

Мультиомические технологии в прогнозировании нейротоксичности ламотриджина: современные возможности (обзор)

Н.А. Шнайдер^{1,2}, В.В. Бадер^{1,3}, Р.Ф. Насырова^{1,4}, М.Я. Киссин^{3,5}

¹ Институт персонализированной психиатрии и неврологии,
Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева,
ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург, 192019, Российская Федерация

² Центр коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии»,
Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого,
ул. Партизана Железняка, д. 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

³ Городской эпилептологический центр,
Санкт-Петербургское государственное казенное учреждение здравоохранения
«Городская психиатрическая больница № 6 (стационар с диспансером)»,
наб. Обводного канала, д. 9, Санкт-Петербург, 191167, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Тульский государственный университет»,
пр. Ленина, д. 92, г. Тула, 300012, Российская Федерация

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»,
ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

✉ Шнайдер Наталья Алексеевна naschnaider@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Ламотриджин (ЛТД) — один из наиболее часто назначаемых противосудорожных препаратов второго поколения. Препарат имеет низкий тератогенный потенциал, однако обладает генетически и метаболически детерминированными нейротоксическим, гепатотоксическим, дерматотоксическим эффектами и в некоторых случаях может вызвать полиорганную недостаточность. Понимание механизмов действия ЛТД с учетом фармакогеномики и фармакометаболизма, определяющих особенности его метаболизма, транспорта и элиминации у конкретного пациента позволит обеспечить индивидуализацию терапии и повысить ее безопасность.

ЦЕЛЬ. Разработка подхода к терапии ламотриджином эпилепсии и других неврологических и психических заболеваний с учетом фармакогеномики и фармакометаболизма для снижения риска нейротоксичности препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ. Метаболизм ЛТД осуществляется в печени глюкуронидацией (основной путь) и Р-окислением (второстепенный путь). В результате образуются как нейтральные, так и токсические (реактивные) метаболиты ЛТД, которые могут длительно циркулировать в крови, проникать через поврежденный гематоэнцефалический барьер у пациентов с терапевтически резистентными эпилептическими приступами и оказывать нейротоксический эффект, запуская или поддерживая механизмы нейродегенерации: нарушение нейротрансмиссии, синаптической пластичности, апоптоз нейронов. Большое значение в нейротоксичности ЛТД играют транспортные белки, участвующие в эффлюксе (выведении) токсических метаболитов из головного мозга в системный кровоток, а также из гепатоцитов в желудочно-кишечный тракт с желчью

© Н.А. Шнайдер, В.В. Бадер, Р.Ф. Насырова, М.Я. Киссин, 2025

и через почки с мочой. Генетически детерминированное замедление эффлюкса препарата через гематоэнцефалический барьер (фармакогеномика) повышает нейротоксический потенциал ЛТД.

ВЫВОДЫ. Для оценки риска ЛТД-индуцированных нежелательных реакций наряду с клинической оценкой состояния пациента целесообразно проводить: 1) терапевтический лекарственный мониторинг (кровь, волосы, слюна, грудное молоко); 2) анализ потенциально токсичных метаболитов (кровь, слюна, волосы); 3) фармакогенетическое тестирование носительства нефункциональных полиморфизмов генов, кодирующих ключевые белки-транспортеры и ферменты, участвующие в метаболизме ЛТД. Внедрение результатов фармакогенетического и фармакометаболического тестирования в клиническую практику эпилептолога позволит снизить риск нейротоксичности ЛТД.

Ключевые слова: ламотриджин; противоэпилептический препарат; метаболизм; глюкуронидация; Р-окисление; метаболиты ламотриджина; ламотриджин-N-оксид; ламотриджин-N-метил; фармакогеномика; фармакометабономика; нежелательная реакция; нейротоксичность

Для цитирования: Шнайдер Н.А., Бадер В.В., Насырова Р.Ф., Киссин М.Я. Мультиомические технологии в прогнозировании нейротоксичности ламотриджина: современные возможности (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-498>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Multi-Omics in Predicting Lamotrigine Neurotoxicity: Current Opportunities (Review)

Natalia A. Shnayder^{1,2}, Violetta V. Bader^{1,3}, Regina F. Nasyrova^{1,4}, Mikhail Ya. Kissin^{3,5}

¹ Institute of Personalized Psychiatry and Neurology,
V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology,
3 Bekhterev St., St Petersburg 192019, Russian Federation

² Shared Core Facilities Molecular and Cell Technologies
Krasnoyarsk State Medical University,
1 Partizan Zheleznik St., Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

³ City Epileptology Centre, City Psychiatric Hospital No. 6,
9 Obvodny Canal Emb., St. Petersburg 191167, Russian Federation

⁴ Tula State University,
92 Lenin Ave., Tula 300012, Russian Federation

⁵ Pavlov First St. Petersburg State Medical University,
6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg 197022, Russian Federation

✉ Natalia A. Shnayder naschnaider@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Lamotrigine (LTG) is among the most commonly prescribed second-generation antiepileptic drugs due to its low teratogenic risk. However, lamotrigine has pronounced neurotoxic, hepatotoxic, dermatotoxic potential (for genetic and metabolic causes) and in some cases can even cause multi-organ failure. Understanding lamotrigine mechanism can help individualise therapy and increase its safety, considering pharmacodynamics and pharmacometabolomics that determine its metabolism, transport, and elimination in a particular patient.

AIM. This study aimed to develop an approach to lamotrigine therapy of epilepsy and other neurological and psychiatric diseases reducing neurotoxicity, with due regard to pharmacogenomics and pharmacometabolomics.

RESULTS. LTG is metabolised in the liver in two pathways: glucuronidation (major pathway) and P-oxidation (minor pathway). As a result, neutral and toxic (reactive) lamotrigine metabolites are produced that can circulate in blood serum for a long time, penetrate the damaged blood-brain barrier in patients with therapy-resistant

seizures and have a neurotoxic effect, triggering or maintaining neurotransmission disorders, impaired synaptic plasticity, neuronal apoptosis and other neurodegeneration mechanisms. An important role in lamotrigine neurotoxicity belongs to transport proteins involved in the efflux (excretion) of reactive (toxic) metabolites from the brain into the systemic circulation, as well as from hepatocytes into the gastrointestinal tract by bile and through the kidneys with urine. Genetically determined delayed efflux through the blood-brain barrier (pharmacogenomics) increases lamotrigine neurotoxic potential.

CONCLUSION. To assess the risk of lamotrigine-induced adverse reactions, together with clinically assessing patient's condition, it is recommended to: 1) monitor drug distribution (blood, hair, saliva, breast milk); 2) analyse potentially toxic metabolites (blood, saliva, hair); 3) perform pharmacogenetic tests for non-functional polymorphisms of genes encoding key transport proteins and enzymes involved in drug metabolism. Results of pharmacogenetic and pharmacometabolic tests applied in the clinical practice of an epileptologist will allow to manage lamotrigine neurotoxicity.

Keywords: lamotrigine; antiepileptic drug; lamotrigine metabolism; glucuronidation; P-oxidation; lamotrigine metabolites; pharmacogenomics; pharmacometabolomics; adverse drug reaction; neurotoxicity

For citation: Shnayder N.A., Bader V.V., Nasyrova R.F., Kissin M.Ya. Multi-omics in predicting lamotrigine neurotoxicity: Current opportunities (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025.
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-498>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ламотриджин (ЛТД) относится к группе противосудорожных лекарственных средств (ЛС) II поколения и группе нормотимиков. Является производным фенилтриамина (3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин) и применяется у взрослых и детей старше 12 лет в качестве моно- и/или политерапии фокальных и генерализованных эпилептических приступов, а также у детей старше 2 лет в качестве вспомогательной терапии при рефрактерном течении фокальной эпилепсии и синдрома Леннокса-Гастро [1–3]. ЛТД — первое ЛС с момента одобрения литья Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) для поддерживающего лечения биполярного расстройства I типа [3, 4]. Есть данные, что ЛТД может иметь некоторую клиническую эффективность при нейропатической боли и головных болях¹ [5].

ЛТД быстро и полностью всасывается после перорального приема, незначительно метаболизируется в I фазе метаболизма в печени, а его абсолютная биодоступность достигает 98%. Максимальная концентрация ЛТД в плазме крови достигается в течение 1,4–4,8 ч после перорального приема и прямо пропорциональна введенной дозе в диапазоне 50–400 мг (терапевтический коридор в плазме крови варьирует от 4 до 10 мкг/мл) [6]. Особенности фармакокинетики ЛТД и его низкий тератогенный потенци-

ал способствуют повышению приверженности неврологов и психиатров к его широкому назначению, в том числе у женщин детородного возраста [7, 8]. Однако концентрация ЛТД в плазме крови во время беременности снижается в среднем на 68% [9], а клиренс увеличивается на 300% по сравнению с показателями до наступления беременности [10]. При приеме беременными ЛТД в стандартных дозах эффективность терапии эпилепсии или биполярного расстройства снижается и возникает угроза жизни матери и плода [11].

