

УДК 616.853-08:615.213:615.065:616.89-088.444.9

*Усольцева А.А., Кривцова Е.Р., Дмитренко Д.В.*

## ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ НА ФОНЕ ПРИЕМА ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

**Аннотация.** По данным различных исследований на сегодняшний день частота различных нежелательных реакций может достигать 50 %. Психиатрические и поведенческие реакции, в частности агрессия, являются наиболее распространенными, с ними сталкиваются до 20-30 % пациентов, использующих противоэпилептические препараты. Мы предлагаем клиническое наблюдение за пациентом со структурной эпилепсией, у которого на фоне стартового введения леветирацетама развились поведенческие нежелательные реакции (агрессия, раздражительность, импульсивность), в связи с чем было проведено нейропсихологическое и фармакогенетическое тестирование. По данным фармакогенетического исследования, выявлено носительство однонуклеотидных вариантов генов, предрасполагающих к изменениям в обмене дофамина и серотонина, что увеличивает риск агрессивного поведения, включая ауто- и внешнюю агрессию, в том числе на фоне приёма стартовой дозы леветирацетама. С учётом клинической картины и специализированного дообследования проведена коррекция терапии, включающая отмену леветирацетама, что позволило купировать нежелательные реакции. Данный клинический случай демонстрирует важность персонализированного фармакогенетического исследования у пациентов с эпилепсией, что позволяет проводить эффективную и безопасную терапию. Это позволяет значимо улучшить качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** эпилепсия, противоэпилептические препараты, нежелательные реакции, психиатрические и поведенческие нежелательные реакции, безопасность, эффективность, фармакогенетика, агрессия

*Usoltseva A.A., Krivcova E.R., Dmitrenko D.V.*

## PHARMACOGENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF BEHAVIORAL ADVERSE REACTIONS WHILE TAKING ANTIPILEPTIC DRUGS: A CLINICAL CASE

**Abstract.** According to various studies, to date the frequency of various adverse reactions can reach 50 %. Psychiatric and behavioral reactions, in particular aggression, are the most common, occurring in up to 20-30 % of patients using antiepileptic drugs. We offer clinical observation of a patient with structural epilepsy, who developed behavioral adverse reactions (aggression, irritability, impulsivity) during the initial administration of Levetiracetam, and therefore neuropsychological and pharmacogenetic testing was carried out. According to a pharmacogenetic study, carriage of single-nucleotide variants of genes was identified that predispose to changes in the metabolism of dopamine and serotonin, which increases the risk of aggressive behavior, including auto- and external aggression, also while taking a starting dose of Levetiracetam. Taking into account the clinical picture and specialized additional examination, the therapy was adjusted, including the abolition of Levetiracetam, which made it possible to stop unwanted reactions. This clinical case demonstrates the importance of personalized pharmacogenetic research in patients with epilepsy, which ensures more effective and safe therapy. This can significantly improve the quality of life of patients.

**Keywords:** epilepsy, antiepileptic drugs, adverse reactions, psychiatric and behavioral adverse reactions, safety, effectiveness, pharmacogenetics, aggression

## Введение

Более 45 миллионов пациентов с активной эпилепсией во всем мире нуждаются в постоянном лечении с использованием противоэпилептических препаратов (ПЭП) [1]. Часть пациентов получает в терапии более одного ПЭП, что ассоциировано с риском более частых нежелательных реакций (НР), как независимых от приёма каждого из препаратов, так и их совместного воздействия [2]. Одной из проблем неврологии, в частности эпилептологии, является развитие НР на фоне приёма ПЭП [1].

По данным исследований частота различных НР может достигать 50 %. Психиатрические и поведенческие реакции, в частности агрессия, являются наиболее распространенными, по данным источников на сегодняшний день с ними сталкиваются до 20-30 % пациентов, использующих ПЭП [2; 3]. Возникновение НР приводит к необходимости коррекции, а иногда и отмене эффективной терапии, что в дальнейшем увеличивает риск формирования фармакорезистентности (ФР), период подбора эффективной терапии, а также экономическую нагрузку, которая возрастает в связи с необходимостью коррекции НР, а также базовой терапии.

НР на фоне приёма ПЭП у людей с эпилепсией связывают с межличностной изменчивостью, которая частично определяется генетическими факторами. Однако генетическое тестирование для прогнозирования эффективности и безопасности ПЭП ограничено в повседневной клинической практике [4].

Данные факторы приводят к поиску на сегодняшний день различных биомаркеров (клинических, нейропсихологических, генетических), которые позволят предугадать риск развития НР еще до приема терапии, а также проводить профилактику и более раннюю коррекцию [5].

Нами представлен клинический случай раннего выявления НР на фоне приема нового ПЭП, леветирацетама, у пациента с эпилепсией, с помощью клинического и нейропсихологического анализа, а так же генетического исследования.

## Клинический случай

### *Жалобы:*

Пациент Б. 27 лет, обратился к неврологу-эпилептологу с жалобами на приступы, которые возникают преимущественно в состоянии бодрствования без предвестников или в виде ощущения шума и звона в одном, затем в обоих ушах, с затруднением восприятия и понимания речи окружающих людей, с последующим сужением уровня сознания и невозможностью контакта, последующей утратой сознания, падением, развитием тонико-клонического приступа, потемнением кожи лица в начале приступа, с задержкой или без задержки дыхания.

### *Анамнез:*

При подробном расспросе выяснено, что в анамнезе с 1,5 лет дебют фокальных приступов с внезапной остановкой и прекращением речевой деятельности и отсутствием контакта с окружающими в течение нескольких секунд. Приступы протекали стереотипно. С 12 лет стал начал отмечать приступы в состоянии бодрствования с предвестниками в виде ощущения «свиста» в одном, затем в обоих ушах, и затруднением восприятия информации частотой до 1-2 раза в месяц. В терапии назначены препараты вальпроевой кислоты 600 мг/сут, однако приступы в дальнейшем учащались.

### *Магнитно-резонансная томография головного мозга:*

По данным обзорной магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлена асимметрия гиппокампов, признаки дегенеративных изменений в левом гиппокампе.

### *Электроэнцефалография:*

По результатам электроэнцефалограммы (ЭЭГ) зарегистрировано три фокальных аутомоторных приступа с трансформацией в билатеральный тонико-клонический приступ. Зона начала приступов по ЭЭГ – левая височная область.

### *Диагноз:*

Основной: Структурная фокальная эпилепсия с приступами с фокальным началом немотор-

ными приступами (сенсорными звуковыми, когнитивными, с замедленностью реакций), высокой частоты, редкими билатеральными тонико-клоническими приступами.

Фон: Мезиальный темпоральный склероз слева

*Терапия:*

За время заболевания пациент принимал лекарственные препараты: вальпроевая кислота: 400 мг в сутки. На фоне проводимой терапии приступы сохранялись. После добавления леветирацетама в стадии титрации на фоне приема суточной дозы 125 мг появилось психоэмоциональное возбуждение, склонность к пиромании (поджигал и выкидывал в окно газеты, бумаги, объясняя свое поведение скукой), агрессивное поведение (кидал в прохожих из окна лед, громко включал музыку, мотивируя тем, что люди и соседи его раздражают).

*Дообследование:*

Пациенту рекомендовано проведение нейропсихологического тестирования, генетическое исследование однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов, предрасполагающих к развитию поведенческих реакций на фоне приёма леветирацетама.

По данным нейропсихологического тестирования по шкале: «Самочувствие, Активность, Настроение» зафиксировано снижение баллов по всем субшкалам; по «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» («HADS») полученный балл (17 баллов) свидетельствовал о наличие у пациента признаков депрессии.

Таблица 1 – Результаты фармакогенетического исследования

Ген	ОНВ	Результат	Интерпретация	Ссылки
<i>DRD2</i>	rs1800497	<i>C/C</i>	Нет ассоциации	-
<i>SLC6A2</i>	rs3785143	<i>C/C</i>	Нет ассоциации	-
<i>COMT</i>	rs4680	<b><i>G/G</i></b>	Носительство данного генотипа ассоциировано с риском развития агрессивного поведения у лиц мужского пола, принимающих леветирацетам.	6
<i>DBH</i>	rs1611115	<b><i>C/T</i></b>	Носительство данного генотипа ассоциировано с риском развития агрессивного поведения у пациентов, принимающих леветирацетам.	3
<i>HTR1A</i>	rs6295	<i>G/C</i>	Нет ассоциации	-
<i>HTR2A</i>	rs6311	<i>C/C</i>	Носительства генотипа, ассоциировано с поведением, связанным с гневом и агрессией	7, 8
<i>TPH1</i>	rs1799913	<i>C/C</i>	Нет ассоциации	-
<i>TPH1</i>	rs1800532	<i>C/C</i>	Нет ассоциации	-

