© Коллектив авторов, 2021

Фармакогеномика ламотриджина (обзор литературы)

А.М. Ажигова[1], А.Г. Брутян[2], П.Н. Власов[1]

[1]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», Москва, Россия;
[2]ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Целью фармакогеномики является оптимизация лекарственной терапии с учётом генетических вариаций в составе генов человека, продукты которых влияют на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных препаратов. Среди заболеваний неврологического профиля подбор эффективного препарата особенно важен в лечении эпилепсии, т.к. повторяющиеся эпилептические приступы чреваты формированием устойчивой эпилептической системы и травматизацией пациента.
Ламотриджин является противоэпилептическим препаратом нового поколения широкого спектра действия, рекомендуется в качестве препарата выбора в терапии фокальных и генерализованных эпилепсий. При генотипировании однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с понижением или повышением концентрации ламотриджина в крови, представляется возможным прогнозирование дозы препарата, обеспечивающей терапевтическую концентрацию препарата в крови. Подбор адекватной индивидуальной дозы препарата позволит избежать развития дозозависимых побочных явлений, возникающих при превышении концентрации препарата в крови, а также отмены препарата ввиду отсутствия ожидаемого эффекта при его недостаточной концентрации в крови.
В настоящем обзоре приведены результаты исследований полиморфизмов генов, напрямую или опосредованно изменяющих концентрацию ламотриджина в крови. Среди них гены, кодирующие ферменты семейства UGT, ответственные за конъюгацию и выведение ламотриджина из организма; гены, кодирующие транспортные белки (P-гликопротеин, органический катионный транспортёр, белок множественной лекарственной резистентности и белок резистентности рака молочной железы); гены, кодирующие факторы транскрипции HNF4α и Pregnane-X-Receptor, регулирующие экспрессию ряда транспортных белков и ферментов печени. Приведённые данные демонстрируют взаимосвязь между носительством полиморфизмов указанных генов и изменением концентрации ламотриджина.

Ключевые слова: *эпилепсия; фармакогеномика; антиэпилептические препараты; ламотриджин; однонуклеотидные полиморфизмы*

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии».
E-mail: asyaismyname@mail.ru. Ажигова А.М.

Для цитирования: Ажигова А.М., Брутян А.Г., Власов П.Н. Фармакогеномика ламотриджина (обзор литературы). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2021; 15(2): 59–72.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.8

Поступила 19.03.2020 / Принята в печать 19.01.2021

The pharmacogenomics of lamotrigine (a literature review)

Asya M. Azhigova[1], Amayak G. Broutian[2], Pavel N. Vlasov[1]

[1]Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;
[2]Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Pharmacogenomics aims to optimize drug therapy with respect to genetic variations in various human genes, whose products affect drug pharmacokinetics and pharmacodynamics. Among neurological diseases, selecting effective drug therapy is especially important in epilepsy since recurrent epileptic seizures can lead to persistent epileptic brain activity and patient traumatization.
Lamotrigine is a new generation broad-spectrum antiepileptic drug and is recommended as the drug of choice in focal and generalized epilepsy. By genotyping single-nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with decreased or increased lamotrigine blood concentration, predicting the drug dose that will achieve the therapeutic serum concentration is possible. Selecting an appropriate individual drug dose avoids the development of dose-dependent side effects, which occur when the serum drug concentration is exceeded and drug discontinuation due to a lack of the expected effect because of insufficient blood levels.
This review presents the results of studies of the polymorphism in genes that directly or indirectly alter lamotrigine serum levels. These include genes that encode the UGT enzymes, responsible for the conjugation and elimination of lamotrigine from the body; genes that encode transport proteins (P-glycoprotein, organic cation transporter, multidrug resistance protein, and breast cancer resistance protein); genes that encode the transcription factors HNF4α and pregnane X receptor, which regulate the expression of several liver transport proteins and enzymes. The reviewed data demonstrate the relationship between polymorphisms in these genes and changes in lamotrigine concentration.

Keywords: *epilepsy; pharmacogenomics; antiepileptic drugs; lamotrigine; single-nucleotide polymorphism*

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.
For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology.
E-mail: asyaismyname@mail.ru. Azhigova A.M.

For citation: Azhigova A.M., Broutian A.G., Vlasov P.N. [The pharmacogenomics of lamotrigine (a literature review)]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2021; 15(2): 59–72. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.8

Received 19.03.2020 / Accepted 19.01.2021

Введение

Фармакогеномика — это научное направление, целью которого является установление взаимосвязи между показателями эффективности и переносимости лекарственной терапии и наличием генетических вариаций в составе генома отдельно взятого индивидуума. Разрабатываемые фармакогенетические методы нацелены на оптимизацию лекарственной терапии и формирование персонализированного подхода в медицине.

Первое употребление термина «фармакогенетика» датируется 1959 г. Применивший его ученый-генетик Ф. Фогель предполагал развитие в будущем «учения о генетически детерминированных различиях, выявляемых по эффектам лекарств» [1]. Уже в 1960-е гг. были выполнены первые фармакогенетические исследования. По мере развития методов молекулярно-генетической диагностики число экспериментальных работ в области фармакогенетики увеличивалось [2, 3]. Снижение стоимости полногеномного анализа в связи с завершением проекта «Геном человека»[1] открыло возможность изучения целого генома человека, а не отдельных генов, что было подчеркнуто в изменившемся названии направления — «фармакогеномика».

Предметом фармакогенетических исследований являются полиморфизмы генов — немутагенные вариации нуклеотидной последовательности генов в составе генома данного биологического вида. Однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphism, SNP) представлены заменами одного нуклеотида на другой.

В фокусе фармакогенетических исследований находятся полиморфизмы генов, продукты экспрессии которых участвуют в абсорбции, распределении, метаболизме и выведении лекарственного средства (ЛС), а также полиморфизмы генов, кодирующих молекулярные мишени ЛС и компоненты иммунной системы. Таким образом, изучается влияние полиморфизмов на процессы фармакокинетики, фармакодинамики, развитие реакций гиперчувствительности и формирование фармакорезистентности к ЛС.

Существует несколько основных вариантов обозначения SNP. К примеру, SNP гена *UGT1A4* можно встретить в следующих вариантах написания: 70 C>T (C70T) или P24T. Первый вариант несёт информацию о характере нуклеотидной замены (цитозина на тиамин) в позиции 70 ДНК-последовательности гена, второй — указывает на замену аминокислоты пролина на треонин в 24-м кодоне. Ещё один вариант обозначения SNP основан на разработанной национальным центром биотехнологической информации США базе данных «Reference SNP cluster ID», где каждый полиморфизм имеет свой числовой идентификатор, указываемый после префикса «rs». Согласно данному идентификатору SNP *UGT1A4* 70 C>T будет обозначен как rs6755571. Названия полиморфизмов генов, обсуждаемых далее в настоящем обзоре, и их часто употребляемые синонимы приведены в табл. 1.

Среди заболеваний неврологического спектра прогнозирование диапазона эффективной и безопасной дозы препарата до его назначения особенно важно в лечении эпилепсии, т.к. известно, что эффективность каждого последующего противоэпилептического препарата (ПЭП), вводимого в схему лечения, резко снижается по сравнению с ранее применявшимися ПЭП [4]. Кроме того, подбор эффективного препарата, его замена, следующее за ним титрование доз занимают дополнительное время и производятся на фоне повторяющихся приступов, чреватых травмированием пациента и формированием устойчивой эпилептической системы. Таким образом, эффективность терапии больных эпилепсией напрямую зависит от скорости подбора адекватной (сочетание эффективности/переносимости) дозы ПЭП, обеспечивающей терапевтические значения концентрации для конкретного пациента.

В настоящем обзоре будет кратко представлена информация по полиморфизмам, роль которых обсуждается в изменении фармакокинетики препарата ламотриджина (ЛТД) в связи с его широким спектром действия, частым применением в лечении эпилепсии и хорошей переносимостью при условии поддержания его терапевтической концентрации в крови.