Недостаточные данные о фармакокинетики ЛТД во время беременности затрудняют корректировку его дозы [12]. Показано, что площадь под кривой зависимости концентрации ЛТД от времени (AUC) существенно снижается во время беременности, поэтому рекомендуемая доза для I, II и III триместров беременности в 3, 3 и 5 раз соответственно больше базовой (принимавшейся до беременности). Однако для безопасности плода в I, II и III триместрах беременности максимальная рекомендуемая суточная доза при однократном приеме не должна превышать 400, 500 и 700 мг, а суточная доза при 2-кратном приеме — 300, 400 и 600 мг соответственно [13].

Исследования последних лет свидетельствуют, что более высокие дозы ЛТД, поступающего через плаценту в кровь плода и с грудным молоком в кровь новорожденного/младенца,

¹ Lamotrigine. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00555>

могут привести к серьезным негативным последствиям [14, 15], включая гибель плода, тяжелую гипербилирубинемия с угнетением центральной нервной системы и даже асфиксию с гибелью новорожденного/младенца (при уровне в крови ЛТД $\geq 4,87$ мг/л у ребенка первого года жизни) [16].

Средний уровень ЛТД в пуповинной крови составляет около 60% от уровня в сыворотке крови матери при родах [17]. Риск как для матери, получающей ЛТД, так и для новорожденного значительно повышается в послеродовом периоде, поскольку скорость выведения ЛТД возвращается к значениям, наблюдавшимся до беременности, в течение первых нескольких недель после родов [7, 18]. По данным С.Т. Clark и соавт. [17], наиболее резко уровень ЛТД в крови возрастает в первые 1,5 недели после родов и далее варьирует в пределах от 30 до 640% по сравнению с его уровнем во II и III триместрах беременности. Средняя плазменная концентрация препарата в крови в первые 4 недели после родов на 154–402% выше, чем в III триместре беременности.

Фармакокинетические исследования уровня ЛТД в крови беременной женщины, плода, новорожденных и младенцев [19], а также в грудном молоке [20] важны для оценки токсичности и своевременной корректировки дозирования этого ЛС, но трудно выполнимы в реальной клинической практике. В данном обзоре представлены перспективные мультиомические методы (фармакогенетические и фармакометаболические) для прецизионного и безопасного назначения ЛТД [21].

Цель работы — разработка подхода к терапии ламотриджином эпилепсии и других неврологических и психических заболеваний с учетом фармакогеномики и фармакометаболизма для снижения риска нейротоксичности препарата.

Поиск публикаций за период с марта 2010 по март 2025 г. (рис. 1) проведен в соответствии с руководством PRISMA 2020² в библиографических базах данных с использованием критериев включения/исключения, ключевых слов и их комбинаций на русском и английском языках (табл. 1). Всего проанализировано 134 публикации, из которых были исключены дублирующие публикации и публикации с отрицательными результатами. Всего в настоящий обзор включено 35 публикаций, отвечающих поставленной цели и критериям поиска.

² <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020>

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Белки-транспортёры

Имеются противоречивые данные о роли суперсемейства АТФ-связывающих кассетных транспортёров (ATP-binding cassette transporters, ABC) в эффлюксе (транспорте из головного мозга в кровь) ЛТД, в частности Р-гликопротеина (Р-рр), кодируемого геном *ABCB1* (*MDR1*) [6], и белка устойчивости рака молочной железы, кодируемого геном члена 2 подсемейства G АТФ-связывающей кассеты (ATP-binding cassette sub-family G member 2, *ABCG2*; breast cancer resistance protein). Полиморфизмы генов, кодирующих этот белок-транспортёр, могут оказывать существенное влияние на фармакокинетику и биодоступность ЛТД [22].

В целом ЛТД идентифицирован как субстрат для двух основных белков-транспортёров эффлюкса через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) Р-рр и *ABCG2*, имеющих синергическую или кооперативную роль в эффлюксе двойных субстратов [23]. Эти белки-транспортёры могут играть важную роль в вариативной реакции центральной нервной системы на ЛТД, в частности у пациентов с эпилепсией, у которых оба транспортёра сверхэкспрессируются. Кроме того, полиморфизмы в гене *ABCC2* (*MRP2*), кодирующем белок канальцевого мультиспецифического переносчика органических анионов 2 (multidrug resistance-associated protein 2, *MRP2*), связаны с лекарственной устойчивостью в разных популяциях, что указывает на участие транспортёра в эффлюксе ЛТД [24]. Белок *ABCC3* (*MRP3*) расположен на синусоидальной мембране гепатоцитов, отделяющих цитозоль от кровотока, и транспортирует глюкурониды ЛТД из клеток печени в кровоток для последующего выведения из организма почками [25].

Механизм, посредством которого ЛТД пересекает ГЭБ, до конца не изучен, но выявлена роль транспортёров органических катионов (ОКТ) в переносе препарата [26]. В частности, ЛТД является субстратом для белка-транспортёра *SLC22A1* (также известного как ОКТ1) [27].

Рецепторы

ЛТД проявляет аффинность к нескольким типам рецепторов, экспрессирующихся в головном мозге. Он демонстрирует слабое ингибирующее действие на серотониновые рецепторы (5-HT₂ и 5-HT₃), слабо связывается с аденози-

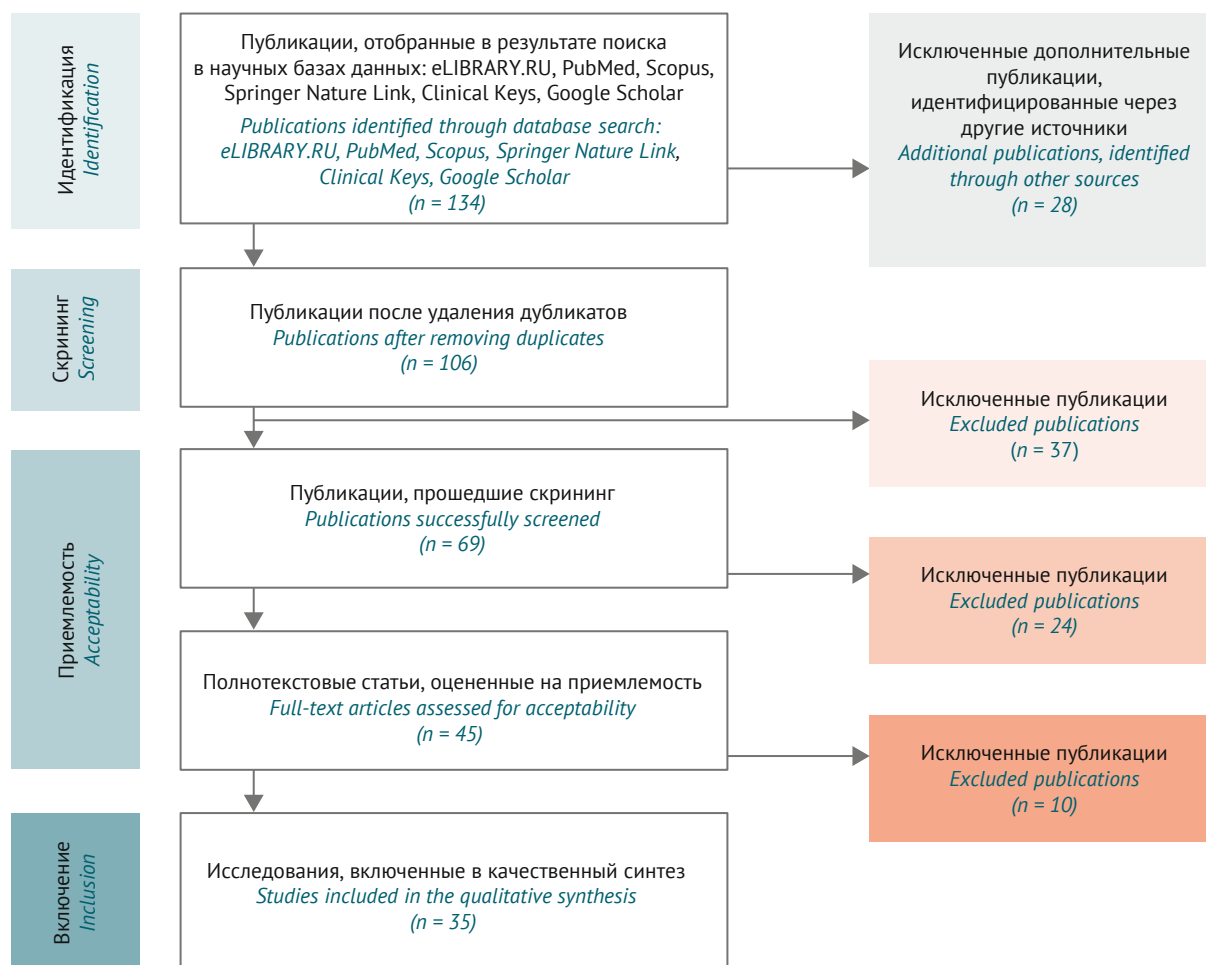


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Блок-схема PRISMA, демонстрирующая количество отобранных в обзор публикаций

Fig. 1. PRISMA flowchart showing the number of publications selected for a review

новыми рецепторами A1/A2 типа, адренергическими рецепторами ($\alpha 1/\alpha 2/\beta$), дофаминовыми рецепторами 1 и 2 типов (D1/D2), рецепторами к гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК) A/B, гистаминовыми рецепторами (H1), к-опиоидными рецепторами (KOR), мускариновыми ацетилхолиновыми рецепторами (mACh). Слабый ингибирующий эффект ЛТД имеет на сигма-опиоидные рецепторы³. Однако основная гипотеза, объясняющая противосудорожный эффект ЛТД, заключается в его связывании с потенциалзависимыми натриевыми каналами [28], которые представляют собой гетеромерные комплексы, регулирующие обмен натрия между внутриклеточным и внеклеточным пространством в нейронах.

