

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Uloga farmakogenetike u neželjenim dejstvima antiepileptične terapije kod dece - kada pedijatar mora biti na oprezu?

Pharmacogenetic's Position on Side Effects of Antiepileptic Therapy in Children – when should Paediatrician be careful?

Željka Rogač¹, Dimitrije Nikolić^{2,3}

¹Institut za bolesti djece – Klinički Centar Crne Gore

²Univerzitetna Dečja Klinika – Beograd

³Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu

Sažetak Poznato je da antiepileptična terapija može dovesti do ispoljavanja brojnih neželjenih dejstava, zbog čega je potreban redovan monitoring od strane lekara, psihologa, ali i edukacija porodice. Pažnja moderne epileptologije se u poslednje vreme poklanja i farmakogenetici, obzirom da pedijatrijski pacijenti imaju veći stepen farmakokinetičke varijabilnosti i nepredvidljivosti dejstva antiepileptične terapije od odraslih. Upravo je cilj ovog rada bilo donošenje zaključka o odnosu farmakogenetike i farmakokinetike najčešće korišćenih antiepileptika kod dece (valproat, karbamazepin, levetiracetam, lamotrigin, etosuksimid), analizom i prikazom revijalnih radova i dostupne literature, kako bi se uvrstila u redovan rad pedijatra i trijaža pacijenata sa epilepsijom kod kojih se ispoljavaju neželjena dejstva, kod kojih ne dolazi do postizanja očekivanih koncentracija leka u serumu i efekata antiepileptične terapije, i pored pravilnog uzimanja leka, radi daljeg upućivanja na farmakogenetska ispitivanja uz saradnju sa neuropedijatom, genetičarem i metabologom. Obzirom da je zaključak istraživanja da postoje dokazi da farmakogenetika u vezi sa najčešće korišćenim antiepilepticima kod dece može imati uticaja na efekat terapije, pedijatar na primarnom nivou zdravstvene zaštite je od ključnog značaja, obzirom da upravo on, na redovnim pedijatrijskim kontrolama, može prvi uočiti potencijalna neželjena dejstva.

Ključne reči: *deca, epilepsija, farmakogenetika, neželjena dejstva lekova*

Summary It is known that antiepileptic drug therapy can produce many side effects, therefore it requires continued monitoring by doctor, psychologist as well as education of the family members. Recently, modern epileptology focuses itself on pharmacogenetics as pediatric patients tend to have more variable pharmacokinetics and expectancy of side effects than adults. The aim of this article was reviewing relationship between pharmacogenetics and pharmacokinetics of the most frequently used antiepileptic drugs in children (valproate, carbamazepine, levetiracetam, lamotrigine, ethosuximide), by analyzing available scientific works and literature. The authors discussed the everyday clinical paediatric practice on children suffering epilepsy experiencing side effects and unexpected serum drug levels although they were taking their medicines regularly. Suggestion would be to refer them for further pharmacogenetic testing according to consultation with neuropediatrician, genetic specialist and metabolism expert. We have found that pharmacogenetics have big impact on paediatric epilepsy treatment, as well as paediatric primary health care play an important role in adverse drug effects detection.

Keywords: *children, epilepsy, pharmacogenetics, adverse drug effects*

Uvod

Metabolizam antiepileptika kod dece u razvoju je rezultat brojnih biohemijskih i fizioloških promena. Zavisí od njihove biotransformacije u jetri i tankom crevu i stoga je određen brojnim, nekada promenljivim faktorima, kao što su aktivnost i broj enzima uključenih u metabolizam lekova u prvoj i drugoj fazi obrade leka. Izmenjeni metabolizam lekova može dovesti do razvoja neželjenih efekata kod novorođenih i odojčadi, koji se ne viđaju u populaciji odraslih. Na primer, smatra se da je greška u metabolizmu valproata kod dece mlađe od 3 godine odgovorna za veću učestalost hepatotoksičnosti. (1)