По данным фармакогенетического исследования, выявлено носительство ОНВ генов, предрасполагающих к изменениям в обмене дофамина и серотонина, что увеличивает риск агрессивного поведения, включая ауто- и внешнюю агрессию, в том числе на фоне приёма стартовой дозы леветирацетама (табл. 1).

*Терапия:*

С учётом полученных результатов фармакогенетического профиля и нейропсихологического тестирования прием препарата не рекомендован, проведена коррекция терапии, назначен противоэпилептический препарат, относящийся к группе блокаторов натриевых каналов (Оскарбазепин). Продолжить приём препаратов группы вальпроевой кислоты: 250 мг утром + 150 мг вечером (400 мг в сутки).

После коррекции противоэпилептической терапии наблюдалась положительная динамика в виде снижения частоты эпилептических приступов, нормализации настроения и регресса поведенческих нарушений, что подтверждено результатами повторного нейропсихологического тестирования.

#### **Обсуждение:**

Агрессия является частой НР на фоне приема новых ПЭП, что снижает качество жизни, приводит к плохой приверженности терапии и трудностям в коммуникации с окружающими людьми [2; 9]. Механизмы возникновения поведенческих и психиатрических НР на сегодняшний день не до конца изучены, количество исследований и систематических обзоров по данной теме мало, следовательно, нет стандартизированных способов, связанных с профилактикой их возникновения [10].

Наиболее высокая частота встречаемости агрессии в исследованиях ассоциирована с приёмом следующих шесть препаратов: перампанел, леветирацетам, лакосамид, ламотриджин, вальпроевая кислота и карбамазепин. Наибольшая частота была зарегистрирована у пациентов, принимающих перампанел. Снижение встречаемости НР в виде агрессии у пациентов пожилого возраста связывают с несколькими причинами: изменение нейротрансмиттерной регуляции, этиологией для эпилепсии в пожилом возрасте [2]. Kawada K. et al. (2022 г.) в своем исследовании по изучению агрессии на фоне приема новых противоэпилептических препаратов с использованием базы данных Японского отчета о побочных эффектах лекарств (JADER) показали, что наиболее часто НР в виде агрессии встречалась у пациентов принимающих в комбинации с леветирацетамом перампанел, а так же у пациентов более молодого возраста (менее 60 лет). Высокую частоту встречаемости НР на фоне приема леветирацетама и перампанела связывают с их совместным воздействием на глутаматные рецепторы типа  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA-рецепторы) [2]. Влияние на AMPA рецепторы является одним из вероятных механизмов в формировании агрессии на фоне приёма леветирацетама. Так, у бриварацетама, препарата со схожей фармакодинамикой, но без влияния на AMPA-рецепторы, частота поведенческих НР значительно ниже, однако количество имеющихся исследований на сегодняшний день не позволяет достоверно оценить профиль безопасности у пациентов, принимающих бриварацетам [11; 12]. Chen B. et al. (2017 г.) в своем исследовании по анализу встречаемости поведенческих и психиатрических НР на фоне приема различных ПЭП, включающее 4085 пациентов взрослого возраста, выявили, что наиболее часто данные НР встречались на фоне приёма леветирацетама по сравнению с совокупностью других ПЭП ( $P < 0,001$ ,  $OR = 6,87$ ), также достоверно ( $P < 0,001$ ) ассоциировался с более высокой частотой непереносимости (17,7 %), частотой снижения дозы (9,4 %) и частотой полного прекращения приема (8,3 %) по сравнению с совокупностью других ПЭП. Зонисамид также значительно связан с более высоким уровнем поведенческих и психиатрических НР (7,9 %,  $P < 0,001$ ). Частота раздражительности на фоне приёма леветирацетама была одинаковой на фоне приёма разных суточных доз препарата, что возможно обусловлено индивидуальными фармакогенетическими особенностями пациентов. Иные ПЭП: карбамазепин, клобазам, габапентин, ламотриджин, окскарбазепин, фенитоин и вальпроевая кислота в исследовании были связаны со снижением показателей НР. Выявлены следующие дополнительные факторы развития НР: психиатрические заболевания в анамнезе, генерализованные тонико-клонические приступы, в частности билатеральные с отрицательным преиктальными и постиктальными поведенческими и психиатрическими симптомами, абсансы и труднокурабельная эпилепсия (использование двух и более ПЭП) [12]. Kumar S. et al. (2020 г.) в проспективном перекрестном наблюдательном исследовании по обнаружению НР на фоне приёма ПЭП, включающее 1011 человек (взрослого и детского возраста), выявили, что наиболее частыми реакциями были психиатрические [13].