Считается, что ЛТД селективно ингибирует потенциал-зависимые натриевые каналы 2 типа

(VGSC) [29], стабилизируя мембрану нейронов, тем самым ингибируя пресинаптическое высвобождение возбуждающих нейромедиаторов (глутамата и аспартата). Альфа-субъединицы натриевых каналов в головном мозге человека преимущественно представлены четырьмя изоформами: SCN1A, SCN2A, SCN3A и SCN8A [29, 30]. В состоянии покоя ионная пора натриевого канала находится в закрытом состоянии. Когда нейронные мембраны, содержащие VGSC, подвергаются достаточной деполяризации во время потенциала действия, происходит структурное изменение в белке, что приводит к открытию ионной поры. В течение нескольких миллисекунд после открытия ионной поры активируется петля инактивации, которая блокирует поток ионов через канал. В этот момент канал

³ Lamotrigine. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00555>

Таблица 1. Критерии включения и исключения публикаций в обзор

Table 1. Inclusion and exclusion criteria of publications in a review

Параметры <i>Parameters</i>	Критерии включения <i>Inclusion criteria</i>	Критерии исключения <i>Exclusion criteria</i>
Тип публикации <i>Publication type</i>	Полнотекстовые версии: оригинальные статьи, клинические случаи, систематические обзоры, метаанализы, Кокрейновские обзоры <i>Full-text versions: original articles, clinical cases, systematic reviews, meta-analyses, and Cochrane reviews</i>	Тезисы, материалы конференций, постеры, диссертации <i>Abstracts, conference materials, posters, and dissertations</i>
Доступ к публикации <i>Access to publication</i>	Доступ к полнотекстовой версии <i>Access to the full version</i>	Отсутствие доступа к полнотекстовой версии <i>No access to the full version</i>
Язык публикации <i>Publication language</i>	Английский, русский <i>English, Russian</i>	Другие иностранные языки <i>Other foreign languages</i>
Базы данных <i>Databases</i>	eLIBRARY.RU, PubMed, Scopus, Springer Nature Link, Clinical Keys, Google Scholar	Другие базы данных <i>Other databases</i>
Интернет-ресурс <i>Internet resource</i>	Государственный реестр лекарственных средств / <i>State Register of Medicinal Products</i> , U.S. Food and Drug Administration, DrugBank, PharmGKB, Online Mendelian Inheritance in Man, Human Metabolome Database, PubChem	Другие интернет-ресурсы <i>Other online resources</i>
Глубина поиска <i>Search depth</i>	2010–2025 гг. (15 лет/ <i>years</i>)	До марта 2010 г. <i>Until March 2010</i>
Ключевые слова <i>Keywords</i>	Ламотриджин; противоэпилептический препарат; метаболизм; глюкуронидация; Р-окисление; метаболиты ламотриджина; фармакогенетика; фармакометаболизма, нежелательная реакция; нейротоксичность <i>Lamotrigine; antiepileptic drug; lamotrigine metabolism; glucuronidation; P-oxidation; metabolites; pharmacogenetics; pharmacometabolomics; adverse drug reaction; neurotoxicity</i>	Не применимо <i>Not applicable</i>

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

считается деактивированным. ЛТД связывается с VGSC в неактивированном состоянии, действуя как антагонист [28].

ЛТД также может взаимодействовать с потенциал-зависимыми кальциевыми каналами (VGCC) N-, P- и Q-типов, кодируемых геном *CACN*, что определяет широкий спектр действия препарата. Каналы VGCC структурно похожи на VGSC, но они не имеют внутриклеточного цикла инактивации, характерного для VGSC. ЛТД ингибирует кальциевые токи Cav2.3 (R-типа), что может быть одним из его противоэпилептических механизмов [31].

Хотя ГАМК-ергические рецепторы не считаются прямой целью ЛТД, они являются основными ингибирующими рецепторами в центральной нервной системе, а гетерогенность ионотропного рецептора ГАМК связана с эпилептогенезом [32]. Глутамат является возбуждающим нейромедиатором, который играет важную роль в эпилептогенезе. Повышение уровня глутамата ассоциировано с инициацией судорог [33]. ЛТД снижает уровень глутамата в головном мозге, ингибируя его чрезмерное возбуждение,

с чем также связаны противоэпилептические и нормотимические эффекты препарата [33, 34].

Фармакометаболизм и фармакогенетика

Основным путем метаболизма ЛТД является глюкуронидация, осуществляемая преимущественно ферментами системы уридилглюкуронидтрансферазы (UGT) UGT1A4 и UGT2B7 [35, 36], принимают участие также UGT1A3, UGT2B15, UGT1A42, UGT2B72 [36–38]. Ферменты системы UGT играют важную роль в межиндивидуальной изменчивости метаболизма ЛТД.

В результате глюкуронидации ЛТД образуются следующие метаболиты: ЛТД-2-N-глюкуронид (основной метаболит, фармакологически неактивен), ЛТД-5-N-глюкуронид, ЛТД-2-N-метил и другие минорные соединения⁴ [28, 39]. ЛТД-2-N-глюкуронид образуется в основном UGT1A4 [12]. Известно, что вальпроевая кислота ингибирует метаболизм ЛТД в печени, увеличивая период его полувыведения линейно (с 24 до ~72 ч) с увеличением дозы [28]. Увеличение отношения концентрации ЛТД в плазме крови к дозе (отно-

⁴ Lamotrigine. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00555>

шение К/Д) обусловлено конкурентным ингибированием ферментов UGT1A4 или UGT2B7 вальпроатами [38] (вальпроевая кислота имеет более высокое сродство к UGT2B7 и также является субстратом для UGT1A4 [39]), что важно учитывать при политерапии.

Два промоторных полиморфизма (rs3732218 -163G>A и rs373221 -219C>T) в гене *UGT1A4* связаны со снижением активности фермента UGT1A4 на 40–50% и риском достижения токсических концентраций ЛТД в крови при приеме средних терапевтических доз препарата [40]. Полиморфизм 142T>G (rs2011425) в кодирующей области гена *UGT1A4* ассоциирован с повышением концентрации ЛТД в крови и снижением его клиренса у пациентов с гомозиготным генотипом ТТ по сравнению с генотипами GT и GG [38, 41]. Полиморфизм rs2011425 (*UGT1A4**3) гена *UGT1A4* был связан со снижением отношения К/Д во время беременности [42]. У пациентов с гомозиготным генотипом rs2011425 GG (распространенные или нормальные метаболиты) наблюдается более высокая активность глюкуронидации по сравнению с имеющими генотип ТТ (медленные метаболиты) [43]. Полиморфизм rs6755571 (70C>A) гена *UGT1A4* связан с более высокой концентрацией ЛТД в крови и более низким клиренсом препарата даже во время беременности [41, 42]. Редкий полиморфизм rs34946978 (1091C>T) гена *UGT1A4*, который встречается у жителей Восточной Азии чаще, чем у европейцев и африканцев, связан со значительным снижением активности глюкуронидации ЛТД [44]. Влияние различных гаплотипов на фармакокинетику ЛТД не изучено в полном объеме.

Минорный (редкий) гомозиготный генотип ТТ полиморфизма rs7668258 (-161C>T) гена *UGT2B7* ассоциирован с повышением отношения К/Д ЛТД по сравнению с пациентами с мажорным (распространенным) генотипом СС [45]; у пациентов с генотипами ТТ и СТ клиренс ЛТД в среднем на 18% ниже, чем у пациентов с генотипом СС [46]. Исследование роли полиморфизма -372A>G гена *UGT2B7* показало, что клиренс ЛТД был на 247% выше у носителей мажорного гомозиготного генотипа GG по сравнению с носителями минорного генотипа AA [47]. Описан клинический случай ассоциации полиморфизма -372A>G гена *UGT2B7* с дерматотоксичностью и полиорганной недостаточностью [48]. Полиморфизм rs7439366 (802C>T) гена *UGT2B7* также связан со снижением отношения К/Д этого препарата у беременных женщин [41].