Tokom protekle dve decenije, podaci o farmakokinetici antiepileptika su jasno pokazali da razvoj i rast deteta mogu značajno uticati na apsorpciju, distribuciju, metabolizam i eliminaciju lekova. U odnosu na mnoge procese koji regulišu metabolizam lekova, osnovne farmakogenetske determinante koje mogu da kontrolišu afinitet, kapacitet leka ili enzime odgovorne za njegovu biotransformaciju, pretpostavlja se da se menjaju kao funkcija razvoja mehanizmima, koju nisu u potpunosti razjašnjeni. Ipak, za mnoge lekove farmakogenetsko – razvojni proces stvara obrazac za metabolizam lekova, koji se može pratiti, npr. kroz klirens leka ili praćenje serumske koncentracije. Međutim, neuspeh da se adekvatno procene farmakokinetičke posledice farmakogenetsko-razvojnog

odnosa i da se individualizuje terapija mogu dovesti do klinički značajnog rizika terapije lekovima, prekomernog ili nedovoljnog doziranja. (2)

Pedijatrijski pacijenti imaju veći stepen farmakokinetičke varijabilnosti i nepredvidljivosti od odraslih. Ova varijabilnost je rezultat farmakogenetike, uzrasta i rasta i razvoja, prethodne i trenutne terapije i osnovne bolesti. Novorođenčad sa napadima imaju najmanje predvidljive efekte doziranja lekova, a opet, njihove potrebe se menjaju kada mehanizmi za eliminaciju leka sazru u neonatalnom periodu. Odojčad imaju najveći kapacitet za eliminaciju antiepileptika u odnosu na ostale starosne grupe i zahtevaju najveće relativne doze. Pored individualnih karakteristika u farmakokinetici vezanih za uzrast, deca pokazuju slične farmakokinetičke fenomene kao i odrasli, uključujući eliminaciju fenitoina, nelinearno vezivanje valproata i autoindukciju karbamazepina. Udružene bolesti dodatno modifikuju farmakokinetičke obrasce vezane za starost kod dece i čine zahteve za dozu još nepredvidljivijima. Nedavne studije su pokazale da febrilna bolest može uticati na eliminaciju leka, ponekad smanjujući nivo lekova za 50% ili više. (3)

Primena farmakogenetike kod epilepsija u dečjem dobu

Osim poznavanja efekta genskih polimorfizama enzima, receptora, proteina koji utiču na metaboliza leka, bitan je i odnosa drugim lekovima. Tako na primer, toksičnost 6-merkaptopurina kod pacijenata sa odsutnom tiopurin metiltransferaznom aktivnošću, povećava učestalost hepatotoksičnosti na valproičnu kiselinu kod odojčadi. Važno je poznavati farmakogenetiku epilepsija kod dece i radi česte potrebe za politerapijom. Posebno je bitno uraditi genetska ispitivanja te vrste u slučaju farmakorezistentnih epilepsija. Tako je dokazana veza između farmakorezistentne epilepsije kod dece i polimorfizma gena odgovornih za CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 koji dovodi do smanjene funkcije enzima citohroma i posledično narušenog metabolizma leka. (4) Farmakogenetska ispitivanja rade se i tokom lečenja infantilnih spazama, Draveinog sindroma, Lennox – Gastaut-ovog sindroma, između ostalog i u toku potrage sa antiepileptikom koji će zaustaviti napade. Značaj istraživanja farmakogenetike je istaknut i kroz primere, kao što je prepoznavanje mutacija GRIN2A koja kodira podjedinicu NMDA kod pacijenata sa ranim epileptičkim encefalopatijama, koje su dovele do ispitivanja memantina koji je pokazao efekat u poboljšanju kontrole napada. Drugi primeri uključuju studije upotrebe kinidina za pacijente sa migrirajućim fokalnim napadima, povezanim sa mutacijama gena koji je zadužen za kalijumove kanale (KCNT1), i fenitoin za pacijente sa ranim infantilnim epileptičnim encefalopatijama povezanim sa mutacijama voltažno zavisnim natrijumovim kanalima (SCN21 i SCN81) (5)

Valproična kiselina

Valproična kiselina (VPA) se koristi kao antikonvulzivni lek u terapiji epilepsija (apsansa, generalizovanih toničko -

kloničkih, fokalnih napada), i kao stabilizator raspoloženja u terapiji bipolarnih poremećaja. Iako se često koristi u terapiji, njen efekat je nepredvidiv. Kod dece se koristi kao prvi izbor u terapiji generalizovanih napada. U kliničkoj praksi poznato je daje poželjan terapijski nivo u serumu 50 – 100 mcg. Međutim, iste doze kod pacijenata iste telesne mase, mogu dati različite nivoe leka u plazmi, što je znak da je potreban individualni pristup, titriranje doze leka i kontrolisanje nivoa leka do uspostavljanja idealne koncentracije i efekta. Takav pažljiv pristup je nepohodan poznavajući neželjena dejstva valproata – hepatotoksičnost, trombocitopenija, hiperamonijemija i posledična encefalopatija, promene u ponašanju, suicidalnost. Valproati se najvećim delom metabolisu u jetri, a manji nemetabolisani deo se izlučuje urinom, preko najmanje tri metabolička puta VPA kao monoterapije kod adultne populacije, najvećim delom uridinski put do 5' -difosfo-glukoronozil-transferaze (UGT) uključujući familiju enzima UGT1A3 / 1A4 / 1A6 / 1A8 / 1A9 / 1A10 / 2B7 (40 - 50%), mitohondrijalna B – oskidacija (30%), i oskidacion put posredovan CYP – enzimima P450 (15 - 20%) –CYP2A6/2B6/2C9/2C19. Međutim kod dece je u metabolizmu valproata mnogo bitnija familija CYP P450 enzima, iz više razloga: ekspresija uridin 5'difosfat – glukuronil transferaze je manja nego kod odraslih, mitohondrijska beta oksidacija može biti inhibirana VPA i njenim metabolitima, aktivnosti CYP enzima su više nego kod odraslih, ali se smanjuju do nivoa odraslih u pubertetu. Štaviše, otkrili su da je uzimanje u obzir CYP 2C9 enzima u toku terapije VPA kod dece dovela do smanjenja pogrešnog doziranja. Brojne studije su potvrdile da metabolizam enzima kodiranih genima može uticati na farmakokinetičko ponašanje leka, a u najvećoj meri genetske varijante CYP2C9 i CYP2C19 utiču na serumsku koncentraciju leka. UGT izoenzimi su veoma polimorfni i neki od oblika mogu voditi do transkripcionalnih i funkcionalnih promena enzima i uticati na metabolizam valproata ali rezultati tih ispitivanja su kontroverzni u pedijatrijskoj populaciji. Sve je više dokaza da i varijacije u membrani po pitanju prepoznavanja transportera doprinose varijabilnosti među pacijentima u dispoziciji i/ili odgovoru. Iako su neke studije pokazale da ABC transporter varijante nisu povezane sa VPA serumskom koncentracijom, to nije dokazano kod dece. Pored toga, in vitro i in vivo studije su dokazale po tom pitanju doprinos nuklearnih receptora koji regulišu CYP i UGT enzimske familije, uključujući i receptor X (PXR), konstitutivni andro - receptor (CAR), proliferativnog aktivirajućeg receptora (PPAR) i nuklearnog farnesoid – X receptora FXR. Genetske varijante u leptinskom recetoru (LEPR) i alfa – katalitičkoj podjedinici adenzin monosfat aktivirajuće protein kinaze su povezane sa povećanjem gojaznosti kod dece koja koriste valproate, što je pokazatelj veze ekspresije nuklearnih receptora i energije koja se koristi za metaboličke puteve obrade leka. Bez obzira na značajnost ovih faktora, do sada se nije puno studija bavilo vezom uticaja genetike na CYP i UGT familije enzima i ABC transportera i nuklearnih receptora, među pedijatrijskom populacijom. (6) Velika studija (7) koja je obuhvatila 264 dece uzrasta 3 - 16 godina, u Kini, se bavila vezom između

farmakokinetike valproata i genetskih polimorfizama grupa enzima CYP, UGT, ABC transportera i nuklearnih receptora. Međutim, oni nisu našli značajnije veze između ta dva pojma. Genetski varijantiteti su važni faktori za individualni pristup ali treba razmotriti i druge genetske entitete koji mogu doprineti varijacijama u farmakokinetici valproata, radi prilagođavanja doza svakom pacijentu pojedinačno. Druga studija (8) koja je obuhvatila 137 dece uzrasta 3,5 – 18 godina je pokazala da kod pedijatrijskih pacijenata koji koriste VPA kao monoterapiju, poželjan terapijski nivo VPA u plazmi je povezan sa genetskim polimorfizmom u UGT1A3/4/5/6/7/8/9/10 genima.