Ламотриджин

ЛТД — ПЭП нового поколения, применяемый в настоящее время в качестве монотерапии и комбинированной терапии фокальных и генерализованных приступов у взрослых и детей старше 12 лет, а также у детей старше 2 лет в качестве вспомогательной терапии при рефрактерном течении фокальной эпилепсии и синдрома Леннокса–Гасто.

Противоэпилептический эффект ЛТД обусловлен воздействием на пресинаптические потенциалзависимые натриевые каналы и подавлением патологического высвобождения глутаминовой кислоты. Он также обладает нормотимическим эффектом, что обусловливает его применение в лечении психиатрических нарушений, в частности, биполярного расстройства.

При поступлении в организм ЛТД быстро и практически полностью (98%) абсорбируется, достигая пика концентрации через 2,8 ± 1,3 ч после приёма. Циркулируя в крови, он связывается с белками плазмы на 40–60%.

[1] National Human Genome Research Institute. The cost of sequencing a human genome. www.genome.gov/27565109/ the-cost-of-sequencing-a-human-genome

Таблица 1. Полиморфизмы генов, обсуждаемых в настоящем обзоре, и их часто употребляемые синонимы

Table 1. Polymorphism of the genes discussed in this review, and their frequently used synonyms

Ген Gene	**Продукт экспрессии гена** Gene expression product	**ID полиморфизмов в базе данных Reference SNP cluster ID** ID of polymorphisms in the Reference SNP cluster ID database	**Синонимы полиморфизмов** Synonyms for polymorphisms
UGT1A4	*UGT1A4* — член А4 семейства 1 уридин-5-дифосфат глюкуронилтрансфераз *UGT1A4* — UDP glucuronosyltransferase family 1 member A4	rs2011425	142T > G
		rs6755571	70C > A
		rs61764026	30G > A
			127A/-
UGT2B7	*UGT1A4* — член В7 семейства 2 уридин-5-дифосфат глюкуронилтрансфераз *UGT1A4* — UDP glucuronosyltransferase family 2 member B7	rs4356975	256-430C > T
		rs7668258	161C > T
		rs7662029	372A > G
		rs7438135	900G > A
		rs62298861	
ABCB1	*ABCB1* — член 1 подсемейства В АТР-связывающей кассеты, или P-гликопротеин, или MDR1 — белок множественной лекарственной устойчивости 1 *ABCB1* — ATP binding cassette subfamily B member 1, or P-glycoprotein, or MDR1 — multiple drug resistance protein 1	rs1128503	1236 C > T
		rs2032582	2677 G > T/A
		rs1045642	3435 C > T
ABCG2	*ABCG2* — член 2 подсемейства G АТР-связывающей кассеты или BCRP — белок резистентности рака молочной железы *ABCG2* — ATP binding cassette subfamily G member 2 or BCRP — breast cancer resistance protein	rs2231137	34G > A
		rs2231142	421C > A
		rs3114020	
		rs2622628	
ABCC2	*ABCC2* — член 2 подсемейства С АТР-связывающей кассеты или MRP2 — белок множественной лекарственной резистентности *ABCC2* — ATP binding cassette subfamily C member 2 or MRP2 — multidrug resistance protein 2	rs2273697	1249G > A
SLC22A1/OCT1	*SLC22A1* — член 1 семейства 22 транспортёров растворённых веществ или OCT1 — органический катионный транспортёр *SLC22A1* — solute carrier family 22, member 1 or OCT1 — organic cation transporter 1	rs628031	1222G > A
		rs2282143	1022C > T
		rs3798173	
		rs628031	
		rs456598	
		rs806383	
		rs2461817	
		rs3814055	
HNF4a	*NR2A1* — член 1 группы А подсемейства 2 ядерных рецепторов или HNF4? — ядерный фактор гепатоцитов 4-α *NR2A1* — nuclear receptor subfamily 2 group A member 1 or HNF4? — hepatic nuclear factor	rs2071197	
		rs3212183	
NR1I2	*NR1I2* — член 2 подсемейства 1 группы I ядерных рецепторов или PXR — фактор транскрипции прегнан-Х-рецептор *NR1I2* — nuclear receptor subfamily subfamily 1 group I member 2 or PXR — pregnane-X-receptor	rs3814055	
		rs2461817	

В гепатоцитах ЛТД проходит процесс конъюгации с глюкуроновой кислотой, обеспечиваемый ферментами группы УДФ-глюкуронозилтрансфераз — *UGT1A4* и, в меньшей степени, *UGT2B7*. Глюкуронирование является основным способом элиминации ЛТД из организма. Так, 97% поступающего в организм ЛТД обнаруживается в моче в виде глюкуронидов (основной продукт реакции — N2-глюкуронид) и лишь незначительная его часть выводится из организма в неизменном виде [5, 6].

ЛТД обладает хорошей переносимостью. Среди побочных эффектов чаще всего встречаются головокружение (3,5%), атаксия (2,3%) диплопия (3,0%), реже возникают головная боль (1,4%), тошнота (1,3%), сонливость (1,0%), бессонница (0,6%), рвота (0,7%), диарея (0,3%), диспепсия (0,4%), нарушение координации движений (0,6%) и сыпь (0,7%) [7]. Кожная сыпь на фоне терапии нередко является предвестником развития грозного осложнения — синдрома Стивенса–Джонсона или синдрома Лайелла. Возникно-

вение экзантемы является показанием для немедленной отмены препарата.

Риск возникновения побочных эффектов достоверно возрастает при превышении терапевтической концентрации ЛТД [8], которая варьирует в пределах 4–10 мкг/мл. Напротив, если концентрация препарата в крови превышает терапевтические значения, при отсутствии клинической эффективности и особенно при явлениях непереносимости, ЛТД будет отменен.

Концентрация ЛТД в крови может отклоняться от референсных значений при воздействии ряда факторов. К ним относятся вредные привычки (курение, употребление алкоголя), изменённое функциональное состояние печени и почек, беременность, пожилой или детский возраст, а также сопутствующий прием ПЭП или других ЛС. Снижение концентрации ЛТД отмечено при его совместном применении с карбамазепином, фенитоином и комбинированными оральными контрацептивами в связи с их индуцирующим эффектом в отношении ферментов группы УДФ-глюкуронилтрансфераз и следующим из этого ускорением процессов глюкуронирования и выведения препарата из организма. Препараты вальпроевой кислоты, напротив, ингибируют ферменты группы УДФ-глюкуронилтрансфераз и, кроме того, вытесняют ЛТД из его связи с белками плазмы, способствуя повышению его уровня в крови.

Однако перечисленные факторы объясняют отклонения концентрации ЛТД от диапазона терапевтических значений лишь в части случаев. У ряда пациентов недостаточная или, напротив, повышенная концентрация препарата в отсутствие влияния вышеперечисленных факторов (или при коррекции дозы с учётом их воздействия) регистрируется лишь после начала приема ЛТД при проведении терапевтического лекарственного мониторинга ввиду неэффективности препарата или возникновения дозозависимых побочных эффектов. Причиной подобных отклонений концентрации может быть носительство полиморфизмов генов, продукты экспрессии которых регулируют процессы фармакокинетики ЛТД. Среди них рассматриваются гены, кодирующие ферменты метаболизма ЛТД, белки-транспортёры ЛС, а также гены, кодирующие некоторые транскрипционные факторы. Ниже приводятся данные исследований, целью которых являлось определение влияния SNP данных генов на изменения фармакокинетических показателей ЛТД.

SNP в генах, кодирующих ферменты метаболизма

UGT1A4 и *UGT2B7* — основные ферменты, осуществляющие глюкуронирование ЛТД. При усилении их активности метаболизм ЛТД ускоряется, и концентрация препарата в крови снижается, и наоборот, при снижении активности ферментов уровень ЛТД в крови возрастает. Наиболее частыми объектами фармакогенетических исследований ЛТД являются полиморфизмы *UGT1A4* 70 C>A, *UGT1A4* 142 T>G, *UGT2B7* 161 C>T и *UGT2B7* 372 A>G. Предполагается, что носительство некоторых из них приводит к уменьшению активности гена и повышению концентрации ЛТД (*UGTA4* 127delA, *UGT2B7* -161C>T, *UGT1A4* 70 C>A), тогда как другие (*UGT1A4* 142T>G, *UGT2B7* -372 A>G) усиливают функцию гена, что ведёт к снижению концентрации ЛТД.