У пациентов с мажорным гомозиготным носительством генотипа СС полиморфизма rs6755571 (70 C>T) гена *UGT1A4* (нормальные метаболиты) было отмечено снижение концентрации ЛТД на 22% по сравнению с носителями гетерозиготного генотипа СТ (промежуточные метаболиты) [36]. Уровень ЛТД в сыворотке крови у пациентов с минорным гомозиготным генотипом ТТ rs7668258 (-161 C>T) гена *UGT2B7* (медленные метаболиты) был в 1,2 раза выше, чем у пациентов, гомозиготных по аллели С (нормальные метаболиты) [36, 37].

Полиморфизм *UGT2B15**2, который приводит к замене G>T в гене *UGT2B15* и вызывает замену аминокислоты с аспарагиновой кислоты (D) на тирозин (Y) в позиции 85 в ферменте UGT2B15, присутствует примерно у 50% населения европеоидной расы и в несколько меньшей степени у испаноязычных, афроамериканских, китайских, японских и корейских популяций (частоты аллелей в пределах 36–49%). Этот полиморфизм связан со значительным снижением глюкуронидации ЛТД и может быть клинически важным предиктором, определяющим межиндивидуальную вариабельность его клиренса. Показано, что у пациентов с гомозиготным генотипом ТТ сывороточный уровень ЛТД был выше на 18%, чем у пациентов с гомозиготным генотипом GG [36]. Кроме того, одновременное применение других ЛС, ингибирующих UGT2B15, в частности вальпроевая кислота, может дополнительно повлиять на уровень в плазме крови и клиренс ЛТД и потенциально привести к токсичности ЛТД, особенно у беременных женщин во II и III триместрах беременности, новорожденных и детей первого года жизни [7]. Роль полиморфизмов в гене *UGT1A3*, которые также могут влиять на глюкуронидацию ЛТД, пока недостаточно ясна [37, 38]. Отчасти это связано с противоречивыми данными о роли кодируемого этим геном изофермента в образовании основного активного метаболита ЛТД-2-N-глюкуронида [49].

В меньшей степени метаболизм ЛТД проходит при участии системы цитохрома P450 печени. L. Liu и соавт. [50] указывают, что изоферменты CYP2A6 и CYP2D6 ответственны за образование продуктов окисления ЛТД. При этом CYP2A6, по-видимому, является основным ферментом, активирующим ЛТД в микросомах печени человека [51]. Дальнейшее образование активных метаболитов ЛТД происходит в кератиноцитах [28]. Однако данные результаты неубедительны, поскольку не было найдено исследований,

которые бы демонстрировали метаболизм ЛТД через систему цитохрома P450 печени.

Несмотря на наличие в базе данных PubChem информации о метаболитах ЛТД, их биогенез и физиологическое значение остаются недостаточно изученными. Это указывает на необходимость проведения дополнительных исследований, направленных на изучение путей их образования и потенциальных функций в клеточных и молекулярных процессах.

Транспорт и выведение

Белки-транспортеры ABCB1 и ABCG2 играют ключевую роль в транспорте ЛТД через ГЭБ [52]. Это позволяет предположить, что полиморфизмы в генах, кодирующих эти белки-транспортеры, ассоциированы с функциональными вариациями в активности эффлюкса ЛТД через ГЭБ и могут вносить вклад в межиндивидуальные различия в терапевтической резистентности и нейротоксичности ЛТД [28].

Полиморфизмы rs1128503 (1236 C>T), rs2032582 (2677 G>T/A) rs1045642 (3435 C>T) гена *ABCB1* влияют на транспорт и концентрацию ЛТД в крови: носители гаплотипа 1236C-2677G-3435C имеют более высокие концентрации ЛТД в сыворотке крови по сравнению с носителями гаплотипа 1236T-2677G-3435T, за которыми следуют носители гаплотипа 1236T-2677T-3435C [21].

Полиморфизмы rs2231142 и rs3114020 гена *ABCG2* ассоциированы с сывороточной концентрацией ЛТД, нормализованной по массе тела [21, 23]. Так, исследование роли полиморфизма rs2231142 (421C>A) гена *ABCG2* продемонстрировало, что гомозиготные носители минорного генотипа AA, получавшие монотерапию ЛТД, имели более низкую минимальную концентрацию ЛТД в крови, чем гомозиготные носители мажорного генотипа CC [53]. Также показано, что этот полиморфизм ответственен за 4,8% вариабельности изменения сывороточной концентрации ЛТД у китайских пациентов с эпилепсией [54].

Полиморфизм rs717620 (-24C>T) в гене *ABCC2* ассоциирован с резистентностью к ЛТД и риском нейротоксичности у европеоидов и азиатов, что, предположительно, является результатом компенсаторной активации транспортера ABCB1 [55]. У китайских пациентов с эпилепсией, имеющих гаплотип ABCC2 -24C>T / ABCC2 1249G>A / ABCC2 3972C>T, отмечен высо-

кий риск развития резистентности к ЛТД [55]. Однако полиморфизм -24C>T гена *ABCC2* не был связан с терапевтической резистентностью к ЛТД у пациентов с эпилепсией других рас и этнических групп (в частности, ханьцев, хорватов, австрийцев) [28].

Показана ассоциация между концентрацией ЛТД в плазме крови и полиморфизмом rs628031 (1A>G) в гене *SLC22A1*, кодирующем эффлюксный транспортер SLC22A1. Пациенты с минорным гомозиготным генотипом GG имели значительно более низкие концентрации ЛТД в плазме крови по сравнению с носителями мажорного гомозиготного генотипа AA, что указывает на связь этого полиморфизма с замедлением эффлюкса препарата из головного мозга в кровь [54].

Белки ABCC3 и ABCC4 (известен также как MRP4) ответственны за транспорт метаболитов ЛТД из печени в кровяное русло⁵. Около 80% глюкуронидов ЛТД выводится с мочой (основной путь элиминации), включая ЛТД-2-N-глюкуронид (основной метаболит, 80–90%), ЛТД-5-N-глюкуронид, ЛТД-N-оксид, ЛТД-N-метил [50, 55] (табл. 2).

Нефункциональные полиморфизмы в гене *ABCC3* встречаются очень редко (максимум 4,7%) и имеют межэтнические различия по частоте. Однако минорная аллель A полиморфизма -1767G>A в гене *ABCC3* ассоциирована со значительным снижением экспрессии белка-транспортера ABCC3 в печени человека [56], что может замедлять транспорт метаболитов ЛТД из гепатоцитов в кровь.

Транспортер ABCC4 (MRP4), кодируемый геном *ABCC4*, экспрессируется во многих органах и может изменять воздействие ЛТД или его метаболитов на клетки с различными последствиями. Локализуется в базолатеральной мембране эпителия сосудистого сплетения, а также на просветной стороне капилляров головного мозга [57], замедляя поступление многих ксенобиотиков, включая ЛТД, в головной мозг, вытесняя их из кровеносных капилляров в плазму. Также ABCC4 локализуется на базолатеральной мембране гепатоцитов человека [58]. Было проведено всего несколько комплексных исследований (в основном *in vitro*), посвященных влиянию экспрессии ABCC4 в печени на фармакокинетику ЛС, включая ЛТД [59], поэтому его роль нуждается в дальнейшем изучении.

⁵ Lamotrigine. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00555>

Таблица 2. Основные метаболиты ламотриджина

Table 2. Major lamotrigine metabolites

Метаболит <i>Metabolite</i>	HMDB ⁶	PubChem CID ⁷	Место обнаружения <i>Detected in</i>	Характеристика метаболита (токсичность) <i>Metabolite toxicity</i>
Глюкуронидация / <i>Glucuronidation</i>				
ЛТД-2-N-глюкуронид <i>LTG-2-N-glucuronide</i>	0061103	164342	Кровь, моча, желчь <i>Blood, urine, and bile</i>	Неактивный (нетоксичный/нейтральный) <i>Inactive (non-toxic/neutral)</i>
ЛТД-5-N-глюкуронид <i>LTG-5-N-glucuronide</i>	–	71236569	Кровь <i>Blood</i>	Неактивный (нетоксичный/нейтральный) <i>Inactive (non-toxic/neutral)</i>
N-глюкуронид <i>N-glucuronide</i>	–	–	Кровь, моча, желчь <i>Blood, urine, and bile</i>	Неактивный (нетоксичный/нейтральный) <i>Inactive (non-toxic/neutral)</i>
P-окисление / <i>P-oxidation</i>				
ЛТД-арен-оксид <i>LTG arene oxide</i>	–	PA166170365 ⁸	Желчь <i>Bile</i>	Активный (потенциально токсичный) <i>Active (potentially toxic)</i>
ЛТД-N-оксид <i>LTG-N-oxide</i>	–	15089895	Моча, желчь <i>Urine, bile</i>	Активный (потенциально токсичный) <i>Active (potentially toxic)</i>
Метилирование / <i>Methylation</i>				
ЛТД-N-метил <i>LTG-N-methyl</i>	–	91810661	Моча, желчь <i>Urine, bile</i>	Активный (потенциально токсичный) <i>Active (potentially toxic)</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. «–» – нет данных.