Karbamazepin

Karbamazepin pripada grupi starijih antiepileptika koji se koriste kod mladih bolesnika sa fokalnim napadima, koji nemaju druge pridružene bolesti, i ne uzimaju druge lekove. Zbog neželjenih dejstava (hiponatremije) nije pogodan kao lek za lečenje bolesnika koji imaju neki komorbiditet i kod starih osoba. Referentni opseg KBZ u monoterapiji je 4 – 12mg/l (17 -51 umol/l). U politerapiji niže serumske koncentracije su neophodne da ne bi došlo do neželjenih dejstava, zbog farmakodinamskih interakcija, najbolje proučena je sa lamotriginom. Apsorpcija leka je spora. Metabolize se u značajnoj meri: oksidacija do karbamazepina-10-11- epoksida koji se dalje hidrolizuje do neaktivnog trans karbamazepin diola. Takođe podleže i autoindukciji, kada nakon nekoliko nedelja se poveća klirens i do 3 puta. Tek 2% nepromenjenog leka se izluči urinom. Obzirom da se većinom metabolize u jetri dovodi do indukcije jetrih enzima, i uvećanja jetre. Slabo se rastvara u vodi što dovodi do nepravilne apsorpcije, stvaranja depoa leka u crevima, nepredvidive efikasnosti i iznenadnih neželjenih dejstava i toksičnosti. Imajući u vidu njegova brojna neželjena dejstva, i njegovo induktorno dejstvo na sve lekove koji se takođe metabolize pomoću enzimske superfamilije CYP P450 enzima, jasno je zbog čega je izazov u brojnim studijama i proučavanje uticaja farmakogenetike enzimskog sistema, transportnih proteina i receptora (koja se dovodi u vezu sa PXR1B, HNF4a, rs2071197, CYP1A21F, ABCC2 1249GA, ai PRRT2) pojedinca na složenu farmakokinetiku ovog leka. Polimorfizam citohroma, uzrast deteta, HLA tipizacija, geni koji kodiraju voltažno zavisne natrijumove kanale, i pridružena druga antiepileptična terapija su faktori koji su povezani sa klirensom karbamazepina kod dece i dejstvom leka. Najvažniji metabolički putevi karbamazepina koji mogu biti pod uticajem genetskog polimorfizma enzima su povezani sa citohromom P450 /CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP3A4, CYP3A5. B CYP2C8, CYP2C19, EPHX1. C CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP3A4. D CYP3A4, CYP3A5/. U studiji rađenoj u Srbiji dokazano je da CYP1A2 -163A/A genotip utiče na farmakokinetiku, tako da polimorfizam 163C > A CYP1A2 treba razmatrati u praćenju klirensa leka. Osim citohroma P450 utiče i HLA tipizacija (HLA-B 1502 i HLA – A 3101), koja može biti dovedena u vezu sa Stevens – Johnson sindroma, pa se u Kini preporučuje rađenje HLA tipizacije

kao genetski marker pre uvođenja leka u terapiju. Pošto je poznato da KBZ reaguje inhibicijom voltažno zavisnih natrijumovih kanala, u studiji evaluacije mogućih efekata polimorfizma gena koji kodiraju natrijumove kanale (SCN1A, SCN2A i SCN3A) na terapiju blokatora natrijumovih kanala, pokazano je da odustvo odnosno varijacija SCN3A K354Q može biti odgovorna za aktivaciju/rezistentost na KBZ. (9, 10, 11)