Siarava E. et al (2020 г.) в своем исследовании по выявлению дополнительных нефармакологических факторов, связанных с НР ПЭП, включающем 63 человека, выявили, что женский

пол, прием нескольких ПЭП (комбинация двух и более), наличие неадаптивного стиля защиты, более высокие показатели депрессии по тесту «Опросник по состоянию здоровья» («PHQ-9») ассоциированы с более частой встречаемостью НР. Авторы не исключают погрешности результатов в связи с малым объемом выборки [14]. Pinckaers F.M.E. et al. (2019 г.) в ретроспективном исследовании, включающем 84 пациента, принимающих леветирацетам, продемонстрировали, что поведенческие и психиатрические НР были ассоциированы с эпилептическим статусом, наличием психотических симптомов и психических заболеваний в анамнезе, отличными от психоза, сопутствующим применением фенитоина, тогда как одновременное использование ламотриджина имело защитный эффект [15].

Dhungel O. et al. (2023 г.) описали случай психоза у 16-летнего подростка мужского пола на фоне введения в терапию леветирацетама, данное состояние регрессировало через 2 дня после отмены препарата [16]. Подобный случай описан Kumar N. et al. (2014 г.), когда на фоне введения леветирацетама развился психоз, купированный в течение двух дней после отмены препарата [17].

В исследовании Campbell C. et al. (2022 г.) случай-контроль с использованием полногеномного исследования ассоциаций (GWAS) не обнаружено доказательств ассоциации редких генетических вариантов у людей с психотическими реакциями, связанными с приемом леветирацетама. Авторы не исключают погрешности результатов в связи с малым объемом выборки [18].

С другой стороны, в ряде исследований ранее была показана роль носительства ОНВ генов, ассоциированных с изменением нейротрансмиттерной регуляции дофамина обмена [3; 6].

Таким образом, для индивидуального подбора и оптимизации приёма ПЭП возможно использование терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ), особенно в группах пациентов детского и пожилого возраста, во время беременности, принимающих политерапию с высоким риском межлекарственного взаимодействия [19]. Фармакокинетические взаимодействия и фармакогенетические особенности метаболизирующих ферментов могут влиять на изменение концентрации препарата в крови, поэтому в настоящее время, возможно, использование фармакогенетического тестирования. Однако их применение ограничено в рутинной клинической практике [20].

### **Заключение**

Данный клинический случай демонстрирует важность персонализированного фармакогенетического исследования у пациентов с эпилепсией, что позволяет проводить эффективную и безопасную терапию. Это позволяет значимо улучшить качество жизни пациентов.

### **Литература**

1. Beghi, E., Giussani, G., Nichols, E. et al. (2016) Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Neurol*, 18, pp. 357–375. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30454-X
2. Kawada, K., Ishida, T., Jobu, K., Ohta, T., Fukuda, H., Morisawa, S., Kawazoe, T., Tamura, N., Miyamura, M. (2022) Association of Aggression and Antiepileptic Drugs: Analysis Using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) Database. *Biol Pharm Bull*, 45(6), pp. 720-723. doi: 10.1248/bpb.b21-00954
3. Усольцева, А.А., Дмитренко, Д.В., Зобова, С.Н., Бочанова, Е.Н., Шнайдер, Н.А. (2019) Генетические факторы риска развития поведенческих нежелательных побочных реакций у пациентов с эпилепсией, принимающих леветирацетам. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, Т.11, № 4, С.68-76. doi:10.14412/2074-2711-2019-4-68-76
4. Božina, N., Sporiš, I.Š., Božina, T., Klarica-Domjanović, I., Tvrdeić, A., Sporiš, D. (2019) Pharmacogenetics and the treatment of epilepsy: what do we know? *Pharmacogenomics*, 20(15), pp. 1093-1101. doi: 10.2217/pgs-2019-0085