Note. –, no data.

Согласно данным dbSNP⁹, для ABCC4 было зарегистрировано 30185 полиморфизмов, две трети из которых расположены в интронных последовательностях. Некоторые из них имеют прямое или косвенное клиническое значение. Так, ABCC4 локализуется также на апикальной мембране проксимальных канальцев почек. Полиморфизмы rs1751034 и rs3742106 в гене ABCC4 играют важную роль в элиминации ЛТД с мочой, поскольку связаны с повышенным риском нарушения функции почек [60], что может привести к более высокой концентрации этого ЛС в плазме крови и повышению риска развития нежелательных реакций (НР), включая нейротоксичность и гепатотоксичность.

Дополнительным путем элиминации глюкуронидов ЛТД является их выведение транспортером ABCC2 (также известен как MRP2) из гепатоцитов в желчь¹⁰. Информация о генах, кодирующих ключевые ферменты метабо-

лизма и транспорта ЛТД, обобщена в таблицах 3, 4 и на рисунке 2.

Токсичность

Основные метаболиты ЛТД, образующиеся в результате глюкуронидации (табл. 2), являются неактивными (нейтральными) и выводятся из организма человека через почки [61]. Однако результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что повышение уровня глюкуронидов ЛТД в моче коррелирует с повышением уровня его активных метаболитов в плазме крови. Исследование глюкуронидов ЛТД в образцах мочи является неинвазивной и перспективной стратегией оценки безопасности терапии ЛТД, которая может быть реализована с использованием метода газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрией или микеллярной электрокинетической капиллярной хроматографии [61].

⁶ Human Metabolome Database. <https://hmdb.ca/>

⁷ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

⁸ <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA166170365>

⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>

¹⁰ Lamotrigine. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00555>

Таблица 3. Гены, кодирующие ключевые ферменты метаболизма ламотриджина

Table 3. Genes encoding key enzymes of lamotrigine metabolism

Ген <i>Gene</i>	Локализация на хромосоме <i>Chromosome location</i>	OMIM ¹¹	Фермент <i>Enzyme</i>	Органы с наибольшей экспрессией <i>Organs with the highest expression</i>
UGT1A4	2q37.1	606429	UGT1A4	Печень / <i>Liver</i>
UGT2B7	4q13.2	600068	UGT2B7	Печень / <i>Liver</i>
UGT1A3	2q37.1	606428	UGT1A3	Печень, кишечник / <i>Liver, intestine</i>
CYP2A6	19q13.2	122720	CYP2A6	Печень / <i>Liver</i>
CYP2D6	22q13.2	608902	CYP2D6	Печень / <i>Liver</i>

Таблица составлена авторами по данным [12] / The table is adapted by the authors from [12]

Таблица 4. Ключевые белки-транспортеры ламотриджина и его метаболитов

Table 4. Key transporter proteins of lamotrigine and its metabolites

Ген <i>Gene</i>	Локализация на хромосоме <i>Chromosome location</i>	OMIM ¹²	Белок <i>Protein</i>	Органы с наибольшей экспрессией <i>Organs with the highest expression</i>	Путь транспортировки <i>Pathway</i>
ABCC3	17q21.33	604323	ABCC3	Печень, кишечник, почки <i>Liver, intestines, kidneys</i>	В кровь <i>To the blood</i>
ABCC4	13q32.1	605250	ABCC4 (MRP4)	Печень, почки, кишечник, мозг <i>Liver, kidneys, intestines, brain</i>	В кровь <i>To the blood</i>
ABCC2	10q24.2	601107	ABCC2 (MRP2)	Печень <i>Liver</i>	В желчь <i>To the bile</i>
ABCB1	7q21.12	171050	ABCB1 (P-gp)	Кишечник, почки, гематоэнцефалический барьер, плацента <i>Intestines, kidneys, blood-brain barrier, and placenta</i>	Недифференцированный путь <i>Undifferentiated pathway</i>
SLC22A1	6q25.3	602607	SLC22A1	Печень <i>Liver</i>	

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Повышение в крови уровня активных метаболитов ЛТД, образующихся в результате Р-окисления (табл. 2), связано с развитием нейротоксических, дерматотоксических, гепатотоксических и кардиотоксических НР [28]. Однако точный механизм их развития и степень токсичности этих метаболитов в зависимости от их уровня в крови, головном мозге (орган-мишень действия ЛТД) и других тканях требуют дальнейшего изучения.

Нейротоксичность ЛТД наблюдается редко [62], проявляется в виде атаксии, головокружения и диплопии, особенно у новорожденных, детей первого года жизни [63], женщин детородного возраста [7] и пожилых пациентов [64], но эта НР может привести к возникновению более серьезных проблем [65–68], включая эпилептические приступы (в том числе у людей без предшествующей эпилепсии), невропатию зрительного нерва с резким падением остроты зрения, угнетение сознания с оценкой по шкале

комы Глазго ≤ 8 баллов, выраженную артериальную гипотонию, желудочковую тахикардию типа пируэт и остановку сердца (летальные исходы были зафиксированы при приеме 4 и 7,5 г ЛТД) [68]. Нейротоксичность ЛТД зависит, кроме того, от генетических особенностей пациента, таких как полиморфизмы генов, кодирующих ключевые ферменты метаболизма и белки-транспортеры, участвующие в его выведении из головного мозга в кровь (фенотипы: медленные и промежуточные метаболитаторы и/или медленные и промежуточные транспортеры) [66]. Связанные с этим межиндивидуальные генетически детерминированные различия уровней ЛТД в сыворотке крови и в головном мозге могут играть важную роль в развитии нейротоксических НР, поскольку замедление выведения ЛТД через ГЭБ может привести к накоплению токсичных метаболитов ЛТД в головном мозге при длительной терапии или при использовании высоких доз, а также у женщин детородно-

¹¹ Online Mendelian Inheritance in Man®. <https://www.omim.org/>

¹² Там же.

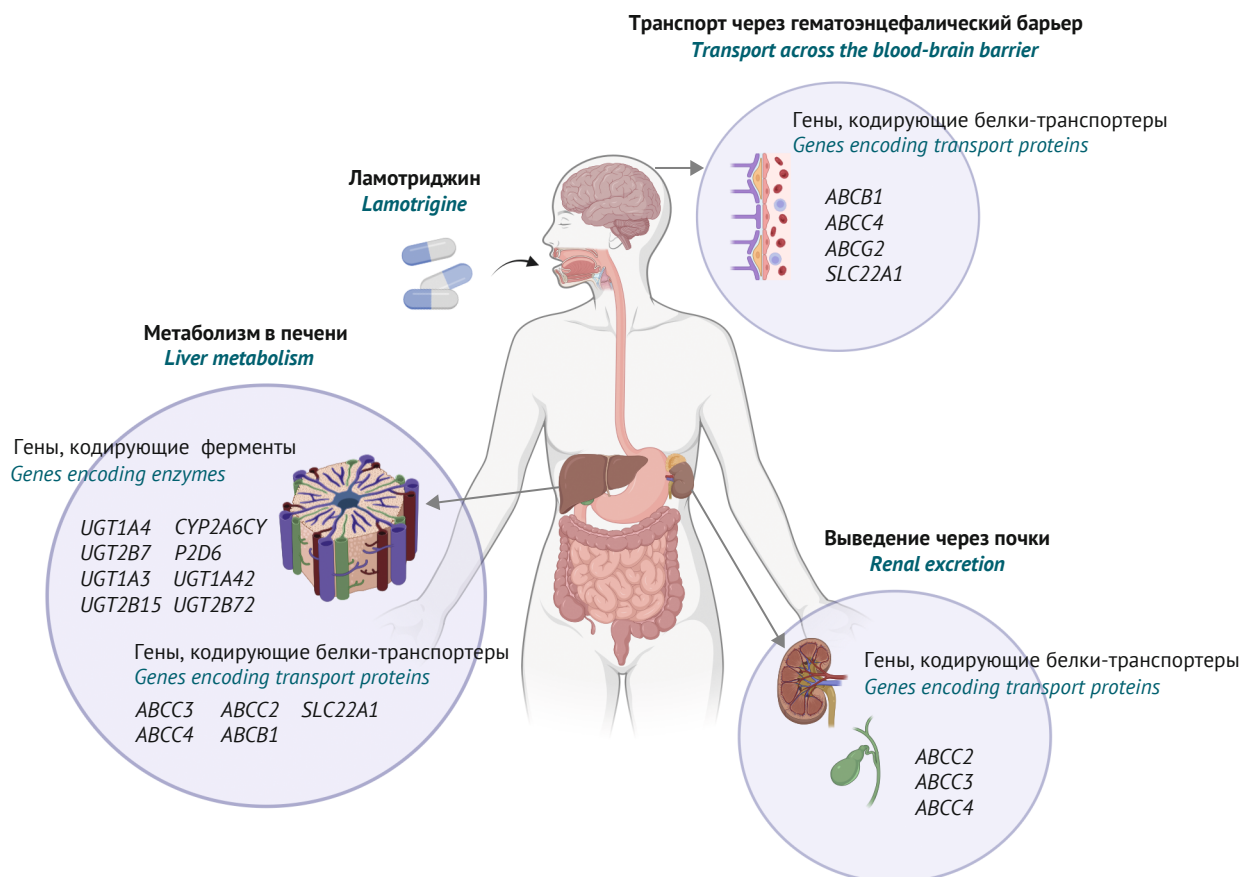


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 2. Гены, ответственные за метаболизм и транспорт ламотриджина в организме человека

Fig. 2. Genes responsible for lamotrigine metabolism and transport in the human body

го возраста в послеродовой период и их детей первого года жизни, находящихся на грудном вскармливании [7].

В целом персонализированный мультиоми-ческий подход (фармакогеномика + фармакоме-таболомика) к применению ЛТД отражает совре-менные тенденции клинической и лабораторной диагностики в неврологии и психиатрии [66, 69]. Риск нейротоксичности у пациентов, которые являются медленными метаболиторами и/или медленными транспортерами (гомозиготны-ми носителями нефункциональных полимор-физмов генов изоферментов глюкуронидации и/или Р-окисления ЛТД (табл. 3) и/или генов, ко-дирующих ключевые белки-транспортеры ЛТД (табл. 4) соответственно) выше по сравнению с нормальными метаболиторами и нормаль-ными транспортерами (гомозиготными носите-лями полнофункциональных полиморфизмов генов, кодирующих ключевые изоферменты и транспортные белки ЛТД соответственно). Однако частота этих фенотипов среди пациен-

тов, принимающих ЛТД, неизвестна, посколь-ку доступных исследований с использованием мультиомиического подхода не найдено.

Оценка метаболизма и эффлюкса ламотриджина в клинической практике

Для оценки риска ЛТД-индуцированных НР наряду с клинической оценкой [70] состояния пациента целесообразно проводить следующие мероприятия: 1) терапевтический лекарствен-ный мониторинг (ТЛМ) ЛТД (кровь, волосы, слюна, грудное молоко) [70]; 2) анализ активных (потен-циально токсичных) метаболитов ЛТД в биообраз-цах (кровь, слюна, волосы) с использованием газожидкостной хроматографии; 3) фармакоге-нетическое тестирование (ФГТ) носительства не-функциональных полиморфизмов генов, коди-рующих ключевые белки-транспортеры и ферменты, участвующие в метаболизме ЛТД [66, 71].

ТЛМ позволяет обеспечить оптималь-ную корректировку дозы ЛТД. Перспективны

для широкого внедрения в клиническую практику малоинвазивные стратегии взятия образцов для ТЛМ (высушенное пятно крови [70] или плазмы [72], слюна или волосы [73, 74]), которые позволяют проводить забор образцов самостоятельно, хранить и транспортировать их при комнатной температуре. В некоторых клинических ситуациях (беременность, период новорожденности, старение, резистентность, токсичность) измерение уровня ЛТД и его активных метаболитов в плазме крови является достоверным и достаточным. В то же время для мониторинга безопасности и ранней диагностики токсичности препарата перспективна их оценка в крови, слюне и волосах методом жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией. Исследование ЛТД в волосах также может быть использовано для оценки истории лекарственной терапии и определения долгосрочного соблюдения пациентом режима лечения. Концентрации ЛТД в слюне и плазме коррелируют (коэффициент корреляции $r = 0,82$, уровень значимости $p < 0,001$); концентрация ЛТД в волосах коррелирует с концентрацией в плазме ($r = 0,53$, $p < 0,001$) и суточной дозой препарата ($r = 0,23$, $p = 0,024$) [74].

Оценить риск повышения уровня ЛТД и его активных метаболитов до токсического позволит проведение предиктивного (пропреактивного) ФГТ для исключения гомозиготного (прежде всего) или гетерозиготного носительства нефункциональных полиморфизмов генов, ответственных за его метаболизм и транспорт [66, 71, 75, 76]. Для медленных и промежуточных метаболитов и/или транспортеров рекомендуется отказ от назначения или снижение дозы ЛТД на 50 и 25% от средней суточной дозы соответственно, а также проведение ТЛМ в динамике 1 раз в 3 и 6 месяцев соответственно. При наличии технической возможности важно исследование уровня активных метаболитов ЛТД в биологических жидкостях (плазма или сыворотка крови, слюна, моча). При потенциально жизнеугрожающих симптомах токсичности рассматривается возможность применения методов экстракорпорального выведения ЛТД (гемодиализа, плазмифльтрации) [77, 78].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ данных фармакогенетических и фармакометаболических исследований метаболизма, транспорта и элиминации ЛТД показал, что основными активными (потенциально токсичными) метаболитами являются ЛТД-N-оксид и ЛТД-N-метил, достижение высоких концентраций которых в крови и головном мозге (мишень действия препарата) может приводить к нейротоксичности. В группу высокого риска входят: новорожденные и дети первого года жизни, беременные женщины, пожилые люди, а также пациенты с неблагоприятным фармакогенетическим профилем (промежуточный метаболитатор и медленный метаболитатор), являющиеся гетерозиготными и гомозиготными носителями нефункциональных полиморфизмов генов, кодирующих ключевые ферменты глюкуронидации (UGT1A4, UGT2B7, UGT1A3) и, в меньшей мере, Р-окисления (CYP2D6, CYP2A6) ЛТД.

Снижение скорости выведения (эффлюкса) ЛТД из головного мозга в кровь у пациентов с неблагоприятным фармакогенетическим профилем промежуточный транспортер и медленный транспортер (гетерозиготные и гомозиготные носители нефункциональных полиморфизмов генов, кодирующих ключевые белки-транспортеры ЛТД: ABCC3, ABCC4, ABCC2, ABCB1, SLC22A1) также вносит существенный вклад в повышение риска развития тяжелых ЛТД-индуцированных нейротоксических НР.

Продemonстрированный подход с использованием фармакогенетических и фармакометаболических данных позволит более точно прогнозировать индивидуальные реакции на ЛТД и снизить риск развития токсических НР при его назначении. Прогресс в области омических технологий и использование искусственного интеллекта может облегчить внедрение мультиомического фенотипирования в реальную клиническую практику с учетом вклада фармакогеномики, фармакометабономики, факторов окружающей среды, коморбидных заболеваний и образа жизни пациента в индивидуализацию психофармакотерапии.

Литература / References

1. Panebianco M, Bresnahan R, Marson AG. Lamotrigine add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;12(12):CD001909. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001909.pub4>
2. Campbell R, Beall J. Pharmacogenomics of lamotrigine: A possible link to serious cutaneous adverse reactions. *Ment Health Clin*. 2015;5(2):78–81. <https://doi.org/10.9740/mhc.2015.03.078>
3. Shilkina OS, Zobova SN, Domoratskaya EA, Dmitrenko DV. Clinical and genetic characteristics of juvenile myoclonic epilepsy. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2021;1(2):95–105. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2021-1-2-95-105>

4. Besag FMC, Vasey MJ, Sharma AN, Lam ICH. Efficacy and safety of lamotrigine in the treatment of bipolar disorder across the lifespan: A systematic review. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2021;11:20451253211045870. <https://doi.org/10.1177/20451253211045870>
5. Hashimoto Y, Kotake K, Watanabe N, et al. Lamotrigine in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;9(9):CD013575. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013575.pub2>
6. Katayama Y, Terao T, Kamei K, et al. Therapeutic window of lamotrigine for mood disorders: A naturalistic retrospective study. *Pharmacopsychiatry*. 2014;47(3):111–4. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1375618>
7. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Егорова АТ. *Эпилепсия и беременность*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. Dmitrenko DV, Shnayder NA, Egorova AT. *Epilepsy and pregnancy*. Moscow: GEOTAR-Media; 2022 (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/9704-6359-8-EPI-2022-1-296>
8. Goo Y, der Nederlanden AM, Bleasel A, et al. Dose monitoring of lamotrigine monotherapy in pregnancy: Are pregnant women with epilepsy currently optimally managed? A systematic review. *Ther Drug Monit*. 2024;46(2):181–94. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000001186>
9. Hope OA, Harris KM. Management of epilepsy during pregnancy and lactation. *BMJ*. 2023;382:e074630. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074630>
10. Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: A mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(10):989–1008. <https://doi.org/10.2165/00003088-200544100-00001>
11. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386(10006):1845–52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00045-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00045-8)
12. Berry-Noronha A, Manoleehakul P, Rottler A, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes associated with antiseizure medications and their indications: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2025;104(3):e210233. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000210233>
13. Qian Y, Wu W, Ke C, et al. Toward precision dosing of lamotrigine during pregnancy: Physiologically based pharmacokinetic modeling and simulation. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2025;14(5):929–40. <https://doi.org/10.1002/psp4.70007>
14. Yan R, Tuo J, Tai Z, et al. Management of anti-seizure medications in lactating women with epilepsy. *Front Neurol*. 2022;13:1005890. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1005890>
15. Hasser C, Ameresekere M, Girgis C, et al. Striking the balance: Bipolar disorder in the perinatal period. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2024;22(1):3–15. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20230020>
16. Nordmo E, Aronsen L, Wasland K, et al. Severe apnea in an infant exposed to lamotrigine in breast milk. *Ann Pharmacother*. 2009;43(11):1893–97. <https://doi.org/10.1345/aph.1M254>
17. Clark CT, Klein AM, Perel JM, et al. Lamotrigine dosing for pregnant patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2013;170(11):1240–7. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13010006>
18. Nucera B, Brigo F, Trinka E, Kalss G. Treatment and care of women with epilepsy before, during, and after pregnancy: A practical guide. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022;15:17562864221101687. <https://doi.org/10.1177/17562864221101687>
19. Arfman IJ, Wammes-van der Heijden EA, Ter Horst PGJ, et al. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in women with epilepsy before, during, and after pregnancy. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(4):427–45. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00845-2>
20. Shawahna R, Zaid L. Concentrations of antiseizure medications in breast milk of lactating women with epilepsy: A systematic review with qualitative synthesis. *Seizure*. 2022;98:57–70. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.03.017>
21. Babu M, Snyder M. Multi-omics profiling for health. *Mol Cell Proteomics*. 2023;22(6):100561. <https://doi.org/10.1016/j.mcpro.2023.100561>
22. Zhou Y, Wang X, Li H, et al. Polymorphisms of ABCG2, ABCB1 and HNF4a are associated with lamotrigine trough concentrations in epilepsy patients. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2015;30(4):282–7. <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2015.05.002>
23. Römermann K, Helmer R, Löscher W. The antiepileptic drug lamotrigine is a substrate of mouse and human breast cancer resistance protein (ABCG2). *Neuropharmacology*. 2015;93:7–14. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.01.015>
24. Ажигова АМ, Брутян АГ, Власов ПН. Фармакогеномика ламотриджина (обзор литературы). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021;15(2):59–72. Azhigova AM, Broutian AG, Vlasov PN. The pharmacogenomics of lamotrigine (a literature review). *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2021;15(2):59–72 (In Russ.). <https://doi.org/10.25692/ACEN.2021.2.8>
25. Zelcer N, van de Wetering K, de Waart R, et al. Mice lacking Mrp3 (Abcc3) have normal bile salt transport, but altered hepatic transport of endogenous glucuronides. *J Hepatol*. 2006;44(4):768–75. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.07.022>
26. Dickens D, Owen A, Alfirevic A, et al. Lamotrigine is a substrate for OCT1 in brain endothelial cells. *Biochem Pharmacol*. 2012;83(6):805–14. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.12.032>
27. Vázquez M, Fagioli P. The role of efflux transporters and metabolizing enzymes in brain and peripheral organs to explain drug-resistant epilepsy. *Epilepsia Open*. 2022;1(1):S47–S58. <https://doi.org/10.1002/epi4.12542>
28. Mitra-Ghosh T, Callisto SP, Lamba JK, et al. PharmGKB summary: Lamotrigine pathway, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2020;30(4):81–90. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000397>
29. Ademuwagun IA, Rotimi SO, Syrb S, et al. Voltage gated sodium channel genes in epilepsy: Mutations, functional studies, and treatment dimensions. *Front Neurol*. 2021;12:600050. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.600050>
30. Pejmanovic-Skobic N, Markovic I, Bozina N, Basic S. Lack of association of SCN2A rs17183814 polymorphism with the efficacy of lamotrigine monotherapy in patients with focal epilepsy from Herzegovina area, Bosnia and Herzegovina. *Epilepsy Res*. 2019;158:106221. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.106221>
31. Glauser TA, Holland K, O'Brien VP, et al. Pharmacogenetics of antiepileptic drug efficacy in childhood absence epilepsy. *Ann Neurol*. 2017;81(3):444–53. <https://doi.org/10.1002/ana.24886>
32. Robakis TK, Holtzman J, Stemmler PG, et al. Lamotrigine and GABA_A receptor modulators interact with menstrual cycle phase and oral contraceptives to regulate mood in women with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2015;175:108–15. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.040>
33. Costa B, Vale N. Understanding lamotrigine's role in the CNS and possible future evolution. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6050. <https://doi.org/10.3390/ijms24076050>
34. Paraskevas GP, Triantafyllou NI, Kapaki E, et al. Add-on lamotrigine treatment and plasma glutamate levels in epilepsy: Relation to treatment response. *Epilepsy Res*. 2006;70(2–3):184–9. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2006.05.004>
35. Zhao T, Zhang HL, Feng J, et al. Impact of UGT1A4 and UGT2B7 polymorphisms on lamotrigine plasma concentration in patients with bipolar disorder. *Pharmacogenet Genomics*. 2024;34(8):261–7. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000543>
36. Petrenaite V, Öhman I, Jantzen FPT, Ekström L. Effect of UGT1A4, UGT2B7, UGT2B15, UGT2B17 and ABC1B polymorphisms on lamotrigine metabolism in Danish patients. *Epilepsy Res*. 2022;182:106897. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2022.106897>
37. Kim SC, Kim MG. Meta-analysis of the Influence of UGT genetic polymorphisms on lamotrigine concentration. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;124(2):163–9. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13120>
38. Liu L, Zhao L, Wang Q, et al. Influence of valproic acid concentration and polymorphism of UGT1A4*3, UGT2B7 –161C>T and UGT2B7*2 on serum concentration of lamotrigine in Chinese epileptic children. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(11):1341–7. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1925-9>
39. Wang Q, Zhao L, Liang M, et al. Effects of UGT2B7 genetic polymorphisms on serum concentrations of valproic acid in Chinese children with epilepsy comorbid with lamotrigine. *Ther Drug Monit*. 2016;38(3):343–9. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000271>

40. Edavana VK, Dhakal IB, Williams S, et al. Potential role of UGT1A4 promoter SNPs in anastrozole pharmacogenomics. *Drug Metab Dispos.* 2013;41(4):870–7. <https://doi.org/10.1124/dmd.112.048157>
41. Reimers A, Sijrsen W, Helde G, Brodtkorb E. Frequencies of UGT1A4*2 (P24T) and *3 (L48V) and their effects on serum concentrations of lamotrigine. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2016;41(2):149–55. <https://doi.org/10.1007/s13318-014-0247-0>
42. Petrenaite V, Ohman I, Ekström L, et al. UGT polymorphisms and lamotrigine clearance during pregnancy. *Epilepsy Res.* 2018;140:199–208. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.01.011>
43. Wang Z, Wong T, Hashizume T, et al. Human UGT1A4 and UGT1A3 conjugate 25-hydroxyvitamin D3: metabolite structure, kinetics, inducibility, and interindividual variability. *Endocrinology.* 2014;155(6):2052–63. <https://doi.org/10.1210/en.2013-2013>
44. Mimura Y, Maruo Y, Ohta Y, et al. Effect of common exon variant (p.P364L) on drug glucuronidation by the human UDP-glucuronosyltransferase 1 family. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2011;109(6):486–93. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00754.x>
45. Blanca Sánchez M, Herranz JL, Leno C, et al. UGT2B7 –161C>T polymorphism is associated with lamotrigine concentration-to-dose ratio in a multivariate study. *Ther Drug Monit.* 2010;32(2):177–84. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e3181ceec6>
46. Singkham N, Towanabut S, Lertkachatan S, Panyawudho B. Influence of the UGT2B7 –161C>T polymorphism on the population pharmacokinetics of lamotrigine in Thai patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(6):1285–91. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1449-5>
47. Miloshevska D, Lorber B, Vovk T, et al. Pharmacokinetics of lamotrigine and its metabolite N-2-glucuronide: Influence of polymorphism of UDP-glucuronosyltransferases and drug transporters. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(2):399–411. <https://doi.org/10.1111/bcp.12984>
48. Provenzano A, Labbozzetta M, Notarbartolo M, et al. Rash and multiorgan dysfunction following lamotrigine: could genetic be involved? *Int J Clin Pharm.* 2015;37(5):682–6. <https://doi.org/10.1007/s11096-015-0158-4>
49. Rowland A, Elliot DJ, Williams JA, et al. In vitro characterization of lamotrigine N2-glucuronidation and the lamotrigine-valproic acid interaction. *Drug Metab Dispos.* 2006;34(6):1055–62. <https://doi.org/10.1124/dmd.106.009340>
50. Lu W, Uetrecht JP. Possible bioactivation pathways of lamotrigine. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(7):1050–6. <https://doi.org/10.1124/dmd.107.015271>
51. Chen H, Grover S, Yu L, et al. Bioactivation of lamotrigine *in vivo* in rat and *in vitro* in human liver microsomes, hepatocytes, and epidermal keratinocytes: characterization of thioether conjugates by liquid chromatography/mass spectrometry and high field nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chem Res Toxicol.* 2010;23(1):159–70. <https://doi.org/10.1021/tx9003243>
52. Nasyrova RF, Shnayder NA, Osipova SM, et al. Genetic predictors of antipsychotic efflux impairment via blood-brain barrier: Role of transport proteins. *Genes (Basel).* 2023;14(5):1085. <https://doi.org/10.3390/genes14051085>
53. Klarica Domjanović I, Lovrić M, Trkulja V, et al. Interaction between ABCG2 421C>A polymorphism and valproate in their effects on steady-state disposition of lamotrigine in adults with epilepsy. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(9):2106–19. <https://doi.org/10.1111/bcp.13646>
54. Shen CH, Zhang YX, Lu RY, et al. Specific OCT1 and ABCG2 polymorphisms are associated with lamotrigine concentrations in Chinese patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2016;127:186–90. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.09.004>
55. Qu J, Zhou BT, Yin JY, et al. ABCG2 polymorphisms and haplotype are associated with drug resistance in Chinese epileptic patients. *CNS Neurosci Ther.* 2012;18(8):647–51. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2012.00336.x>
56. Sasaki T, Hirota T, Ryokai Y, et al. Systematic screening of human ABCG3 polymorphisms and their effects on MRP3 expression and function. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2011;26(4):374–86. <https://doi.org/10.2133/dmpk.dmpk-10-rg-103>
57. Nies AT, Jedlitschky G, König J, et al. Expression and immunolocalization of the multidrug resistance proteins, MRP1-MRP6 (ABCC1-ABCC6), in human brain. *Neuroscience.* 2004;129(2):349–60. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.07.051>
58. Rius M, Nies AT, Hummel-Eisenbeiss J, et al. Cotransport of reduced glutathione with bile salts by MRP4 (ABCC4) localized to the basolateral hepatocyte membrane. *Hepatology.* 2003;38(2):374–84. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50331>
59. Berthier J, Arnion H, Saint-Marcoux F, Picard N. Multidrug resistance-associated protein 4 in pharmacology: Overview of its contribution to pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics. *Life Sci.* 2019;231:116540. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.06.015>
60. Баженова АЯ, Миронов КО, Кравченко АВ, Акимкин ВГ. Фармакогенетические эффекты однонуклеотидных полиморфизмов, влияющих на метаболизм антиретровирусных препаратов. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2022;14(3):65–76. Bazhenova A, Mironov K, Kravchenko A, Akimkin V. Pharmacogenetic effects of single nucleotide polymorphisms commonly associated with antiretroviral therapy metabolism. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders.* 2022;14(3):65–76 (In Russ.). <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-3-65-76>
61. Pucci V, Bugamelli F, Baccini C, Raggi MA. Analysis of lamotrigine and its metabolites in human plasma and urine by micellar electrokinetic capillary chromatography. *Electrophoresis.* 2005;26(4–5):935–42. <https://doi.org/10.1002/elps.200410208>
62. Wood KE, Palmer KL, Krasowski MD. Correlation of elevated lamotrigine and levetiracetam serum/plasma levels with toxicity: A long-term retrospective review at an academic medical center. *Toxicol Rep.* 2021;8:1592–8. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.08.005>
63. Close BR, Banks CJ. Seizures secondary to lamotrigine toxicity in a two-year-old. *Ann Pharmacother.* 2010;44(6):1112–5. <https://doi.org/10.1345/aph.1M617>
64. Moore PW, Donovan JW, Burkhart KK, Haggerty D. A case series of patients with lamotrigine toxicity at one center from 2003 to 2012. *Clin Toxicol (Phila).* 2013;51(7):545–9. <https://doi.org/10.3109/15563650.2013.818685>
65. Chiew AL, Isbister GK, Nguyen K, et al. Clinical effects of acute lamotrigine overdose (ATOM-10). *Clin Toxicol (Phila).* 2025;63(5):310–6. <https://doi.org/10.1080/15563650.2025.2471906>
66. Насырова РФ, Незнанов НГ, ред. Клиническая психофармакогенетика. СПб: ДЕАН; 2019. Nasyrova RF, Neznanov NG, eds. *Clinical psychopharmacogenetics*. St. Petersburg: DEAN; 2019 (In Russ.). EDN: [QCOSIL](https://qcosil.ru)
67. Alyahya B, Friesen M, Nauche B, Laliberté M. Acute lamotrigine overdose: a systematic review of published adult and pediatric cases. *Clin Toxicol (Phila).* 2018;56(2):81–9. <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1370096>
68. Chou M, Lai L, Neveu M, Ritchie A. Toxic optic neuropathy associated with lamotrigine and levetiracetam dual therapy. *BMJ Case Rep.* 2024;17(3):e256961. <https://doi.org/10.1136/bcr-2023-256961>
69. Шнайдер НА, Гречкина ВВ, Архипов ВВ, Насырова РФ. Фармакогенетически-информированная фармакометабономика как инновационный подход к оценке безопасности и риска фармакотерапии препаратами вальпроевой кислоты. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2023;11(4):450–62. Shnayder NA, Grechkina VV, Arkhipov VV, Nasyrova RF. Pharmacogenetics-informed pharmacometabolomics as an innovative approach to assessing the safety and risk of pharmacotherapy with valproic acid. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2023;11(4):450–62 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-386>
70. Min KL, Ryu JY, Chang MJ. Development and clinical applications of the dried blood spot method for therapeutic drug monitoring of anti-epileptic drugs. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019;125(3):215–36. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13269>
71. Milosavljevic F, Manojlovic M, Matkovic L, et al. Pharmacogenetic variants and plasma concentrations of antiseizure drugs: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2024;7(8):e2425593. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.25593>
72. Cao H, Jiang Y, Sun Q, et al. Simultaneous monitoring of seven antiepileptic drugs by dried blood spot and dried plasma spot sampling: method validation and clinical application of a LC-MS/MS-based technique. *J Pharm Biomed Anal.* 2024;243:116099. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2024.116099>

73. Pelcová M, Ďurčová V, Šmak P, et al. Non-invasive therapeutic drug monitoring: LC-MS validation for lamotrigine quantification in dried blood spot and oral fluid/saliva. *J Pharm Biomed Anal.* 2025;262:116877. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2025.116877>
74. Kuczynska J, Karas-Ruszczak K, Zakrzewska A, et al. Comparison of plasma, saliva, and hair lamotrigine concentrations. *Clin Biochem.* 2019;74:24–30. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.09.009>
75. Шнайдер НА, Гречкина ВВ, Архипов ВВ, Насырова РФ. Роль фармакогенетического тестирования в оценке риска и безопасности применения вальпроатов: этнический аспект (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2024;12(2):14–36. Shnayder NA, Grechkina VV, Arkhipov VV, Nasyrova RF. The role of pharmacogenetic testing in assessing the risk and safety of valproate use: An ethnic aspect (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2024;12(2):14–36 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-14-36>
76. Amaro-Álvarez L, Cordero-Ramos J, Calleja-Hernández MÁ. Exploring the impact of pharmacogenetics on personalized medicine: A systematic review. *Farm Hosp.* 2024;48(6):299–309. <https://doi.org/10.1016/j.farma.2023.12.004>
77. Gosselin S, Ghannoum M, Hoffman RS. Hemodialysis for lamotrigine poisoning. *Am J Emerg Med.* 2020;38(2):403–4. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.158385>
78. Agrawal A, Nogar JN, Koenig S. Management of lamotrigine overdose using hemodialysis. *Am J Emerg Med.* 2019;37(8):1603.e1–1603.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.05.026>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Н.А. Шнайдер* — написание текста рукописи, доработка по результатам рецензирования; *В.В. Бадер* — работа с базами данных, написание текста рукописи, подготовка графических материалов; *Р.Ф. Насырова* — общая концепция, руководство проектом, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *М.Я. Киссин* — дизайн исследования, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Natalia A. Shnayder* drafted the manuscript and revised it based on the peer-review results. *Violetta V. Bader* worked with databases, drafted the manuscript, and prepared illustrations. *Regina F. Nasyrova* developed the general study concept, managed the project, and approved the final version for publication. *Mikhail Ya. Kissin* designed the study and edited the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шнайдер Наталья Алексеевна, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

Бадер Виолетта Владимировна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8279-4198>

Насырова Регина Фаритовна, д-р мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Киссин Михаил Яковлевич, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4186-5911>

Поступила 07.04.2025

После доработки 26.06.2025

Принята к публикации 11.09.2025

Online first 17.09.2025

Natalia A. Shnayder, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

Violetta V. Bader

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8279-4198>

Regina F. Nasyrova, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Mikhail Ya. Kissin, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4186-5911>

Received 7 April 2025

Revised 26 June 2025

Accepted 11 September 2025

Online first 17 September 2025