Так, продемонстрировано повышение концентрации ЛТД при носительстве полиморфизма *UGT2B7* 161C>T [9, 10]. В работе M.B. Sanchez и соавт. также была выявлена значительная ассоциация между соотношением концентрации ЛТД к принимаемой дозе препарата с учётом возраста пациента и принимаемых ЛС при наличии полиморфизма *UGT2B7* 161C>T [11]. Данный полиморфизм был также выделен в качестве прогностически значимого фактора в определении возможного токсического эффекта при его рассмотрении наряду с *UGT1A4* 142 T>G с учётом массы тела, суточной дозы препарата, концентрации вальпроевой кислоты и сопутствующего приёма фенитоина, фенобарбитала и карбамазепина [12].

UGT1A4 142 T>G продемонстрировал самостоятельную связь со снижением концентрации ЛТД [13, 14], однако противоположный эффект наблюдался в экспериментальной работе, выполненной в условиях *in vitro* [15], что может быть связано с исключением влияния ряда генетических и эпигенетических факторов, имеющих место *in vivo*.

В исследовании A. Reimers и соавт. в присутствии полиморфизма *UGT1A4* 70 C>A концентрация ЛТД повышалась, как и в работе J. Zhou и соавт. при сопутствующем носительстве полиморфизма *UGT1A4* 142 T>G [14, 16].

Концентрация ЛТД падала при носительстве SNP *UGT2B7* 372 A>G [11,12]. Обладатели SNP *UGT1A4* -127A/–, напротив, имели повышенные концентрации ЛТД и, кроме того, побочный эффект в виде быстрого развития кожной сыпи, в связи с чем препарат был незамедлительно отменён [16].

SNP генов семейства UGT были также изучены при анализе клинического случая развития экзантемы, комы и полиорганной недостаточности с последующим летальным исходом на фоне приёма ЛТД [17]. Первым проявлением токсического эффекта ЛТД явилась экзантема, возникшая спустя неделю приема ЛТД в дозе 100 мг/сут. При госпитализации пациентки было проведено генотипирование на выявление полиморфизмов в генах *UGT1A4* и *ABCB1* (*ABCB1* кодирует транспортный белок P-гликопротеин) и обнаружено гетерозиготное носительство полиморфизмов *UGT2B7* 372AG, *ABCB1* -2677GT и *ABCB1* -1236CT. При последнем прижизненном измерении (спустя 110 ч с последнего приёма препарата) концентрация ЛТД в крови оказалась ниже как токсических, так и терапевтических значений (1 мг/л). Таким образом, представленные данные указывают на возможную роль обнаруженных полиморфизмов в развитии описанных нарушений, однако авторы не исключают превышение концентрации препарата на момент развития нарушений вследствие его приёма в повышенной дозе [17].

В части исследований связи носительства SNP в генах UGT с изменением концентрации ЛТД установить не удалось [18–20]. Поиск причин подобных расхождений представленных результатов представляется особенно важным в связи с возможностью оптимизации дальнейших фармакогенетических исследований при учёте ограничений, возникших в предыдущих исследованиях. Возможные объяснения суммированы в главе «Обсуждение», а также приведены в отдельности для каждого исследования, обсуждаемого в данном обзоре, в табл. 2.

Таблица 2. Исследования роли полиморфизмов генов в нарушении фармакокинетики ЛТД

Table 2. Studies into the role of gene polymorphism in disturbances in lamotrigine pharmacokinetics

Авторы, страна исследования, возраст и количество участников Authors, study country, age, and number of participants	**Фармакокинетическая результирующая** Pharmacokinetic result	**Критерии включения в исследование** Study inclusion criteria	**Критерии исключения из исследования** Study exclusion criteria	**Ограничения метода и прочие комментарии** Method limitations and other comments
Chang Y. *et al.*, 2014 [16] Китай 106 участников (40 мужчин, 66 женщин), средний возраст 44,55 ± 11,79 года China 106 participants (40 men, 66 women), mean age 44.55 ± 11.79 years	Повышение концентрации ЛТД у носителей *UGT1A4* 127delA. Носители дикого аллеля *UGT1A4* 142TT имели более высокие концентрации ЛТД по сравнению с носителями полиморфизма *UGT1A4* 142 T>G Increased lamotrigine concentration in *UGT1A4* 127delA carriers. Carriers of the wild-type allele *UGT1A4* 142TT had higher lamotrigine concentrations compared to carriers of the *UGT1A4* 142 T>G polymorphism	• Возраст испытуемых >14 лет; • установленный диагноз парциальной эпилепсии; • лечение ЛТД на протяжении >1 мес; • высокая приверженность к лечению испытуемых; • частота приступов >1 в мес на протяжении 3 мес до начала приёма ЛТД; • отсутствие приёма препаратов-индукторов/ингибиторов ферментов печени; • нормальные показатели функций печени и почек • Subjects aged >14 years; • established diagnosis of focal epilepsy; • treatment with lamotrigine for >1 month; • high treatment adherence of subjects; • seizure frequency >1 per month for 3 months before the start of treatment with lamotrigine; • no liver enzyme inducers/inhibitors used; • normal liver and kidney function results	• Лейкопения <4,0 × 10^9/л; • креатинемия >177 моль/л; • повышение уровней аланин- и аспартатаминотрансферазы более чем в 3 раза; • беременность и кормление грудью; • аллергические реакции при приёме ЛТД; • психиатрические расстройства; • прогрессирующие заболевания нервной системы • Leukopenia <4.0 × 10^9/liter; • creatinaemia >177 mol/liter; • more than a threefold increase in the levels of alanine and aspartate aminotransferase; • pregnancy and breastfeeding; • allergic reactions to lamotrigine; • psychiatric disorders; • progressive neurological diseases	При генотипировании полиморфизм SNP *UGT1A4* 127A/del был обнаружен всего у 2 участников, у которых также выявлен полиморфизм *UGT1A4* 142 T>G During genotyping, the *UGT1A4* 127A/del SNP was detected in only 2 participants, who also had the *UGT1A4* 142 T>G polymorphism
Wang Z. et al., 2019 [19] Китай 89 участников (42 мужчин, 47 женщин), возраст 4–63 года China 89 participants (42 men, 47 women), aged 4–63 years	Повышение концентрации ЛТД у носителей *SLC22A1* -1222AA. Повышение концентрации ЛТД у носителей *ABCG2* -34AA. Снижение концентрации ЛТД у носителей гаплотипа MDR1 -2677TT+C3435TT Increased lamotrigine concentration in *SLC22A1* -1222AA carriers. Increased lamotrigine concentration in *ABCG2* -34AA carriers. Decreased lamotrigine concentration in MDR1 -*2677TT*+C3435TT haplotype carriers	Не указаны Not specified	Не указаны Not specified	Не измерялись такие фармакокинетические параметры, как константа скорости абсорбции и её межиндивидуальная вариабельность. По мнению авторов, сформированная фаркмакокинетическая модель не применима в отношении пациентов с экстремально низкими и высокими показателями концентрации ЛТД. Малое количество участников детского возраста обусловливает невозможность применения модели у людей младше 13 лет Pharmacokinetic parameters such as the absorption rate constant and its inter-individual variability were not measured. According to the authors, the developed pharmacokinetic model is not applicable to patients with extremely low and high lamotrigine levels. The small number of children in the study makes it impossible to apply the model to people under 13 years of age

Продолжение на странице 64.