5. Yakovleva, K.D.; Dmitrenko, D.V.; Panina, I.S.; Usoltseva, A.A.; Gazenkampf, K.A.; Konovalenko, O.V.; Kantimirova, E.A.; Novitsky, M.A.; Nasyrova, R.F.; Shnayder, N.A. (2022) Expression Profile of miRs in Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci*, 23, p. 951. doi: 10.3390/ijms23020951
6. Helmstaedter, C., Mihov, Y., Toliat, M.R., Thiele, H., Nuernberg, P., Schoch, S., Surges, R., Elger, C.E., Kunz, W.S., Hurlermann, R. (2013) Genetic variation in dopaminergic activity is associated with the risk for psychiatric side effects of levetiracetam. *Epilepsia*, 54(1), pp. 36-44. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03603.x.
7. Giegling, I., Hartmann, A.M., Möller, H.J., Rujescu, D. (2006) Anger- and aggression-related traits are associated with polymorphisms in the 5-HT-2A gene. *J Affect Disord*, 96 (1-2), pp. 75-81. doi: 10.1016/j.jad.2006.05.016.
8. Butovskaya, M.L., Butovskaya, P.R., Vasilyev, V.A., Sukhodolskaya, J.M., Fekhrudinova, D.I., Karelin, D.V., Fedenok, J.N., Mabulla, A.Z.P., Ryskov, A.P., Lazebny, O.E. (2018) Serotonergic gene polymorphisms (5-HTTLPR, 5HT1A, 5HT2A), and population differences in aggression: traditional (Hadza and Datoga) and industrial (Russians) populations compared. *J Physiol Anthropol*, 16, 37(1), pp.10. doi: 10.1186/s40101-018-0171-0.
9. Steinhoff, B.J., Klein, P., Klitgaard, H., Laloyaux, C., Moseley, B.D., Ricchetti-Masterson, K., Rosenow, F., Sirven, J.I., Smith, B., Stern, J.M., Toledo, M., Zipfel, P.A., Villanueva, V. (2021) Behavioral adverse events with Brivaracetam, levetiracetam, perampnel, and topiramate: a systematic review. *Epilepsy Behav*, 118, 107939. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107939
10. Hasegawa, N., Tohyama, J. (2021) Differences in levetiracetam and perampnel treatment-related irritability in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 116, 107644. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107644
11. Chen, B., Choi, H., Hirsch, L.J., Katz, A., Legge, A., Buchsbaum, R., Detyniecki, K. (2017) Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 76, pp. 24-31. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.08.039
12. Li, K.Y., Hsu, C.Y., Yang, Y.H. (2023) A review of cognitive and behavioral outcomes of Brivaracetam. *Kaohsiung J Med Sci*, 39(2), pp. 104-114. doi: 10.1002/kjm2.12648
13. Kumar, S., Sarangi, S.C., Tripathi, M., Gupta, Y.K. (2020) Evaluation of adverse drug reaction profile of antiepileptic drugs in persons with epilepsy: A cross-sectional study. *Epilepsy Behav*, 105, 106947. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.106947
14. Siarava, E., Hyphantis, T., Pelidou, S.H., Kyritsis, A.P., Markoula, S. (2020) Factors related to the adverse events of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*, 111, 107199. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107199
15. Pinckaers, F.M.E., Boon, M.E., Majoie, M.H.J.M. (2019) Risk factors predisposing to psychotic symptoms during levetiracetam therapy: A retrospective study. *Epilepsy Behav*, 100, 106344. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.05.039
16. Dhungel, O., Shrestha, A., Pathak, P., Sharma, P. (2023) Levetiracetam-Induced Acute Psychosis in an Adolescent. *Case Rep Psychiatry*, 15, 5575900. doi: 10.1155/2023/5575900
17. Kumar, N., Swaroop, H.S., Chakraborty, A., Chandran, S. (2014) Levetiracetam induced acute reversible psychosis in a patient with uncontrolled seizures. *Indian J Pharmacol*, 46(5), pp. 560-1. doi: 10.4103/0253-7613.140599
18. Campbell, C., McCormack, M., Patel, S., Stapleton, C., Bobbili, D., Krause, R., Depondt, C., Sills, G.J., Koeleman, B.P., Striano, P., Zara, F., Sander, J.W., Lerche, H., Kunz, W.S., Stefansson, K., Stefansson, H., Doherty, C.P., Heinzen, E.L., Scheffer, I.E., Goldstein, D.B., O'Brien, T., Cotter, D., Berkovic, S.F.; EpiPGX Consortium., Sisodiya, S.M., Delanty, N., Cavalleri, G.L. (2022) A pharmacogenomic assessment of psychiatric adverse drug reactions to levetiracetam. *Epilepsia*, 63(6), pp. 1563-1570. doi: 10.1111/epi.17228
19. Johannessen, L. C., Johannessen, S.I., Patsalos, P.N. (2020) Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: current status and future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 16(3), pp. 227-238. doi: 10.1080/17425255.2020.1724956
20. US Food and Drug Association. *Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labeling*. Доступно по адресу: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling> [проверено 06.06.2024 года].