Lamotrigin

Lamotrigin (LTG) pripada grupi novijih antiepileptika koji se često koristi monoterapijski i adjuvantno u lečenju fokalnih i generalizovanih napada. Za efektivno lečenje potrebno je održavati koncentraciju LTG unutar 1 - 10 µg/mL. Zbog toga je terapijsko praćenje leka bitno. Farmakokinetika LG je složena i značajno varira među pojedincima, i može biti pod uticajem različitih faktora, uključujući uzrast deteta, telesnu težinu, druge lekove i genetske varijacije. Među ovim faktorima, genetske varijacije koje se odnose na enzime koji učestvuju u metabolizmu LTG, transportne proteine i transkripcioni regulator, mogu doprineti visokoj individualnoj varijabilnosti. LTG se u velikoj meri metabolize glukuronidacijom do niza neaktivnih metabolita, uglavnom pomoću UGT1A4 i UGT2B7. Genetske varijacije u UGT1A4 i UGT2B7 povezane sa koncentracijama LTG. Za kvantifikaciju uticaja izvedena je formula za pretviđanje koncentracije LTG UGT1A4 142T> G (rs2011425) i UGT2B7-161C> T (rs7668258), međutim polimorfizmi u 3 – netranslatovanim regionima i 5' – bočnim regionima su nedovoljno proučeni. Neki transporteri kao što su P glikoprotein (P-gp), protein koji se povezuje sa rakom dojke (BCRP) i organski transporter katijona 1 (OCT1) kodiran od strane ABCB1, ABCG2 i CLC22A1, posreduju u transportu LTG. Ranije kliničke studije su otkrile polimorfizme u ABCB1, ABCG2 i SLC22A1 koji su povezani sa koncentracijom LTG među pacijentima. Hepatocitni nuklearni faktor (HNF4a) je glavni regulator razvoja jetre i igra važnu ulogu u regulaciji ekspresije leka u jetri, metabolizam enzima i transportera direktnim vezivanjem za njihove promotore. Kod dece se farmakokinetika razlikuje od odraslih zbog smanjenje ekspresije i aktivnosti UDP glukuroniltransferaze, i rasta deteta i samim tim promenama u metabolizmu. (12)

Levetiracetam

Levetiracetam je jedan od najčešće korišćenih novijih antiepileptika, koje je svoje mesto pronašao u terapiji epileptičnih napada svih uzrasta, čak neonatalnog i odojačkog perioda, kod epileptičnih encefalopatija. Lek se pokazao kao dobar jer za razliku od većine antiepileptika izaziva blagu depresiju stanja svesti (što ga čini lekom izbora kod pridruženih trauma mozga), blažu depresije disanja, širokog je spektra dejstva (primarno generalizovani, fokalni napadi sa ili bez sekundarnih generalizacija, nekonvulzivni, apsansi, mioklonični napadi), bez bitnijih interakcija sa drugim lekovima. Međutim, njegovo dejstvo nije provereno u randomiziranim kontrolisanim studijama, te ima nedovoljno poznatu farmakokinetiku. Neželjena dejstva

koja se ispoljavaju u smislu razdražljivosti i minimalne sedacije svesti, obzirom da nisu ozbiljna, za sada nisu indikacija ispitivanja veza farmakokinetike ovog leka sa farmakogenetskim karakteristikama enzimskog sistema koji utiče u njegovom metabolizmu kod pacijenata. Metabolizam ovog leka ne obuhvata CYP P450 snzimski sistem, izlučuje se preko bubrega (13) Genetska ispitivanja povezana sa levetiracetamom se odnose na uspeh lečenja refraktarnih epileptičnih napada koji se javljaju u sklopu nekih mutacijama izazvanih encefalopatija. Mutacije sintaksin vezujućeg proteina (STXBP1) dovode do neurotransmisivne disfunkcije kroz oštećenje oslobađanja sinaptičke vezikule, izazivajući tako spektar fenotipova koji variraju u okviru različitih sindroma udruženim sa epilepsijama i zastojem u psihomotornom razvoju deteta. Među antiepileptičkim lekovima, levetiracetam ima jedinstven mehanizam delovanja kroz vezivanje SV2A, glikoproteina u mehanizmu oslobađanja sinaptičke vezikule, zbog čega je levetiracetam prvi lek izbora kod STXBP1 mutacijom izazvane epilepsije. (14) Isto tako, dokazan je njegov efekat kao adjuvantne terapije u lečenju KCNQ2 encefalopatije (15).

Etosuksimid

Etosuksimid je lek prvog izbora za apsansne napade i isključivo se koristi u apsansnim epilepsijama. Uglavnom se dobro podnosi. Neželjena dejstva se ispoljavaju u vidu autoimunih reakcija, kožnih reakcija, promena ponašanja. Do sada nije rađen reprezentativan broj studija koji bi se mogao tumačiti u vezi sa farmakokinetikom leka i farmakogenetikom enzima koji ga obrađuju. U dosadašnjem ispitivanju farmakokinetike etosuksimida i s druge strane enzimskog sistema otkriveno je da su dva manja alelska polimorfizmapovezana sa ishodom slabijeg zaustavljanja napada (CACNA1H rs61734410/P640L aCACNA11 rs3747178). (16)

Zaključak

Sa razvojem farmakogenetike kao posebne grane medicine, brojna istraživanja su usmerena ispitivanju dejstva antiepileptika kod dece, kao i neželjenih reakcija koje izazivaju, kroz prizmu presonalizovane medicine, imajući u vidu varijacije u farmakokinetici leka u odnosu na genetski polimorfizam. Na taj način, uzimajući u obzir farmakokinetiku leka u odnosu na uzrast deteta i genetski polimorfizam enzima koji učestvuju u metabolizmu lekova, moguće je prilagoditi dozu antiepileptika, i na taj način izbeći neželjena dejstva, koja se razlikuju od antiepileptika do antiepileptika. Stoga, pod posebnom pažnjom pedijatar na svim nivoima zdravstvene zaštite mora biti dete sa epilepsijom kod kojeg titriranje doze antiepileptika ne ide po planu utvrđenom na osnovu ranijeg iskustva lekara i podataka iz stručne literature. Kod tih pacijenata, u obzir se moraju uzeti i farmakogenetska ispitivanja, obzirom da je dati antiepileptični lek možda idealan za pacijenta, ali doza mora biti posebno prilagođena. Odnosno ne predlaže se odustajanje od leka koji je indikovano, a da se prethodno nije

utvrdila farmakogenetika za taj lek kod deteta sa epilepsijom.

Literatura

1. Johnson TN. Development of drug metabolising enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. *Toxicology* 2003; 192: 37 – 48.
2. Kearns GL. Pharmacogenetics and development: are infants and children at increased risk for adverse outcomes? *Curr Opin Pediatr.* 1995;7(2):220-233.
3. Dodson WE. Special pharmacokinetic considerations in children. *Epilepsia.* 1987;28: 56-70.
4. López-García M.A, et al. Influence of genetic variants of CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 on antiepileptic drug metabolism in pediatric patients with refractory epilepsy. *Pharmacological reports* 2017; 69:73.
5. Buck L.M. Precision Medicine in Children: a Review of the Recent Literature. *Pediatric pharmacotherapy* 2017; 23:2.
6. Zhu M, Li H, Shi L, Chen P, Luo J, Zhang Z. The pharmacogenomics of valproate acid. *Journal of Human Genetics* 2017;62:1009–1014.
7. Xu S, Chen Y, Zhao M, Guo Y, Wang Z, Zhao L. Population pharmacokinetics of valproic acid in epileptic children: Effects of clinical and genetic factors. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2018; 122:170-178.
8. Mei Sh et al. Genetic polymorphisms and valproic acid plasma concentration in children with epilepsy on valproic acid monotherapy. *European Journal of Epilepsy* 2017; 51:22-26.
9. Milovanović D, et al. The influence of CYP2C8*3 on carbamazepine serum concentration in epileptic pediatric patients. *BMJG* 2016; 19(1):21-28.
10. Đorđević N, Janković M.S, Milovanović R.S. Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Carbamazepine in Children. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2017 Oct;42(5):729-744.
11. Đorđević N, Milovanović DD, Radovanović M, et al. CYP1A2 genotype affects carbamazepine pharmacokinetics in children with epilepsy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(4):439–445.
12. Y Chen, et al. A Population Pharmacokinetic-Pharmacogenetic Model of Lamotrigine in Chinese Children With Epilepsy. *The Drug Monit* 2018; 40(6):730-737
13. Agrawal A, Bamerjee A. A Review on Pharmacokinetics of Levetiracetam in Neonates. *Current Drug Metabolism* 2017; 18: 727-734
14. Dilena R, Striano P, Traverso M, et al. Dramatic effect of levetiracetam in early-onset epileptic encephalopathy due to STXBP1 mutation. *Brain & Development* 2015;
15. Pisano T, Numis L.A, Heavin B.S, et al. Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy. *Epilepsia* 2015; 1-7
16. Holland K, O'Brien P.V, Keddache M, et al. Pharmacogenetics of Antiepileptic Drug Efficacy in Childhood Absence Epilepsy. *ANN NEUROL* 2017;81:444–453

Primljeno/Received: 02.03.2020.

Prihvaćeno/Accepted: 15.03.2020.

Correspondance to:

Željka Rogač
Institut za bolesti djece – Klinički Centar Crne Gore
Podgorica, Crna Gora
E mail: zeljka.rogac89@gmail.com