Авторы, страна исследования, возраст и количество участников Authors, study country, age, and number of participants	**Фармакокинетическая результирующая** Pharmacokinetic result	**Критерии включения в исследование** Study inclusion criteria	**Критерии исключения из исследования** Study exclusion criteria	**Ограничения метода и прочие комментарии** Method limitations and other comments
Suzuki T. *et al.*, 2019 [20] Япония 103 пациента, средний возраст 42,2 ± 16,2 года Japan 103 patients, mean age 42.2 ± 16.2 years	У участников были генотипированы полиморфизмы *UGT1A4* 142T>G, *UGT2B7* -161C>T и *UGT2B7* 372A>G. Взаимосвязи не выявлено The participants were genotyped with the *UGT1A4* 142T>G, *UGT2B7* -161C>T, and *UGT2B7* 372A>G polymorphisms. No correlation was found	Диагноз рефрактерной депрессии Diagnosis of refractory depression	• Злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами; • отсутствие неврологических заболеваний (включая делирий, деменцию, другие патологические состояния, выявляемые клинически или с помощью лабораторно-инструментальных методов); • приём пероральных контрацептивов • Alcohol or drug abuse; • absence of neurological disorders (including delirium, dementia, and other pathological conditions detected using clinical, laboratory, or imaging methods); • oral contraceptive use	Выполнено на пациентах, страдающих депрессией. Не учитывался сопутствующий приём препаратов. Не было изучено влияние препаратов-индукторов UGT, принимаемых участниками (например, карбамазепина). Не удалось проанализировать роль SNP *UGT2B7* -161TT из-за ограниченного числа носителей (всего 2 носителя полиморфизма). Ограниченное число участников Performed on patients with depression. Concomitant medicine use was not considered. The effect of UGT inducers taken by participants (e.g., carbamazepine) was not examined. The *UGT2B7* -161TT SNP role could not be analyzed due to the limited number of carriers (only 2 carriers of this polymorphism). Limited number of participants
Inoue K. *et al.*, 2016 [12] Япония 122 пациента, возраст 1–73 года Japan 122 patients aged 1–73 years	Включение в формулу прогнозирования концентрации ЛТД в крови полиморфизмов *UGT2B7* -161C>T и *UGT1A4* 142T>G наряду со следующими факторами: суточная доза ЛТД, концентрация вальпроевой кислоты, факт сопутствующего приема фенитоина/фенобарбитала/карбамазепина, масса тела пациента Inclusion of the *UGT2B7* -161C>T and *UGT1A4* 142T>G polymorphisms into the formula for predicting the lamotrigine serum level, along with the following factors: daily dose of lamotrigine, valproic acid concentration, concomitant administration of phenytoin/phenobarbital/carbamazepine, and the patient's weight	Приём ЛТД Lamotrigine use	• Низкая приверженность к лечению; • выраженное нарушение функции печени или почек (повышение аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы >500 Ед/л и/или >3,0 мг/дл); • применение кетогенной диеты; • приём гормональных контрацептивов; • интеркуррентные инфекционные заболевания; беременность • Low treatment adherence; • severely impaired liver or kidney function (increased alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase >500 U/liter and/or >3.0 mg/dl); • use of the ketogenic diet; • use of hormonal contraceptives; • intercurrent infectious diseases; • pregnancy	Ограниченное число участников и связанная с этим единая оценка роли SNP в разных возрастных группах. Для прогнозирования концентрации с использованием данной формулы обязательно генотипирование обоих SNP (*UGT1A4* 142T>G и *UGT2B7* 161C>T). Отсутствие учёта ряда других факторов, влияющих на фармакокинетику ЛТД (приём окскарбазепина, руфинамида, топирамата, флуоксетина, гормональных контрацептивов, пол участников, курение, рацион питания). Проводилась ретроспективная оценка результатов терапевтического лекарственного мониторинга, в связи с чем минимальная концентрация была известна не для всех пациентов Limited number of participants and the associated single assessment of the role of SNP in different age groups. Genotyping of both SNPs (*UGT1A4* 142T>G and *UGT2B7* 161C>T) is required to predict the concentration using this formula. No consideration of several other factors affecting lamotrigine pharmacokinetics (use of oxcarbazepine, rufinamide, topiramate, fluoxetine or hormonal contraceptives, a participant's gender, smoking, and diet). The results of therapeutic drug monitoring were evaluated retrospectively, so the minimum concentration was not known for all patients

Продолжение на странице 65.

Авторы, страна исследования, возраст и количество участников Authors, study country, age, and number of participants	**Фармакокинетическая результирующая** Pharmacokinetic result	**Критерии включения в исследование** Study inclusion criteria	**Критерии исключения из исследования** Study exclusion criteria	**Ограничения метода и прочие комментарии** Method limitations and other comments
Singkham N. *et al.*, 2013 [9] Тайланд 112 пациентов, возраст 18–82 года Thailand 112 patients aged 18–82 years	Снижение клиренса и повышение концентрации у носителей *UGT2B7* -161C>T Reduced clearance and increased concentration in *UGT2B7* -161C>T carriers	Приём ЛТД на протяжении 2 нед и дольше Lamotrigine taken for 2 weeks or longer	• Нарушение функции печени (повышение аланин- и/или аспартатаминотрансферазы более чем в 3 раза); • нарушение функции почек (клиренс креатинина <60 мл/мин); • беременность и период лактации • Impaired liver function (more than threefold increase in alanine and/or aspartate aminotransferase); • impaired kidney function (creatinine clearance <60 ml/min); • pregnancy and lactation	Ограниченное число участников. Не оценивались такие показатели фармакокинетики, как константа абсорбции и межиндивидуальная вариабельность константы абсорбции и объёма распределения. Не оценивался эффект сопутствующего приёма препаратов —индукторов ферментов печени (карбамазепина, фенитоина, оральных контрацептивов) в связи с недостаточным числом участников, принимающих данные препараты Limited number of participants. Pharmacokinetic parameters such as the absorption constant, and the interindividual variability of the absorption constant and the volume of distribution were not evaluated. The effect of concomitant administration of liver enzyme inducers (carbamazepine, phenytoin, oral contraceptives) was not assessed due to too few participants taking these drugs
Milosheska D. *et al.*, 2016 [10] Словения 100 пациентов, средний возраст 39,8 (20,7–80,4) года Slovenia 100 patients, mean age 39.8 (20.7–80.4) years	Повышение концентрации у носителей *UGT2B7* -161C>T, снижение концентрации у носителей *UGT2B7* 372A>G Increased concentration in *UGT2B7* -161C>T carriers, decreased concentration in *UGT2B7* 372A>G carriers	Приём ЛТД в моно- или комбинированной терапии на протяжении 2 мес и дольше Lamotrigine taken alone or in combination for 2 months or longer	• Хроническая печёночная и/или почечная недостаточность; • беременность • Chronic liver and/or kidney failure; • pregnancy	Ограниченное число участников. Не оценивались такие показатели фармакокинетики ЛТД, как константа абсорбции и её межиндивидуальная вариабельность Limited number of participants. The pharmacokinetic parameters of lamotrigine, such as the absorption constant and its interindividual variability, were not evaluated

Продолжение на странице 66.

Авторы, страна исследования, возраст и количество участников Authors, study country, age, and number of participants	**Фармакокинетическая результирующая** Pharmacokinetic result	**Критерии включения в исследование** Study inclusion criteria	**Критерии исключения из исследования** Study exclusion criteria	**Ограничения метода и прочие комментарии** Method limitations and other comments
Domjanović K. *et al.*, 2018 [18] Хорватия 205 пациентов, возраст 14–77 лет Croatia 205 patients aged 14–77 years	Снижение концентрации у носителей SNP *ABCG2* 421C>A при приёме в монотерапии. Повышение концентрации у носителей SNP *ABCG2* 421C>A при приёме в комбинации с вальпроевой кислотой Reduced concentration in *ABCG2* 421C>A SNP carriers when lamotrigine was taken alone. Increased concentration in *ABCG2* 421C>A SNP carriers when taken in combination with valproic acid	• Возраст старше 16 лет; • установленный диагноз эпилепсии с показанием приёма ЛТД/комбинации ЛТД и вальпроевой кислоты; • отсутствие противопоказаний к их приёму; • сохранные функции печени и почек (нормальные значения аланин- и аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, мочевины, креатинина в плазме крови, уровня альбумина в моче); • отсутствие приёма индукторов ферментов печени или других ЛС, изменяющих фармакокинетику ЛТД, за 4 нед до взятия образца крови • Older than 16 years; • confirmed epilepsy diagnosis with lamotrigine/combination of lamotrigine and valproic acid indicated; • no contraindications to their use; • preserved liver and kidney function (normal alanine and aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, urea, plasma creatinine, and urine albumin levels); • no use of liver enzyme inducers or other drugs that alter liver pharmacokinetics, 4 weeks before the blood sample was taken	• Сахарный диабет в стадии декомпенсации; • гипер- или гипотиреоз; • хроническая сердечная недостаточность; • онкологическое заболевание на момент исследования или в анамнезе жизни; • диагноз ВИЧ-инфекции; • Decompensated diabetes mellitus; • hyper- or hypothyroidism; • chronic heart failure; • cancer at the time of the study or in the past medical history; • diagnosed HIV infection	Малое количество участников. Не проводилась детальная оценка фармакокинетических показателей Small number of participants. A detailed pharmacokinetic assessment was not performed
Ozkaynakci A. *et al.*, 2011 [14] Турция 131 пациент, средний возраст 29,5 ± 0,87 года Turkey 131 patients, mean age 29.5±0.87 years	Снижение концентрации в сыворотке при моно- или комбинированной терапии у носителей *UGT1A4* 142T>G Decreased serum concentration during single drug or combined therapy in *UGT1A4* 142T>G carriers	• Установленный диагноз парциальной или генерализованной эпилепсии; • возраст 18–50 лет; • приём ЛТД в качестве моно- или политерапии на протяжении 2 нед и дольше • Confirmed diagnosis of focal or generalized epilepsy; • aged 18–50 years; • lamotrigine taken alone or in combination for 2 weeks or longer	• Хроническая печёночная и/или почечная недостаточность; • неправильный режим приёма ЛТД • Chronic liver and/or kidney failure; • non-compliance with the lamotrigine regimen	Не оценивалось отношение концентрации ЛТД и уровня 2-N-глюкуронида, более детально описывающее процесс глюкуронирования The correlation between lamotrigine concentration and the level of 2-N-glucuronide, which describes the glucuronidation process in more detail, was not evaluated

Продолжение на странице 67.

Авторы, страна исследования, возраст и количество участников Authors, study country, age, and number of participants	**Фармакокинетическая результирующая** Pharmacokinetic result	**Критерии включения в исследование** Study inclusion criteria	**Критерии исключения из исследования** Study exclusion criteria	**Ограничения метода и прочие комментарии** Method limitations and other comments
Zhou J. *et al.*, 2011 [15] США Исследование *in vitro* USA *In vitro* study	Гипотетическое повышение концентрации в присутствии *UGT1A4* 70 C>A и *UGT1A4* 142T>G *in vivo*, предположенное на основании снижения уровней их экспрессии в клеточных линиях Hypothetical increase in concentration in the presence of *UGT1A4* 70 C>A and *UGT1A4* 142T>G in vivo, based on a decrease in their expression levels in cell lines			Исследование *in vitro* в культуре клеток HEK293 (клеточная линия, полученная из эмбриональных почек человека) — отсутствие учёта ряда эпигенетических и генетических факторов, присутствующих в организме *In vitro* study on HEK293 cell culture (a cell line derived from the embryonic human kidney), with no consideration of several epigenetic and genetic factors in the body
Reimers A. *et al.*, 2016 [13] Швейцария 178 пациентов, возраст 6–78 лет Switzerland 178 patients aged 6–78 years	Повышение концентрации у носителей *UGT1A4* 70 C>A и понижение концентрации у носителей *UGT1A4* 142 T>G Increased concentration in *UGT1A4* 70 C>A carriers and decreased concentration in *UGT1A4* 142 T>G carriers	Приём ЛТД в моно- или комбинированной терапии (вальпроевая кислота или ПЭП, индуцирующие ферменты печени) Lamotrigine taken alone or in combination with other drugs (valproic acid or antiepileptic drugs that are liver enzyme inducers)	Беременность Pregnancy	Возраст, пол и сопутствующий приём ЛС рассматриваются в качестве возможных причин вариабельности. Не проводилось определение метаболита ЛТД. Не генотипированы другие SNP в гене *UGT1A4*, меняющие активность фермента. Не учтён ряд эпигенетических факторов Age, gender, and concomitant medication use were considered as potential causes of variability. Lamotrigine metabolite was not measured. Other SNPs in the *UGT1A4* gene that change the enzyme activity were not genotyped. A number of epigenetic factors were not taken into consideration
Sánchez M.B. *et al.*, 2010 [11] Испания 53 пациента, возраст 2–52 года (средний возраст 20 ± 11 лет) Spain 53 patients aged 2–52 years (mean age 20 ± 11 years)	Обнаружена значительная ассоциация между соотношением концентрации ЛТД к его дозе и *UGT2B7* -161C>T, когда принимались в расчёт возраст пациента и приём сопутствующих ПЭП A significant association was found between the correlation of lamotrigine concentration to its dose and *UGT2B7* -161C>T when the patient's age and the use of concomitant antiepileptic drugs were considered	Достижение равновесной концентрации ЛТД при монотерапии или при комбинированной терапии с другими ПЭП Achievement of a steady-state concentration with lamotrigine taken alone or in combination with other antiepileptic drugs	Не указаны Not specified	Маленький размер выборки Small sample size

Продолжение на странице 68.

Авторы, страна исследования, возраст и количество участников Authors, study country, age, and number of participants	Фармакокинетическая результирующая Pharmacokinetic result	Критерии включения в исследование Study inclusion criteria	Критерии исключения из исследования Study exclusion criteria	Ограничения метода и прочие комментарии Method limitations and other comments
				Носительство указанных полиморфизмов может косвенно указывать на их роль в развитии кожной экзантемы и других нарушений. Следует учитывать возможное превышение терапевтической концентрации ЛТД вследствие его приёма в увеличенной дозе, однако при последнем измерении — спустя 110 ч с последнего приёма препарата — концентрация ЛТД составила 1 мг/л (значение, не достигающее терапевтического интервала) Carriership of these polymorphisms may indirectly support their role in the development of skin rash and other disorders. Exceedance of the lamotrigine therapeutic range due to the administration of a higher dose should be considered, but at the last measurement — 110 hours after the last drug administration — the lamotrigine concentration was 1 mg/liter (a value below the therapeutic interval)
Provenzani A. *et al.*, 2015 [17] Италия Описание клинического случая. Возраст пациентки 38 лет Italy Case study. Female patient, 38 years old	Возможная роль выявленных полиморфизмов в повышении концентрации (*UGT2B7* -372A>G, *ABCB1* 2677G>T/A, *ABCB1* 1236C>T) Possible role of identified polymorphisms in increasing the concentration (*UGT2B7* -372A>G, *ABCB1* 2677G>T/A, *ABCB1* 1236C>T)			
Zhou Y. *et al.*, 2015 [24] Китай 140 пациентов, возраст 12–65 лет (средний возраст 30 ± 13 лет) China 140 patients, aged 12–65 years (mean age 30 ± 13 years)	Повышение концентрации у носителей SNP *ABCG2* rs2231142, *ABCG2* rs3114020, *ABCB1* rs1128503. Снижение концентрации у носителей SNP *HNF4a* rs2071197 Increased concentration in *ABCG2* rs2231142, *ABCG2* rs3114020 and *ABCB1* rs1128503 SNP carriers. Reduced concentration in *HNF4a* rs2071197 SNP carriers	• Установленный диагноз эпилепсии; • приём ЛТД в монотерапии без перерыва в течение 1 мес или дольше; • сохранная функция печени и почек; • согласие на проведение рутинного терапевтического лекарственного мониторинга; • высокая приверженность к лечению • Established epilepsy diagnosis; • lamotrigine taken alone, continuously, for 1 month or longer; • preserved liver and kidney function; • consent to undergo routine therapeutic drug monitoring; • high treatment adherence	• Приём пероральных контрацептивов; • беременность; • низкая приверженность к лечению • Oral contraceptive use; • pregnancy; • low treatment adherence	Малый размер выборки Small sample size
Lovrić M. et al., 2012 [25] Хорватия 222 пациента, средний возраст 37,6 ± 14,2 года Croatia 222 patients, mean age 37.6±14.2 years	Снижение концентрации ЛТД у носителей SNP *ABCB1* C1236T. Пациенты с гаплотипами, включающие полиморфизмы *ABCB1* C1236T, G2677T/A, C3435T (1236T–2677G–3435T и 1236T–2677T–3435C), имели более низкие концентрации ЛТД Reduced lamotrigine concentration in *ABCB1* C1236T SNP carriers. Patients with haplotypes including the *ABCB1*polymorphisms C1236T, G2677T/A, and C3435T (1236T–2677G–3435T and 1236T–2677T–3435C) had lower lamotrigine levels	• Установленный диагноз эпилепсии; • сохранная функция печени и почек (нормальные значения мочевины, креатинина, ферментов печени); • приём ЛТД в монотерапии или в комбинации с другими ПЭП • Established epilepsy diagnosis; • preserved liver and kidney function (normal levels of urea, creatinine, and liver enzymes); • lamotrigine taken alone or in combination with other antiepileptic drugs	Не указаны Not specified	Малый размер выборки. Малое число участников, принимающих ЛТД в монотерапии Small sample size. Small number of participants taking lamotrigine alone

Продолжение на странице 69.

Авторы, страна исследования, возраст и количество участников Authors, study country, age, and number of participants	**Фармакокинетическая результирующая** Pharmacokinetic result	**Критерии включения в исследование** Study inclusion criteria	**Критерии исключения из исследования** Study exclusion criteria	**Ограничения метода и прочие комментарии** Method limitations and other comments
Shen C. *et al.*, 2016 [22] Китай 112 пациентов (46 мужчин, 66 женщин), средний возраст 26 ± 14 лет China 112 patients (46 men, 66 women), mean age 26±14 years	Снижение концентрации у носителей *OCT1* rs628031. Повышение концентрации у носителей *ABCG2* rs2231142 Reduced concentration in *OCT1* rs628031 carriers. Increased concentration in *ABCG2* rs2231142 carriers	• Установленный диагноз эпилепсии; • регистрация эпилептических приступов в период 3 мес, предшествующих началу приёма ЛТД; • приём ЛТД на протяжении 1 мес и более; • сохранная функция печени и почек; • отсутствие приёма ЛС, изменяющих метаболизм ЛТД • Established epilepsy diagnosis; • epileptic seizures recorded in the 3 months preceding the start of lamotrigine administration; • lamotrigine taken for 1 month or longer; • preserved liver and kidney function; • no use of drugs that alter lamotrigine metabolism	• Беременность; • отягощённый соматический анамнез; • наличие психиатрических расстройств; • наличие прогрессирующих заболеваний ЦНС, влияющих на концентрацию ЛТД в крови и его эффективность; • приём других ПЭП в первый год лечения эпилепсии • Pregnancy; • significant medical history; • presence of psychiatric disorders; • presence of progressive central nervous system diseases that affect the serum lamotrigine concentration and its efficacy; • use of other antiepileptic drugs in the first year of epilepsy treatment	Маленький размер выборки. Не изучались роль SNP других генов, участвующих в метаболизме ЛТД, и некоторые эпигенетические факторы, например, гормональный профиль Small sample size. The role of SNP of other genes involved in lamotrigine metabolism, and certain epigenetic factors, such as the hormonal profile, were not studied
Grant M., 2010 [23] США 96 пациентов, возраст 9–83 года USA 96 patients, aged 9–83 years	Повышение концентрации у носителей *SLC22A1* rs3798173, rs628031, rs456598, rs461473 Increased concentration in *SLC22A1* rs3798173, rs628031, rs456598 and rs461473 carriers	• Год «свободы от приступов»; • приём ЛТД в монотерапии; • стабильная концентрация ЛТД в течение года • Seizure-free for 1 year; • lamotrigine taken alone; • stable lamotrigine concentration for 1 year	Политерапия ПЭП Antiepileptic drug polypharmacy	Ретроспективный анализ. Малый объем выборки. Участники принадлежали к разным этническим группам. Не проводился учёт сопутствующего приёма препаратов. Не учитывались масса тела и статус курения Retrospective analysis. Small sample size. The participants were from different ethnic groups. The use of concomitant medication was not taken into account. Body weight and smoking status were not taken into account

SNP и транспортные белки

Транспортные белки осуществляют перенос ЛС через клеточные мембраны внутрь или из клеток, способствуя распределению лекарств в тканях организма или ограничивая их поступление к молекулярным мишеням, таким образом влияя на скорость изменения концентрации препарата в крови после его поступления в организм.

В рамках фармакогенетических исследований ЛТД изучены полиморфизмы генов *ABCB1*, *ABCG2* и *ABCC2*, кодирующих, соответственно, транспортные белки P-гликопротеин, BCRP (breast cancer resistant protein — белок резистентности рака молочной железы) и MRP2 (multidrug resistance protein 2 — белок множественной лекарственной резистентности). Эти белки осуществляют активное выведение ЛС из клеток. Часть исследований посвящена также изучению полиморфизмов гена *OCT1*/*SLC22A1*, кодирующего белок OCT1 (organic cation transporter 1 — органический катионный транспортёр). Молекулы OCT1 участвуют в активном захвате и транспорте внутрь гепатоцитов ряда экзогенных и эндогенных веществ, а также экспрессируются в эндотелиоцитах гематоэнцефалического барьера, где они способствуют захвату циркулирующего в крови ЛТД [21].

По результатам исследования C. Shen и соавт., концентрация ЛТД снижалась у носителей полиморфизма *OCT1* rs628031, а в исследовании Z. Wang и соавт. и M.J. Grant данный полиморфизм, напротив, оказался ассоциирован с повышением концентрации ЛТД [19, 22, 23]. В работе M.J. Grant концентрация ЛТД повышалась и в присутствии других полиморфизмов *SLC22A1*: rs3798173, rs456598, rs461473 [23]. Наличие связи *OCT1* rs628031 с изменением концентрации в ходе исследования D. Milosheska и соавт. установить не удалось [10].

Результаты работ по исследованию SNP гена *ABCG2*, кодирующего BCRP, также позволяют предполагать влияние его полиморфизмов rs2231142, rs3114020 на фармакокинетику ЛТД. J. Zhou и соавт. выявили связь этих SNP с повышением концентрации препарата [24]. Роль rs2231142 в повышении концентрации ЛТД была повторно продемонстрирована C. Shen и соавт. [22]. В работе I. Domjanović и соавт. полиморфизм *ABCG2* rs2231142 был ассоциирован со снижением концентрации при его приёме в монотерапии и с повышением концентрации ЛТД при комбинированном приёме ЛТД и других ПЭП [18]. Другой полиморфизм *ABCG2* — rs2231137 — оказался связан с повышением концентрации ЛТД [19].

Среди полиморфизмов гена *ABCB1* наиболее убедительна показана роль SNP *ABCB1* rs1128503 (C1236T) — носительство данного полиморфизма было ассоциировано со снижением концентрации ЛТД [26]. В работах [10, 18] достоверного влияния *ABCB1* rs1128503 (C1236T) на концентрацию ЛТД полиморфизмов *ABCB1* не выявлено. Y. Zhou и соавт. связывают данный полиморфизм с повышением уровня ЛТД в крови [24]. При носительстве гаплотипов *ABCB1* 1236T–2677G–3435T и *ABCB1* 1236T–2677T–3435C (включающих в себя полиморфизмы гена *ABCB1* C1236T, G2677T/A, C3435T) уровень ЛТД в крови снижался [25], как и у пациентов — носителей SNP *ABCB1* -2677TT и C3435TT [19].

Полиморфизм гена *ABCC2*, кодирующего MRP2, rs2273697 не оказал влияния на концентрацию ЛТД, что может объясняться возможным отсутствием у MRP2 функции транспорта в отношении данного препарата [19, 22].

SNP и факторы транскрипции

Среди факторов транскрипции, предположительно влияющих на вариабельность фармакокинетических показателей ЛТД, рассматриваются ядерный фактор гепатоцитов 4-альфа (HNF4α) и прегнан-X-рецептор (PXR) — продукты экспрессии генов *NR2A1*/*HNF4α* и *NR1I2* соответственно.

К функциям HNF4α относится контроль экспрессии генов, кодирующих синтез некоторых транспортных протеинов и ферментов печени, в том числе энзимов семейства UGT, а PXR осуществляет позитивную регуляцию экспрессии гена *ABCB1*/*MDR1*, кодирующего белок множественной лекарственной резистентности — P-гликопротеин. Так, при участии PXR повышается синтез P-гликопротеина — белка, предположительно участвующего в транспорте ЛТД.

Имеются данные о связи полиморфизмов гена *HNF4α* (rs2071197) со снижением концентрации ЛТД [24], тогда как полиморфизмы гена *NR1I2* в проведённых исследованиях не оказались ассоциированы с изменением концентрации препарата, что может быть связано с недостаточным размером выборки [22, 24].

Обсуждение

Успехи фармакогенетических исследований ЛТД открывают новые перспективы фармакотерапии эпилепсии. Несмотря на получение негативных результатов в части работ, не оставляет сомнений целесообразность дальнейшего поиска ассоциаций генетических полиморфизмов с изменениями фармакокинетических показателей.

Установление причин неполной сопоставимости получаемых данных необходимо для планирования будущих исследований и, в конечном счете, для достижения конечной их цели — формирования алгоритма прогнозирования адекватной, наиболее эффективной и безопасной индивидуальной дозы ЛТД для каждого пациента.

В качестве одной из причин несопоставимости результатов можно привести различия в дизайне проведённых исследований. Так, в одних исследованиях фармакокинетика ЛТД изучалась при его применении в монотерапии, в то время как в других работах участники принимали ЛТД наряду с другими ПЭП или ЛС, индуцирующими или ингибирующими ферменты печени.

В других случаях низкая частота встречаемости ряда SNP мешает объективному заключению о наличии или отсутствии эффекта полиморфизмов на концентрацию. Так, в некоторых публикациях не проводится оценка полиморфизмов, регистрировавшихся у малого количества участников, тогда как другие авторы делают выводы об отсутствии статистически значимого влияния полиморфизмов, рассматривая столь же малочисленные (до 10 человек) группы носителей того или иного полиморфизма.

В рассматриваемых исследованиях довольно часто варьирует возраст пациентов — от раннего подросткового (14 лет) до пожилого (65 лет), что следует учитывать при интерпретации результатов в связи с разной степенью экспрессии в зависимости от возраста.

В качестве других ограничений следует выделить недостаточно полное изучение фармакокинетического профиля пациентов, которое часто ограничивается измерением концентрации препарата в крови, тогда как другие фармакокинетические показатели (клиренс ЛТД, концентрация его метаболитов в крови, константа абсорбции, её межиндивидуальная вариабельность и пр.), позволяющие более подробно описать процессы всасывания, распределения и элиминации препарата, не регистрируются.

Наконец, применение авторами в процессе обработки полученных данных различных математических методов также в некоторой степени препятствует их объективному сравнению.

Выводы

Проведение дальнейших фармакогенетических исследований в отношении ЛТД представляется важным шагом в оптимизации индивидуальной лекарственной терапии эпилепсии, учитывая широкий спектр действия препарата и его высокую эффективность в отношении эпилептических приступов. Накопленные данные демонстрируют наличие взаимосвязи между вариациями в генах, кодирующих белки, участвующих в транспорте и метаболизме ЛТД, существенно влияющими на фармакокинетику ЛТД. Таким образом, представляется необходимым проведение дальнейших поисков подобных ассоциаций с учётом ограничений предшествующих исследований, обсуждаемых в данном обзоре, а также проведение исследований в популяциях, в которых прежде подобные эффекты не изучались. Конечной целью подобных исследований является прогнозирование эффективной и безопасной дозы ЛТД на самых ранних этапах индивидуального подбора терапии.

Список источников

1. Vogel F. Moderne probleme der Humangenetik. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd*. 1959; 12: 52–125.
2. Lander E.S., Linton L.M., Birren B. et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001; 409(6822):860-921. DOI: 10.1038/35057062. PMID: 11237011.
3. Venter J.C., Adams M.D., Myers E.W. et al. The sequence of the human genome. *Science*. 2001; 291(5507):1304-51. DOI: 10.1126/science.1058040. PMID: 11181995.
4. Brodie M.J., Barry S.J.E., Bamagous G.A. et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012; 78(20): 1548–1554. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182563b19. PMID: 22573629.
5. Cohen A.F., Land G.S., Breimer D.D. et al. Lamotrigine, a new anticonvulsant: pharmacokinetics in normal humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1987; 42(5): 535–541. DOI: 10.1038/clpt.1987.193. PMID: 3677542.
6. Rambeck B., Wolf P. Lamotrigine clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1993; 25(6): 433–443. DOI: 10.2165/00003088-199325060-00003. PMID: 8119045.
7. Белоусов Д Ю. Побочные эффекты противоэпилептических препаратов второго поколения. *Качественная клиническая практика*. 2008; (2): 79–81.
8. Hirsch L.J., Weintraub D., Du Y. et al. Correlating lamotrigine serum concentrations with tolerability in patients with epilepsy. *Neurology.* 2004; 63(6): 1022–1026. DOI: 10.1212/01.WNL.0000138424.33979.0c. PMID: 15452293.
9. Singkham N., Towanabut S., Lertkachatarn S., Punyawudho B. Influence of the *UGT2B7*-161C>T polymorphism on the population pharmacokinetics of lamotrigine in Thai patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69(6): 1285–1291. DOI: 10.1007/s00228-012-1449-5. PMID: 23263737.
10. Milosheska 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. DOI: 10.1111/bcp.12984. PMID: 27096250.
11. Sánchez B., Herranz J.L., Leno C. et al. *UGT2B7*-161C>T polymorphism is associated with lamotrigine concentration-to-dose ratio in a multivariate study. *Ther Drug Monitor*. 2010; 32(2): 177–84. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3181c-eecc6. PMID: 20216122.
12. Inoue K., Yamamoto Y., Suzuki E. et al. Factors that influence the pharmacokinetics of lamotrigine in Japanese patients with epilepsy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016; 72(5): 555–562. DOI: 10.1007/s00228-016-2008-2. PMID: 26790665.
13. Reimers A., Sjursen W., Helde G. et al. Frequencies of *UGT1A4**2 (P24T) and*3 (L48V) and their effects on serum concentrations of lamotrigine. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2016; 41(2): 149–155. DOI: 10.1007/s13318-014-0247-0. PMID: 25492569.
14. Ozkaynakci A., Gulcebi M.I., Ergec D. et al. The relationship between *UGT1A4* polymorphism and serum concentration of lamotrigine in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2011; 95(1–2): 1–8. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2011.01.016. PMID: 21601426.
15. Zhou J., Argikar U., Remmel R. Functional analysis of *UGT1A4* P24T and *UGT1A4* L48V variant enzymes. *Pharmacogenomics.* 2011; 12(12): 1671–1679. DOI: 10.2217/pgs.11.105. PMID: 22047493.
16. Chang Y., Yang L.Y., Zhang M., Liu S. Correlation of the *UGT1A4* gene polymorphism with serum concentration and therapeutic efficacy of lamotrigine in Han Chinese of Northern China. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 70(8): 941–946. DOI: 10.1007/s00228-014-1690-1. PMID: 24820767.

References

1. Vogel F. Moderne probleme der Humangenetik. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd*. 1959; 12: 52–125.
2. Lander E.S., Linton L.M., Birren B. et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001; 409(6822):860-921. DOI: 10.1038/35057062. PMID: 11237011.
3. Venter J.C., Adams M.D., Myers E.W. et al. The sequence of the human genome. *Science*. 2001; 291(5507):1304-51. DOI: 10.1126/science.1058040. PMID: 11181995.
4. Brodie M.J., Barry S.J.E., Bamagous G.A. et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012; 78(20): 1548–1554. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182563b19. PMID: 22573629.
5. Cohen A.F., Land G.S., Breimer D.D. et al. Lamotrigine, a new anticonvulsant: pharmacokinetics in normal humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1987; 42(5): 535–541. DOI: 10.1038/clpt.1987.193. PMID: 3677542.
6. Rambeck B., Wolf P. Lamotrigine clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1993; 25(6): 433–443. DOI: 10.2165/00003088-199325060-00003. PMID: 8119045.
7. Belousov D.Yu. [Side effects of second generation antiepileptic drugs]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2008; (2): 79–81.
8. Hirsch L.J., Weintraub D., Du Y. et al. Correlating lamotrigine serum concentrations with tolerability in patients with epilepsy. *Neurology.* 2004; 63(6): 1022–1026. DOI: 10.1212/01.WNL.0000138424.33979.0c. PMID: 15452293.
9. Singkham N., Towanabut S., Lertkachatarn S., Punyawudho B. Influence of the *UGT2B7*-161C>T polymorphism on the population pharmacokinetics of lamotrigine in Thai patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69(6): 1285–1291. DOI: 10.1007/s00228-012-1449-5. PMID: 23263737.
10. Milosheska 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. DOI: 10.1111/bcp.12984. PMID: 27096250.
11. Sánchez B., Herranz J.L., Leno C. et al. *UGT2B7*-161C>T polymorphism is associated with lamotrigine concentration-to-dose ratio in a multivariate study. *Ther Drug Monitor*. 2010; 32(2): 177–84. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3181c-eecc6. PMID: 20216122.
12. Inoue K., Yamamoto Y., Suzuki E. et al. Factors that influence the pharmacokinetics of lamotrigine in Japanese patients with epilepsy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016; 72(5): 555–562. DOI: 10.1007/s00228-016-2008-2. PMID: 26790665.
13. Reimers A., Sjursen W., Helde G. et al. Frequencies of *UGT1A4**2 (P24T) and*3 (L48V) and their effects on serum concentrations of lamotrigine. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2016; 41(2): 149–155. DOI: 10.1007/s13318-014-0247-0. PMID: 25492569.
14. Ozkaynakci A., Gulcebi M.I., Ergec D. et al. The relationship between *UGT1A4* polymorphism and serum concentration of lamotrigine in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2011; 95(1–2): 1–8. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2011.01.016. PMID: 21601426.
15. Zhou J., Argikar U., Remmel R. Functional analysis of *UGT1A4* P24T and *UGT1A4* L48V variant enzymes. *Pharmacogenomics.* 2011; 12(12): 1671–1679. DOI: 10.2217/pgs.11.105. PMID: 22047493.
16. Chang Y., Yang L.Y., Zhang M., Liu S. Correlation of the *UGT1A4* gene polymorphism with serum concentration and therapeutic efficacy of lamotrigine in Han Chinese of Northern China. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 70(8): 941–946. DOI: 10.1007/s00228-014-1690-1. PMID: 24820767.

17. Provenzani A., Labbozzetta M., Notarbartolo M. et al. Rash and multiorgan dysfunction following lamotrigine: could genetic be involved? *Int J Clin Pharm*. 2015; 37(5): 682–686. DOI: 10.1007/s11096-015-0158-4. PMID: 26173940.
18. Domjanović I.K., Lovric 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. *Nucleus*. 2018; 84(9): 2106–2119. DOI: 10.1080/19491034.2018.1462635. PMID: 29791014.
19. Wang Z., Zhang Y., Huang W. et al. Effects of comedication and genetic factors on the population pharmacokinetics of lamotrigine: a prospective analysis in Chinese patients with epilepsy. *Front Pharmacol*. 2019. 10: 832. DOI: 10.3389/fphar.2019.00832. PMID: 31404235.
20. Suzuki T., Mihara K., Nagai G. et al. Relationship between UGT1A4 and UGT2B7 polymorphisms and the steady-state plasma concentrations of lamotrigine in patients with treatment-resistant depressive disorder receiving lamotrigine as augmentation therapy. *Ther Drug Monit*. 2019; 41(1): 86–90. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000577. PMID: 30489548.
21. Dickens D., Owen A., Alfirevic A. et al. Lamotrigine is a substrate for OCT1 in brain endothelial cells. *Biochem Pharmacol*. 2012; 83(6): 805–814. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.12.032. PMID: 22227272.
22. Shen C.H., Zhang Y.X., Lu R.Y. et al. Specific OCT1 and ABCG2 polymorphisms are associated with lamotrigine concentrations in chinese patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2016; 127: 186–190. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2016.09.004. PMID: 27610747.
23. Grant M.J. The Genetic Determinants of Lamotrigine Dosing in Epilepsy. Liverpool, 2010.
24. Zhou Y., Wang X., Li H. et al. Polymorphisms of ABCG2, ABCB1 and HNF4α are associated with lamotrigine trough concentrations in epilepsy patients. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2015; 30(4): 282–287. DOI: 10.1016/j.dmpk.2015.05.002. PMID: 26213157.
25. Lovrić M., Božina N.,Hajnsek S. et al. Association between lamotrigine concentrations and ABCB1 polymorphisms in patients with epilepsy. *Ther Drug Monit*. 2012; 34(5): 518–525. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31826517c6. PMID: 22972536.

17. Provenzani A., Labbozzetta M., Notarbartolo M. et al. Rash and multiorgan dysfunction following lamotrigine: could genetic be involved? *Int J Clin Pharm*. 2015; 37(5): 682–686. DOI: 10.1007/s11096-015-0158-4. PMID: 26173940.
18. Domjanović I.K., Lovric 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. *Nucleus*. 2018; 84(9): 2106–2119. DOI: 10.1080/19491034.2018.1462635. PMID: 29791014.
19. Wang Z., Zhang Y., Huang W. et al. Effects of comedication and genetic factors on the population pharmacokinetics of lamotrigine: a prospective analysis in Chinese patients with epilepsy. *Front Pharmacol*. 2019. 10: 832. DOI: 10.3389/fphar.2019.00832. PMID: 31404235.
20. Suzuki T., Mihara K., Nagai G. et al. Relationship between UGT1A4 and UGT2B7 polymorphisms and the steady-state plasma concentrations of lamotrigine in patients with treatment-resistant depressive disorder receiving lamotrigine as augmentation therapy. *Ther Drug Monit*. 2019; 41(1): 86–90. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000577. PMID: 30489548.
21. Dickens D., Owen A., Alfirevic A. et al. Lamotrigine is a substrate for OCT1 in brain endothelial cells. *Biochem Pharmacol*. 2012; 83(6): 805–814. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.12.032. PMID: 22227272.
22. Shen C.H., Zhang Y.X., Lu R.Y. et al. Specific OCT1 and ABCG2 polymorphisms are associated with lamotrigine concentrations in chinese patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2016; 127: 186–190. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2016.09.004. PMID: 27610747.
23. Grant M.J. The Genetic Determinants of Lamotrigine Dosing in Epilepsy. Liverpool, 2010.
24. Zhou Y., Wang X., Li H. et al. Polymorphisms of ABCG2, ABCB1 and HNF4α are associated with lamotrigine trough concentrations in epilepsy patients. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2015; 30(4): 282–287. DOI: 10.1016/j.dmpk.2015.05.002. PMID: 26213157.
25. Lovrić M., Božina N.,Hajnsek S. et al. Association between lamotrigine concentrations and ABCB1 polymorphisms in patients with epilepsy. *Ther Drug Monit*. 2012; 34(5): 518–525. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31826517c6. PMID: 22972536.

Информация об авторах

Ажигова Ася Магометовна — аспирантка кафедры нервных болезней лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0003-1345-1049
Власов Павел Николаевич — д.м.н., проф. каф. нервных болезней ФГБУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0001-8321-5864
Брутян Амаяк Грачевич — к.м.н., зав. лаб. клинической нейрофизиологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0002-6381-2925

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Asya M. Azhigova — postgraduate student, Department of neurology, Moscow State University of Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0003-1345-1049
Pavel N. Vlasov — D. Sci. (Med.), Prof., Department of neurology, Moscow State University of Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0001-8321-5864
Amayak G. Brutyan — Cand. Sci. (Med.), Head, Laboratory of clinical neurophysiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0002-6381-2925

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.