## References

1. Beghi, E., Giussani, G., Nichols, E. et al. (2016) Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Neurol*, 18, pp. 357–375. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30454-X
2. Kawada, K., Ishida, T., Jobu, K., Ohta, T., Fukuda, H., Morisawa, S., Kawazoe, T., Tamura, N., Miyamura, M. (2022) Association of Aggression and Antiepileptic Drugs: Analysis Using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) Database. *Biol Pharm Bull*, 45(6), pp. 720-723. doi: 10.1248/bpb.b21-00954
3. Usoltseva, A.A., Dmitrenko, D.V., Zobova, S.N., Bochanova, E.N., Shnayder, N.A. (2019) Genetic risk factors for behavioral adverse reactions in epileptic patients taking levetiracetam. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, 11(4), pp. 68–76. (in Russian) doi:10.14412/2074-2711-2019-4-68-76
4. Božina, N., Sporiš, I.Š., Božina, T., Klarica-Domjanović, I., Tvrdeić, A., Sporiš, D. (2019) Pharmacogenetics and the treatment of epilepsy: what do we know? *Pharmacogenomics*, 20(15), pp. 1093-1101. doi: 10.2217/pgs-2019-0085
5. Yakovleva, K.D.; Dmitrenko, D.V.; Panina, I.S.; Usoltseva, A.A.; Gazenkamp, K.A.; Konovalenko, O.V.; Kantimirova, E.A.; Novitsky, M.A.; Nasyrova, R.F.; Shnayder, N.A. (2022) Expression Profile of miRs in Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci*, 23, p. 951. doi: 10.3390/ijms23020951
6. Helmstaedter, C., Mihov, Y., Toliat, M.R., Thiele, H., Nuernberg, P., Schoch, S., Surges, R., Elger, C.E., Kunz, W.S., Hurlermann, R. (2013) Genetic variation in dopaminergic activity is associated with the risk for psychiatric side effects of levetiracetam. *Epilepsia*, 54(1), pp. 36-44. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03603.x.
7. Giegling, I., Hartmann, A.M., Möller, H.J., Rujescu, D. (2006) Anger- and aggression-related traits are associated with polymorphisms in the 5-HT-2A gene. *J Affect Disord*, 96 (1-2), pp. 75-81. doi: 10.1016/j.jad.2006.05.016.
8. Butovskaya, M.L., Butovskaya, P.R., Vasilyev, V.A., Sukhodolskaya, J.M., Fekhrudinova, D.I., Karelin, D.V., Fedenok, J.N., Mabulla, A.Z.P., Ryskov, A.P., Lazebny, O.E. (2018) Serotonergic gene polymorphisms (5-HTTLPR, 5HTR1A, 5HTR2A), and population differences in aggression: traditional (Hadza and Datoga) and industrial (Russians) populations compared. *J Physiol Anthropol*, 16, 37(1), pp.10. doi: 10.1186/s40101-018-0171-0.
9. Steinhoff, B.J., Klein, P., Klitgaard, H., Laloyaux, C., Moseley, B.D., Ricchetti-Masterson, K., Rosenow, F., Sirven, J.I., Smith, B., Stern, J.M., Toledo, M., Zipfel, P.A., Villanueva, V. (2021) Behavioral adverse events with Brivaracetam, levetiracetam, perampamil, and topiramate: a systematic review. *Epilepsy Behav*, 118, 107939. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107939
10. Hasegawa, N., Tohyama, J. (2021) Differences in levetiracetam and perampamil treatment-related irritability in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 116, 107644. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107644
11. Chen, B., Choi, H., Hirsch, L.J., Katz, A., Legge, A., Buchsbaum, R., Detyniecki, K. (2017) Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 76, pp. 24-31. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.08.039
12. Li, K.Y., Hsu, C.Y., Yang, Y.H. (2023) A review of cognitive and behavioral outcomes of Brivaracetam. *Kaohsiung J Med Sci*, 39(2), pp. 104-114. doi: 10.1002/kjm2.12648
13. Kumar, S., Sarangi, S.C., Tripathi, M., Gupta, Y.K. (2020) Evaluation of adverse drug reaction profile of antiepileptic drugs in persons with epilepsy: A cross-sectional study. *Epilepsy Behav*, 105, 106947. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.106947
14. Siarava, E., Hyphantis, T., Pelidou, S.H., Kyritsis, A.P., Markoula, S. (2020) Factors related to the adverse events of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*, 111, 107199. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107199
15. Pinckaers, F.M.E., Boon, M.E., Majoie, M.H.J.M. (2019) Risk factors predisposing to psychotic symptoms during levetiracetam therapy: A retrospective study. *Epilepsy Behav*, 100, 106344. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.05.039
16. Dhungel, O., Shrestha, A., Pathak, P., Sharma, P. (2023) Levetiracetam-Induced Acute Psychosis in an Adolescent. *Case Rep Psychiatry*, 15, 5575900. doi: 10.1155/2023/5575900

17. Kumar, N., Swaroop, H.S., Chakraborty, A., Chandran, S. (2014) Levetiracetam induced acute reversible psychosis in a patient with uncontrolled seizures. *Indian J Pharmacol*, 46(5), pp. 560-1. doi: 10.4103/0253-7613.140599
18. Campbell, C., McCormack, M., Patel, S., Stapleton, C., Bobbili, D., Krause, R., Depondt, C., Sills, G.J., Koeleman, B.P., Striano, P., Zara, F., Sander, J.W., Lerche, H., Kunz, W.S., Stefansson, K., Stefansson, H., Doherty, C.P., Heinzen, E.L., Scheffer, I.E., Goldstein, D.B., O'Brien, T., Cotter, D., Berkovic, S.F.; EpiPGX Consortium., Sisodiya, S.M., Delanty, N., Cavalleri, G.L. (2022) A pharmacogenomic assessment of psychiatric adverse drug reactions to levetiracetam. *Epilepsia*, 63(6), pp. 1563-1570. doi: 10.1111/epi.17228
19. Johannessen, L. C., Johannessen, S.I., Patsalos, P.N. (2020) Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: current status and future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 16(3), pp. 227-238. doi: 10.1080/17425255.2020.1724956
20. US Food and Drug Association. *Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labeling*. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling> [Accessed 06.06.2024 года].

#### Сведения об авторах

*УСОЛЬЦЕВА Анна Александровна* – аспирант кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия, тел. 89029721964, e-mail: a.usoltseva@list.ru

*USOLTSEVA Anna Alexandrovna* – postgraduate student, Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the RF, Krasnoyarsk, Russia

*КРИВЦОВА Екатерина Романовна* – студент, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия, тел. 8908214226, e-mail: ekrivcova001@gmail.com

*KRIVCOVA Ekaterina Romanovna* – student, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the RF, Krasnoyarsk, Russia

*ДМИТРЕНКО Диана Викторовна* – д.м.н., заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия, тел. 89080160312, e-mail: mart2802@yandex.ru

*DMITRENKO Diana Victorovna* – Dr. Sci. (Medicine), Chief of Chair of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education, Head of Laboratory of Medical Genetics, Head of Neurological Center, University Clinic, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the RF, Krasnoyarsk, Russia