидуальном подходе к лечению страдающих эпилепсией женщин фертильного возраста / Н.А. Шнайдер, Д.А. Сычев, М.С. Пилюгина [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, №5. – Выпуск 2 Эпилепсия. – С. 31-37.
4. Шнайдер Н.А. Структура и частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций на фоне приема противосудорожных препаратов у женщин, больных эпилепсией / Н.А. Шнайдер, М.С. Пилюгина, Д.В. Дмитренко [и др.] // Проблемы женского здоровья. – 2011. – №2. – Т.6. – С. 22-26.

5. Anderson G. D. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic targeted therapy of antiepileptic drugs / G. D. Anderson // *Ther. Drug Monit.* – 2008. – Vol. 30. – P. 173–180.
6. Einarson T. R. Drug-related hospital admissions / T. R. Einarson // *Ann. Pharmacother.* – 1993. – Vol. 27. – P. 832–840.
7. Guidelines for therapeutic monitoring on antiepileptic drugs. Commission on Antiepileptic Drugs, International League Against Epilepsy // *Epilepsia.* – 1993. – Vol. 34. – P. 585–587.
8. Ju C. Mechanism of idiosyncratic drug reactions: reactive metabolite formation, protein binding and the regulation of the immune system / C. Ju, J. P. Uetrecht // *Curr. Drug Metab.* – 2002. – Vol. 3, № 4. – P. 367–377.
9. Klotz, U. The role of pharmacogenetics in the metabolism of antiepileptic drugs: pharmacokinetic and therapeutic implications / U. Klotz // *Clin. Pharmacokinet.* – 2007. – Vol. 46. – P. 271–279.
10. Kumari R. Pharmacogenomic association study on the role of drug metabolizing, drug transporters and drug target gene polymorphisms in drug-resistant epilepsy in a north Indian population / R. Kumari, R. Lakhan, R. K. Garg [et al.] // *Indian J. Human. Gen.* – 2011. – Vol. 17, № 4. – P. 32–40.
11. Perucca, E. Adverse effects of antiepileptic drugs / E. Perucca, K. J. Meador // *Acta Neurol. Scand.* – 2005. – Suppl.181. – P. 30–35.
12. Pilyugina M.S. Role of laboratory testing of polymorphic allele variants of gene CYP2C9 of isoenzyme 2C9 of cytochrome P450 in predictive, preventive and personalised medicine on epileptology/ M.S. Pilyugina, D.V. Dmitrenko, N.A. Shnayder // *The EPMA Journal.* - 2011. - Vol.2.- P.177-178.
13. Saruwatari, J. Update on the genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes in antiepileptic drug therapy / J. Saruwatari, T. Ishitsu, K. Nakagawa // *Pharmaceuticals.* – 2010. – Vol. 3. – P. 2709–2732.
14. Zaccara G. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs / G. Zaccara, D. Franciotta, E. Perucca // *Epilepsia.* – 2007. – Vol. 48, № 7. – P. 1223–1244.

Рецензенты:

Киссин М.Я., д.м.н., профессор, руководитель Санкт-Петербургского городского эпилептологического центра, профессор кафедры психиатрии и наркологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова Минздрава России, г. Санкт-Петербург;

Можейко Е.Ю., д.м.н., доцент кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.В. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск.