

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2026 Том 18 №2



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2026 Vol. 18 №2

<https://epilepsia.su>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2026.274>

ISSN 2077-8333 (print)

ISSN 2311-4088 (online)

Фармакогеномика и фармакометабомика леветирацетама в персонализированной оценке риска нейротоксичности

Н.А. Шнайдер^{1,2}, В.В. Бадер¹, Н.А. Пекарец³, Ю.А. Быков³,
А.М. Ширукова¹, Р.Ф. Насырова^{1,4}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург 192019, Российская Федерация)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск 660022, Российская Федерация)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Красного Восстания, д. 1, Иркутск 664003, Российская Федерация)

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Александра Матросова, д. 22, Санкт-Петербург 194100, Российская Федерация)

Для контактов: Наталья Алексеевна Шнайдер, e-mail: naschnaider@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Леветирацетам (ЛЕВ) – один из наиболее часто назначаемых противосудорожных препаратов второй генерации благодаря селективному связыванию с белком синаптических везикул SV2A, предсказуемой фармакокинетике, минимальным межлекарственным взаимодействиям и низкому тератогенному риску. Клинический спектр ЛЕВ включает фокальные приступы (монотерапия/адьювант) и тонико-клонические приступы. При всей «фармакокинетической простоте» ЛЕВ характеризуется выраженной межиндивидуальной вариабельностью эффективности и переносимости, прежде всего за счет поведенческих/нейропсихиатрических нежелательных реакций (НР). Реже наблюдаются иммуновоспалительные кожные, гематологические, печеночные и казуистические миотоксические и висцеротоксические НР. Развитие ЛЕВ-индуцированных НР частично детерминировано генетическими факторами (белок-мишень/транспортеры/эстеразы, уязвимость моноаминергических сетей) и фармакометаболическими сдвигами (триптофан-кинуруениновая ось, липидом/редокс), что обосновывает применение «омикс»-подходов для персонализации терапии ЛЕВ. Представлен обзор отечественных и зарубежных исследований (с 2015 по 2025 гг.) в области фармакогеномики и фармакометабомики ЛЕВ, направленных на поиск генетических и метаболических биомаркеров, ассоциированных с риском ЛЕВ-индуцированной нейротоксичности. Продemonстрировано, что данные фармакогенетических исследований полиморфизмов гена SV2A и генов нейромедиаторных систем пока неоднородны. ЛЕВ метаболизируется внепеченочными эстеразами до фармакологически неактивного соединения (L057), но клинически значимых реактивных метаболитов ЛЕВ не выявлено. Наиболее воспроизводимыми фармакогенетическими биомаркерами являются полиморфизмы гена ABCB1 (эффлюкс ЛЕВ через гематоэнцефалический барьер) и гена CES1 (скорость гидролиза ЛЕВ). Фармакометабомика подтверждает полезность оценки соотношения ЛЕВ/L057 как экспозиционного метаболического биомаркера ЛЕВ-индуцированной нейротоксичности. Изменения в триптофан-кинуруениновой оси пре-

имущественно экспериментальные, а липидомные/редокс-находки гетерогенны и не имеют устойчивой клинической валидации. Клинически риск нейротоксических поведенческих НР может быть связан с вариабельностью экспозиции и индивидуальной нейробиологической уязвимостью нейронов к ЛЕВ. Персонализация терапии ЛЕВ опирается на избирательный терапевтический лекарственный мониторинг, оценке почечной функции / беременности и модель-информированное дозирование. Однако рутинное «омикс»-тестирование в реальной клинической практике пока не разработано. ЛЕВ обладает благоприятным фармакокинетическим профилем без образования реактивных метаболитов. Клиническая гетерогенность терапевтического ответа и НР обусловлены преимущественно фармакодинамическими и иммуновоспалительными механизмами с вкладом белков-транспортеров и эстераз. Интеграция фармакогеномики (*ABCB1*, *CES1*), таргетной фармакометабономики (ЛЕВ/L057, биомаркеров кинурениновой оси), «селективного» терапевтического лекарственного мониторинга и модель-информированного дозирования ЛЕВ может повысить безопасность и эффективность применения ЛЕВ, создавая реалистичный контур персонализированной эпилептологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

леветирацетам, метаболизм, фармакогеномика, фармакометабономика, терапевтический лекарственный мониторинг, фармакогенетическое тестирование, нейротоксичность, биомаркер, безопасность, нежелательная лекарственная реакция, персонализированная медицина

Для цитирования

Шнайдер Н.А., Бадер В.В., Пекарец Н.А., Быков Ю.А., Ширукова А.М., Насырова Р.Ф. Фармакогеномика и фармакометабономика леветирацетама в персонализированной оценке риска нейротоксичности. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2026; 18 (2): 158–172. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2026.274>.

Pharmacogenomics and pharmacometabolomics of levetiracetam in personalized neurotoxicity risk assessment

N.A. Shnayder^{1,2}, V.V. Bader¹, N.A. Pekarets³, Yu.A. Bykov³, A.M. Shirukova¹, R.F. Nasyrova^{1,4}

¹ Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology (3 Bekhterev Str., Saint Petersburg 192019, Russian Federation)

² Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1 Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk 660022, Russian Federation)

³ Irkutsk State Medical University (1 Krasnogo Vosstaniya Str., Irkutsk 664003, Russian Federation)

⁴ Saint Petersburg State Pediatric Medical University (22 Alexander Matrosov Str., Saint-Petersburg 194100, Russian Federation)

Corresponding author: Natalia A. Shnayder, e-mail: naschnaider@yandex.ru

ABSTRACT

Levetiracetam (LEV) is one of the most commonly prescribed second-generation antiepileptic drugs due to its selective binding to the synaptic vesicle protein SV2A, predictable pharmacokinetics, minimal drug interactions, and low teratogenic risk. The clinical spectrum of LEV includes focal seizures (as monotherapy or adjunct), and tonic-clonic seizures. Despite its “pharmacokinetic simplicity”, LEV exhibits marked interindividual variability in efficacy and tolerability, primarily due to behavioral and neuropsychiatric adverse drug reactions (ADRs). Less commonly, immune-inflammatory skin, hematologic, hepatic ADRs, and case reports of myotoxic and viscerotoxic reactions occur. The development of LEV-induced ADRs is partially determined by genetic factors (targets/transporters/esterases, vulnerability of monoaminergic networks) and metabolomic shifts (tryptophan-kynurenine pathway, lipid and redox changes), which justifies the application of “omics” approaches for personalized LEV therapy. The review on domestic and international studies (from 2015 to 2025) in the field of LEV-related pharmacogenomics and pharmacometabolomics is presented, aimed at identifying genetic and metabolic biomarkers associated with the risk of neurotoxicity. It demonstrated, that data on SV2A gene and neurotransmitter genes polymorphisms and neurotransmitter genes are still inconsistent. LEV is metabolized by extrahepatic esterases to a pharmacologically inactive compound (L057); no clinically significant reactive LEV metabolites have been identified. The most reproducible pharmacogenetic biomarkers are polymorphisms in the *ABCB1* (efflux across the blood-brain barrier) and *CES1* (rate of hydrolysis) genes. Pharmacometabolomics confirms the usefulness of assessing the LEV/L057 ratio as an exposure metabolic biomarker. Changes in the tryptophan-kynurenine pathway are primarily experimental, while lipidomic/redox findings are heterogeneous and lack stable clinical validation. Clinically, the risk of neurotoxic behavioral ADRs may be associated with variability in exposure and individual neurobiological vulnerability of neurons to LEV. Personalization of LEV therapy relies on selective therapeutic drug monitoring, assessment of renal function / pregnancy / augmented renal clearance, and model-informed dosing. However, routine “omics” testing in real clinical practice has not been developed. LEV has a favorable pharmacokinetic profile without the formation of reactive metabolites. The clinical heterogeneity of therapeutic response and ADRs are mainly accounted for by pharmacodynamic and immune-inflammatory mechanisms also involving transporter proteins and esterases. Integration of pharmacogenomics (*ABCB1*, *CES1*), targeted pharmacometabolomics (LEV/L057, kynurenine pathway biomarkers), “selective” therapeutic drug monitoring, and model-informed LEV dosing may improve the safety and efficacy of LEV use, creating a realistic framework for personalized epileptology.

KEYWORDS

levetiracetam, metabolism, pharmacogenomics, pharmacometabolomics, therapeutic drug monitoring, pharmacogenetic testing, neurotoxicity, biomarker, safety, adverse drug reaction, personalized medicine

For citation

Shnayder N.A., Bader V.V., Pekarets N.A., Bykov Yu.A., Shirukova A.M., Nasyrova R.F. Pharmacogenomics and pharmacometabolomics of levetiracetam in personalized neurotoxicity risk assessment. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2026; 18 (2): 158–172 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2026.274>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Леветирацетам (ЛЕВ) – синтетический противоэпилептический препарат (ПЭП) класса пирролидонов, представляющий собой S-энантиомер соединения L059 [1] (по химической номенклатуре – (S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид) [2–5].

Исторически ЛЕВ разработан в исследовательской программе фармацевтической компании UCSB (Бельгия) как производное «рацетамов». Его противоэпилептический потенциал описан в 1990-е гг. и сопровождался необычным для ПЭП доклиническим профилем (активность в моделях с гиперсинхронизацией без выраженного влияния на «нормальную» возбудимость нейронов). Препарат впервые был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарственными средствами США (англ. U.S. Food and Drug Administration, FDA) в ноябре 1999 г. для лечения фокальных эпилептических приступов у взрослых [3]. В дальнейшем спектр показаний расширился: в начале 2000-х гг. зарегистрирована внутривенная форма ЛЕВ для применения в условиях стационара, когда невозможен пероральный прием, позже – показания к использованию у детей, включая младенцев, а также у подростков и взрослых с юношеской миоклонической эпилепсией (ЮМЭ) [6]. В Российской Федерации ЛЕВ зарегистрирован 18 июня 2015 г. [7]. Таким образом, за два десятилетия он превратился из ПЭП второй линии для ограниченной группы пациентов в один из ПЭП первой линии с широким спектром показаний в международной и отечественной клинической практике.

Клинические наблюдения подтверждают эти механизмы [8]. В исследованиях ЛЕВ достоверно снижал частоту миоклонических приступов у пациентов с ЮМЭ, а у части больных достигался контроль над приступами (фармакоиндуцированная ремиссия) [9]. Рекомендации Международной Противозепилептической Лиги (англ. International League Against Epilepsy, ILAE) относят ЛЕВ к ПЭП первой линии при ЮМЭ, особенно у женщин репродуктивного возраста, где использование вальпроатов ограничено потенциально высоким тератогенным риском [10]. Препарат также выгодно отличается отсутствием выраженной седации и когнитивного торможения, что имеет особое значение для детей и молодых пациентов [11]. Клиническая эффективность ЛЕВ сочетает избирательное влияние на патологическую глутаматергическую активность с доказанной результативностью в контроле эпилептических приступов и благоприятным профилем переносимости.

По данным систематических обзоров (включая кохрейновские обзоры и метаанализы), отечественных и зару-

бежных руководств, ЛЕВ является эффективной и переносимой опцией ПЭП первой линии у взрослых с впервые диагностированной фокальной эпилепсией [8, 12]. Для генерализованных тонико-клонических приступов он эффективен как адъювант, а у пациентов, для которых вальпроаты нежелательны (например, женщины репродуктивного возраста), служит приемлемой альтернативой.

Фармакокинетика ЛЕВ является «пациентодружелюбной», включая следующие характеристики [13]:

- биодоступность около 100% (время достижения максимальной концентрации около 1 ч);
- линейность в широком диапазоне доз;
- незначимое связывание с белками плазмы;
- низкая межиндивидуальная вариативность уровня в плазме;

– отсутствие клинически значимых взаимодействий с изоферментами цитохрома P450 (ЛЕВ практически не метаболизируется в печени, основной путь биотрансформации – ферментативный гидролиз ацетамидной группы до фармакологически неактивной карбоновой кислоты (ucb L057/2-(2-Охопирролидин-1-ил)бутановой кислоты (2S)-1-Pyrrolidineacetic acid, alpha-ethyl-2-oxo)).

Около 66% применяемой дозы ЛЕВ выводится почками в виде неизмененного вещества. Клиренс ЛЕВ прямо коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), что диктует коррекцию дозы у новорожденных, младенцев, детей младшего дошкольного возраста, беременных женщин и пожилых пациентов. Период полувыведения ЛЕВ у взрослых пациентов составляет 6–8 ч, но при почечной недостаточности и у пожилых людей может повышаться за счет болезнью- и возраст-зависимого снижения почечного клиренса соответственно [14, 15].

Клинико-концентрационная корреляция для ЛЕВ умеренная, а рутинный терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) считается необязательным. Тем не менее у пациентов группы риска ЛЕВ-индуцированных нежелательных реакций (НР) (детский или пожилой возраст, беременность, почечная недостаточность, подозрение на низкую приверженность пациентов с эпилепсией к соблюдению режима дозирования, токсичность, статус-терапия с нагрузочными дозами) назначение ТЛМ считается оправданным. Однако известные «референсные коридоры» различаются: от 10–40 мкг/мл (Mayo Clinic Labs), 12–46 мкг/мл (несколько клинических серий и исследований ТЛМ) до 5–30 мкг/мл (отдельные лаборатории) [16]. В связи с этим клиническая интерпретация результатов ТЛМ базируется на терапевтическом ответе на прием ЛЕВ у конкретного пациента с эпилепсией и типе образца для исследования (кровь [17], моча [18], слюна [19]), принимая во внимание

межлабораторную вариабельность используемых методик лабораторной диагностики [20].

ЛЕВ проникает в слюну путем пассивной диффузии, поэтому его концентрация в слюне отражает концентрацию свободного вещества, не связанного с белками (или «фармакологически активного ЛЕВ»), в плазме крови [19, 21]. Известно, что исследование свободной концентрации ЛЕВ в плазме важнее исследования его общей концентрации в плазме, т.к. ожидаемый фармакологический эффект оказывают только свободные фракции ПЭП, которые проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Однако для определения свободной концентрации в плазме требуются дополнительные процедуры фильтрации белков [22, 23]. В связи с этим проведение ТЛМ в слюне имеет несомненные преимущества [19]:

- удобство неинвазивного отбора биообразца;
- неограниченные места отбора биообразцов (в стационаре, поликлинике, на дому);
- небольшое количество необходимой слюны;
- низкие требования к хранению биообразца.

Концентрация ЛЕВ в слюне немного ниже, чем общая концентрация в плазме крови, что связано с различными факторами: молекулярная масса препарата, его растворимость в липидах, pH слюны, скорость слюноотделения, метаболизм [19]. Однако концентрации ЛЕВ в слюне и плазме крови линейно соотносятся и изменяются схожим образом, в т.ч. у детей по мере взросления [24] и у женщин детородного возраста в зависимости от срока вынашивания беременности [19, 25], что делает этот вариант ТЛМ предпочтительным в рассматриваемых декретированных группах пациентов с эпилепсией [26].

Широкая противосудорожная активность, минимальные фармакокинетические взаимодействия, предсказуемая элиминация, богатая доказательная база – весь этот комплекс свойств сделал ЛЕВ одним из наиболее назначаемых ПЭП второго поколения, в связи с чем он включен в перечни жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2023 г.) для лечения фокальных и генерализованных эпилептических приступов [27, 28]. Вместе с тем сохраняется клиническая гетерогенность терапевтического ответа и спектра нейротоксических НР, в первую очередь поведенческих, не объясняемых фармакокинетикой ЛЕВ. Это обосновывает необходимость системного рассмотрения фармакогеномики (включая, но не ограничиваясь вариациями гена *SV2A*, где распространенные однонуклеотидные варианты (ОНВ), вероятно, существенной клинической роли не играют) и фармакометабономики (экспозиционных биомаркеров) для персонализации терапии ЛЕВ у пациентов, страдающих эпилепсией.

БЕЛКИ-ТРАНСПОРТЕРЫ / TRANSPORT PROTEINS

Фармакокинетика ЛЕВ во многом определяется его высокой гидрофильностью и низким связыванием с белками плазмы, что способствует свободному распределению в межклеточных пространствах. Однако транспорт ЛЕВ в центральную нервную систему (ЦНС) регулируется ба-

рьерными транспортными механизмами, прежде всего на уровне ГЭБ. Наиболее изученным белком-транспортером является Р-гликопротеин (англ. P-glycoprotein, P-gp) ABCB1. Исследования *in vitro* и на моделях животных показали, что ЛЕВ является субстратом Р-gp, хотя аффинность ниже, чем у карбамазепина или фенитоина [29, 30].

Дополнительные данные получены в отношении вспомогательного белка-транспортера множественной лекарственной устойчивости (англ. multidrug resistance protein, MRP2), по новой номенклатуре – ABCC2, который способен выводить гидролизный метаболит ЛЕВ (L057) в желчь и частично ограничивать его проникновение через ГЭБ в ЦНС [31].

Таким образом, пока в регуляции транспорта ЛЕВ через ГЭБ из головного мозга в системный кровоток признана только роль Р-gp (ABCB1). Другие белки-транспортеры (в частности, ABCC2) продолжают изучаться, а их вклад в межиндивидуальную изменчивость ответа на терапию ЛЕВ не имеет убедительных клинических подтверждений. Это отличает ЛЕВ от ПЭП, которые в значительной степени зависят от систем активного транспорта через ГЭБ (например, от ламотриджина) [31] с участием этих белков-транспортеров.

БЕЛКИ-РЕЦЕПТОРЫ / RECEPTOR PROTEINS

Ключевой (специфической) фармакологической мишенью для ЛЕВ является синаптический везикулярный белок SV2A. Связывание ЛЕВ с SV2A имеет высокую аффинность и выраженную стереоселективность, что подтверждается активностью исключительно S-энантиомера [4, 32, 33]. Эта мишень идентифицирована по наличию высокоаффинного стереоселективного связывания (ЛЕВ активен как S-энантиомер) в мембранах ЦНС и демонстрации того, что SV2A является сайтом связывания для ЛЕВ (сродство ЛЕВ с SV2A коррелирует с противосудорожной активностью ЛЕВ в доклинических моделях) [3–5].

Высказано несколько гипотез о влиянии ЛЕВ на SV2A [4]:

- блокада действия SV2A путем подавления его обычной роли в прайминге синаптических везикул, что приводит к уменьшению размера и снижению синаптической передачи;
- стабилизация SV2A в сайте связывания с ЛЕВ и его идеальной функциональной конформации, приводящей к усилению или оптимизации его общей функции;
- усиление экзоцитоза синаптических пузырьков;
- усиление роли SV2A в модуляции экспрессии и транспорта синаптотаксина (SYTs) – главных кальциевых сенсоров, поскольку ЛЕВ восстанавливает нормальный уровень экспрессии этих белков в нейронах с избыточной экспрессией SV2A.

При патологической гипервозбудимости нейронов снижается аномальный синхронный экзоцитоз, особенно в отношении возбуждающих аминокислот. На молекулярном уровне этот комплекс изменяет кинетику синаптического пузырькового цикла, сокращая вероятность патологического синхронного выброса возбуждающих нейромедиаторов при нейрональной гиперактивности. В отличие от прямых антагонистов глутаматных рецепторов, ЛЕВ не блокирует физиологическую передачу нервных импуль-

сов в ЦНС, а действует избирательно в условиях патологической гиперсинхронизации нейронов, что объясняет его благоприятный когнитивный профиль у пациентов с эпилепсией [34]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ЛЕВ уменьшает патологическое высвобождение глутамата и аспартата из гиперактивных нейронов, не оказывая значимого влияния на физиологическую нейротрансмиссию [25, 35]. Именно глутаматергическая гиперактивность является центральным механизмом генерации миоклонических приступов, потому нормализация пресинаптического выброса под действием ЛЕВ имеет решающее клиническое значение [36].

Изменение гомеостаза ионов Ca^{2+} играет важную роль в эпилептогенезе, а повышение кальциевого ионного тока, опосредованное системами кальциевой проницаемости мембран нейронов, связано с нейротоксичностью, нейропластичностью и развитием эпилептического статуса. Способность ЛЕВ модулировать гомеостаз ионов кальция представляет собой важный молекулярный эффект этого ПЭП на основную систему вторичных мессенджеров в нейронах [37]. Установлено, что ЛЕВ оказывает модулирующее действие на потенциал-зависимые кальциевые каналы N- и P/Q-типов, снижая вход ионов кальция в пресинаптические терминалы аксонов, уменьшая вероятность массового выброса возбуждающих нейромедиаторов [38–40] и усиливая терапевтический (противоэпилептический) эффект от стабилизации синаптической передачи.

ЛЕВ воздействует на оборот гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в стриатуме и снижает уровень аминокислоты таурина (слабого агониста ГАМК_A-рецепторов) в гиппокампе, не затрагивая другие аминокислоты [40]. Кроме того, ЛЕВ устраняет Zn^{2+} -индуцированное подавление пресинаптического торможения, связанного с ГАМК_A-рецепторами, что приводит к пресинаптическому снижению глутаматопосредованной возбуждающей нейротрансмиссии [40]. В результате в ЦНС формируется «селективное торможение» – патологическая гиперсинхронизация таламокортикальных нейронных сетей подавляется, но физиологическая нейротрансмиссия сохраняется, обеспечивая благоприятное соотношение между контролем эпилептических приступов и сохранением когнитивного функционирования [41].

Таким образом, рецепторный профиль ЛЕВ можно рассматривать как сочетание высокой избирательности по отношению к SV2A с дополнительной модуляцией потенциал-зависимых кальциевых каналов N- и P/Q-типов и опосредованным влиянием на системы возбуждающей и тормозной нейротрансмиссии. Такое сочетание позволяет не только эффективно подавлять эпилептогенез, но и сохранять когнитивные и поведенческие функции у пациентов с эпилепсией, что делает ЛЕВ одним из наиболее универсальных ПЭП второй генерации.

ВЫВЕДЕНИЕ / ELIMINATION

У взрослых с сохранной СКФ ЛЕВ выводится преимущественно почками в неизменном виде. При этом 66% принимаемой дозы выводится с мочой как неизменный ЛЕВ [14], а 34% препарата превращаются путем внепече-

ночного ферментативного гидролиза ацетамидной группы в фармакологически неактивный метаболит L057, который затем также выводится почками [14]. Плазменный период полувыведения у взрослых составляет 7 ± 1 ч и не зависит от дозы и кратности приема ЛЕВ [14]. Основным механизмом почечной элиминации ЛЕВ и L057 является клубочковая фильтрация с частичной канальцевой реабсорбцией [14]. Общий клиренс ЛЕВ – около 0,96 мл/мин/кг, а почечный – 0,6 мл/мин/кг. Для L057 почечный клиренс составляет около 4 мл/мин/кг, т.е. для выведения L057 важны клубочковая фильтрация и активная канальцевая секреция [14].

Выведение ЛЕВ прямо коррелирует с клиренсом креатинина. При почечной недостаточности клиренс ЛЕВ снижается пропорционально снижению СКФ, что требует коррекции его разовой и суточной доз [14]. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью период полувыведения ЛЕВ может увеличиваться до 25 ч, что повышает риск развития НР. Гемодиализ эффективно удаляет ЛЕВ: за стандартную 4-часовую процедуру элиминируется около 50–51% депо препарата, поэтому после сеанса гемодиализа рекомендована добавочная доза 250–500 мг (у детей – из расчета 5–10 мг/кг) [7].

Однако возможны клинические ситуации ускоренного выведения ЛЕВ через почки. У новорожденных и младенцев старше 2–3 мес клиренс препарата (нормализованный с учетом массы тела) выше, чем у взрослых [42]. Также клиренс ЛЕВ увеличивается во время беременности (на фоне роста СКФ и расширения объема распределения), что ведет к падению его сывороточных концентраций примерно на 40–60% ко II–III триместрам (при неизменной пероральной дозе) с быстрым возвратом к добеременным значениям в послеродовом периоде. В этих условиях клинически обоснован ТЛМ и поэтапное снижение дозы ЛЕВ. Согласно рекомендациям ILAE необходимо ежемесячно контролировать концентрацию ЛЕВ [43] и корректировать его дозу в зависимости от результатов ТЛМ у беременных женщин, страдающих эпилепсией, чтобы снизить частоту мертворождений и врожденных пороков развития плода, вызванных передозировкой ЛЕВ, а также материнскую смертность, связанную с усилением эпилептических приступов из-за недостаточной дозировки ЛЕВ [44].

У больных в критическом состоянии (например, в эпилептическом статусе) с усиленным почечным клиренсом возможно значительное повышение клиренса ЛЕВ и снижение его экспозиции в крови. Так, многочисленные исследования демонстрируют повышенный клиренс ЛЕВ, который может достигать 6,5 л/ч (около 3,8 л/ч у здоровых людей) [45]. Таким пациентам требуется персонализированный подход к дозированию ЛЕВ с учетом результатов ТЛМ в динамике [27]. Кроме того, у больных с тяжелой почечной недостаточностью после сеанса диализа ЛЕВ вымывается из тканевых депо, площадь под кривой зависимости концентрации ЛЕВ от времени снижается, период полувыведения укорачивается, а минимальная концентрация ниже, чем у пациентов без почечной недостаточности. В связи с этим больным с тяжелой почечной недостаточностью, получающим сеансы диализа, рекомендуется назначение ЛЕВ не менее 1500 мг 2 раза

в день (3000 мг/сут) для достижения такой же концентрации в плазме крови, как у пациентов без почечной недостаточности, принимающих начальную дозу 1000 мг 2 раза в день (2000 мг/сут). Поэтому таким больным необходимы ТЛМ уровня ЛЕВ и оптимизация дозировки [45].

Целевые концентрации препарата у пациентов в критическом состоянии с клиренсом креатинина 160 или 200 мл/мин могут быть достигнуты при повышении дозы до 3000 мг/сут за счет увеличения продолжительности инфузии, а больным с клиренсом креатинина 240 мл/мин требуются дозы, превышающие максимально рекомендуемые [46]. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что применение ЛЕВ в виде непрерывной инфузии или в дозах, превышающих одобренные FDA, под контролем ТЛМ представляется безопасным у пациентов в критическом состоянии [46–48], но пока консенсуса по этому вопросу не достигнуто.

Печеночная недостаточность клинически значимо не влияет на выведение ЛЕВ (легкая/умеренная степень риска), поскольку этот ПЭП почти не метаболизируется системой цитохрома P450. При тяжелой печеночной недостаточности снижение клиренса ЛЕВ, как правило, обусловлено сопутствующим снижением СКФ [7].

ФАРМАКОГЕНОМИКА И ФАРМАКОМЕТАБОЛОМИКА / PHARMACOGENOMICS AND PHARMACOMETABOLOMICS

Несмотря на предсказуемую фармакокинетику и минимальный метаболизм через систему цитохрома P450 печени, ЛЕВ демонстрирует значительные межиндивидуальные различия в эффективности и профиле переносимости. Они во многом связаны с фармакогеномикой и фармакометаболизмом, которые в последние десятилетия признаются как перспективные биомаркеры персонализации терапии эпилепсии.

Ключевое внимание уделяется гену *SV2A* (табл. 1), кодирующему одноименный белок-мишень ЛЕВ – *SV2A*, присутствующий во всех пресинаптических терминалях и играющий важную роль в регуляции высвобождения возбуждающих нейромедиаторов, модулируя процесс экзоцитоза и увеличивая вероятность слияния везикул с пресинаптической мембраной при поступлении ионов кальция. Известно, что *SV2A* не является транспортером нейромедиаторов, но влияет на их высвобождение [49, 50]. Показано, что носительство ряда *OHV* гена *SV2* ассоцииро-

Таблица 1. Гены, кодирующие ключевые мишени действия левитирацетама (ЛЕВ)

Table 1. Genes encoding key targets of levetiracetam (LEV) action

Ген (OMIM) / Gene (OMIM)	Цитогенетическая локализация / Cytogenetic localization	Белок / Protein	Органы с наибольшей экспрессией / Peak organ expression
<i>SV2A</i> (185860)	1q21.2	Синаптический везикулярный гликопротеин 2A – основной белок-мишень ЛЕВ, регулирующий высвобождение нейротрансмиттеров / Synaptic vesicle glycoprotein 2A – a major LEV target, regulates neurotransmitter exocytosis	Высокая экспрессия в коре головного мозга, гиппокампе, мозжечке, таламусе / Highly expressed in the cerebral cortex, hippocampus, cerebellum, thalamus
<i>SLC6A4</i> (5-HTTLPR) (182138)	17q11.2	Натрий-зависимый транспортер серотонина / Sodium-dependent serotonin transporter	ЦНС, надпочечники / CNS, adrenal glands
<i>HLA-A*1101</i> (142800)	6p22.1	HLA-A11 (альфа-цепь МНС I класса, ассоциирована с бета-2-микроглобулином) / HLA-A11 (MHC class I alpha chain associated with beta-2-microglobulin)	Нуклеированные клетки (антигенпрезентирующая функция для CD8+ Т-клеток) / Nucleated cells (antigen-presenting function for CD8+ T cells)
<i>DRD2</i> (126450)	11q23.2	Дофаминовый рецептор 2-го типа / Dopamine receptor type 2	Головной мозг (стриатум / прилежащее ядро, черная субстанция, гипофиз), поджелудочная железа // Brain (striatum/nucleus accumbens, substantia nigra, pituitary gland), pancreas
<i>TPH1</i> (191060)	11p15.1	Триптофан гидроксилаза 1-го типа / Tryptophan hydroxylase type 1	Периферия (кишечник, эндотелий) / Periphery (intestine, endothelium)
<i>HTR2A</i> (182135)	13q14.2	5-HT (серотониновый) рецептор 2A типа / 5-HT (serotonin) receptor type 2A	ЦНС + периферия (тромбоциты) / CNS + periphery (platelets)

Примечание. OMIM (англ. *Online Mendelian Inheritance in Man*) – онлайн-база менделевской наследственности у человека; HLA-A (англ. *human leukocyte antigen A*) – человеческий лейкоцитарный антиген A; МНС (англ. *major histocompatibility complex*) – главный комплекс гистосовместимости; ЦНС – центральная нервная система.

Note. OMIM – *Online Mendelian Inheritance in Man*; HLA-A – *human leukocyte antigen A*; MHC – *major histocompatibility complex*; CNS – *central nervous system*.

вано с развитием некоторых форм эпилепсии. У этих пациентов прием ЛЕВ может агравировать эпилептические приступы. Например, замена цитозина (С) на тимин (Т) в положении 1708 (с.1708С>Т) в гене *SV2*, приводящая к замене аминокислоты аргинина на цистеин в положении 570 (р.570Arg>Cys) в белке *SV2*, ассоциировалась с развитием эпилептических приступов *de novo* у пациентов с эпилепсией в наблюдении D. Wang et al. (2019 г.) [50]. Наличие замены аргинина на глутамин в положении 383 (383R>Q) в белке *SV2*, обусловленной ОНВ в экзоне 5 гена *SV2A*, связано с фармакорезистентной эпилепсией, гиперкинезами, микроцефалией, задержкой развития и роста. ОНВ в кодирующей последовательности гена *SV2* ассоциированы с ингибированием нейротрансмиссии, снижением уровня ГАМК в гиппокампе, агравацией эпилептических приступов [51].

Исследования мутагенеза, молекулярных моделей и моделирование молекулярной динамики позволили выявить важные генетически детерминированные изменения структуры *SV2A*, влияющие на сайт связывания ЛЕВ и межмолекулярные взаимодействия. Так, J. Shi et al. (2011 г.) идентифицировали 14 замен последовательности аминокислот в белке *SV2A*, которые изменяли его связывание с ЛЕВ, включая F277A, W300A, W300F, Y462A, K694A, G303A, F658A, V661A, I663A, W666A, N667A, S294A, M301A и G659A [52]. J. Lee et al. (2015 г.) обнаружили два дополнительных остатка (W454 и D670), которые могут участвовать в сайте связывания ЛЕВ [53]. Ассоциативные генетические исследования и исследования *in silico*, улучшающие наше понимание возможного изменения взаимодействия *SV2A* с ЛЕВ, продолжаются [4].

Результаты влияния ЛЕВ на метаболизм ГАМК противоречивы. С одной стороны, в исследованиях *in vitro* ЛЕВ не изменял активность декарбоксилазы глутаминовой кислоты (англ. glutamic acid decarboxylase, GAD) (фермента, синтезирующего ГАМК) и фермента ГАМК-трансаминазы (разлагающего ГАМК). С другой стороны, в исследованиях *in vivo* при приеме высоких доз ЛЕВ выявлено снижение активности GAD в стриатуме и повышение в гипоталамусе, а также увеличение активности ГАМК-трансаминазы в коре, стриатуме, таламусе и мозжечке [4]. Кроме того, найдена тесная связь между *SV2A* и ГАМКергической системой. Так, у крыс с мутацией в гене *SV2A* (*SV2AL174Q*) показано снижение вызванного деполяризацией высвобождения ГАМК в гиппокампе и миндалевидном теле без изменения уровня глутамата [54, 55]. Эта связь может быть очень важна для фармакогеномики ЛЕВ, но для прояснения данной гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

Помимо воздействия на *SV2A*, ЛЕВ может оказывать противосудорожный эффект путем ингибирования глутаматергических AMPA-рецепторов¹ [56], которые сверхэкспрессируются в ранние постнатальные периоды. Показано, что активация этих рецепторов играет ключевую роль в модели неонатальных судорог, вызванных гипоксией, у грызунов. Для ингибирования гиперэкспрессированных AMPA-рецепторов может потребоваться более высо-

кая концентрация ЛЕВ, что усилит его противосудорожное действие. Хотя точные механизмы неизвестны, ЛЕВ, вероятно, оказывает эффект при неонатальных судорогах, воздействуя на несколько мишеней [57]. Однако роль ОНВ генов, кодирующих AMPA-рецепторы, в межиндивидуальном ответе на ЛЕВ у новорожденных пока неизвестна.

Не менее важна роль генов, кодирующих белки-транспортеры ЛЕВ (табл. 2). Вероятно, нефункциональные ОНВ гена *ABCB1* rs1045642 (3435C>T), rs1128503 (1236C>T) и rs2032582 (2677 G>T) ассоциированы с межиндивидуальными вариациями концентрации ЛЕВ в крови, ЦНС и нейротоксичностью у пациентов с эпилепсией [17, 18]. Исследования последних лет подтверждают эту гипотезу: у носителей вариативных генотипов 2677GT, 2677TT, 2677GA и 2677AT обнаружены более высокие концентрации ЛЕВ в крови и частота НР по сравнению с носителями распространенного гомозиготного генотипа 2677GG (р=0,021 и р=0,001 соответственно); у носителей гомозиготного генотипа 3435TT по вариативной аллели концентрации ЛЕВ и частота НР выше по сравнению с носителями гомозиготного и гетерозиготного генотипов по распространенной (нормальной) аллели – CC и CT (р=0,002 и р=0,000 соответственно) [31]; ассоциация ОНВ 1236C>T с концентрацией ЛЕВ в сыворотке крови и терапевтическим ответом на ЛЕВ пока не доказана и продолжает изучаться. Кроме того, T. Zhao et al. (2020 г.) [30] показали, что ОНВ 1236C>T находится в сильном неравновесном сцеплении с ОНВ 2677G>T/A в группах китайских детей с лекарственной устойчивостью к ЛЕВ и в группах с лекарственной чувствительностью к ЛЕВ (D'=0,70 и D'=0,81 соответственно; р<0,05). Синонимичный ОНВ 2677G>T/A находится в сильной линейной зависимости от несинонимичного ОНВ 3435C>T в обеих группах (D'=0,63 и D'=0,61 соответственно; р<0,05). Эти результаты подтверждают важность исследования гаплотипов (множественных генетических вариантов) гена *ABCB1* для проведения исследований корреляции фенотипа и генотипа и позволяют избежать ложных ассоциаций с одним ОНВ. В то же время исследования последнего десятилетия демонстрируют, что ассоциация между ОНВ гена *ABCB1* и лекарственной устойчивостью при эпилепсии не является однозначной у пациентов, проживающих в разных географических регионах и странах, а также в разных расовых и этнических группах в пределах одной страны [30, 58–62].

Особый научный и клинический интерес вызывают ЛЕВ-индуцированные нейротоксические НР, включая раздражительность, агрессивность или депрессию [63]. Ассоциативные генетические исследования указывают на возможную роль ОНВ в генах серотонинергической и дофаминергической систем (*SLC6A4* (5-HTTLPR), *DRD2*, *BDNF* и др.).

Генетически детерминированные особенности функционирования серотонинергической нейротрансмиссии играют важную роль в формировании поведенческого фенотипа у пациентов с эпилепсией. Так, гомозиготное и гетерозиготное носительство вариативного аллеля 779T (rs1799913) в интроне гена *TPH1*, кодирующего фермент

¹ AMPA (англ. alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) – альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота.

Таблица 2. Гены, кодирующие ключевые белки-транспортеры леветирацетама (ЛЕВ) и его метаболитов

Table 2. Genes encoding key transporter proteins for levetiracetam (LEV) and its metabolites

Ген (OMIM) / Gene (OMIM)	Цитогенетическая локализация / Cytogenetic localization	Белок / Protein	Органы с наибольшей экспрессией / Peak organ expression	Куда транспортируется / Final transport destination
<i>ABCC2/MRP2</i> (601107)	10q24.2	Белок, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью 2 – белок-транспортер, участвующий в выведении метаболитов ЛЕВ в желчь / Multidrug resistance-associated protein 2 – a transporter protein that facilitates LEV biliary excretion	Печень, кишечник, почки / Liver, intestines, kidneys	ГЭБ, печень / BBB, liver
<i>ABCB1/MDR1</i> (171050)	7q21.12	P-гликопротеин 1 – белок-транспортер эффлюкса, участвующий в выведении ЛЕВ через ГЭБ / P-glycoprotein-1 – a membrane efflux pump involved in excreting LEV across the BBB	Печень, почки, кишечник, эндотелий ГЭБ / Liver, kidneys, intestines, BBB endothelium	ГЭБ, кишечник / BBB, intestines

Примечание. OMIM (англ. Online Mendelian Inheritance in Man) – онлайн-база менделевской наследственности у человека; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер.

Note. OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man; BBB – blood-brain barrier.

триптофангидроксилазу, ассоциировано с риском агрессии, направленной на достижение определенной цели и характеризующейся отсутствием эмпатии и чувства вины, а носительство вариативного аллеля 218T (rs1800532) – с более частым ощущением и внешним выражением неспровоцированного гнева [33]. Гомозиготное и гетерозиготное носительство вариативного аллеля T (rs6311) в гене *HTR2A*, кодирующем серотониновые рецепторы 2A типа, расценивается как протективный биомаркер, ассоциированный со снижением риска суицида, а носительство полнофункционального аллеля 1019C (rs6295) – со значительным снижением риска антисоциального поведения [32]. Носительство короткого аллеля (S) по сравнению с носительством длинного аллеля (L) гена *5-HTTLPR*, кодирующего переносчик серотонина, ассоциировано с изменением уровня серотонина, что некоторые исследователи связывают непосредственно с реакцией на ЛЕВ, но пока исследования ограничены, а результаты противоречивы [64]. Кроме того, ЛЕВ имеет свой собственный кристаллический полиморфизм – формы I, II и III, влияющие на его эффекты на этот переносчик серотонина 5-HTTLPR, но не связанные с фармакогенетикой ЛЕВ.

Ассоциация ЛЕВ с носительством вариативных аллелей гена *BDNF*, кодирующего мозговой нейротрофический фактор, более сложная. С одной стороны, препарат имеет нейротрофический эффект за счет увеличения экспрессии *BDNF* в астроцитах и нейронах при нейровоспалении и повреждении нейронов, а также за счет прямого ингибирования уровня мРНК *BDNF*, наблюдаемого на животных моделях судорожного приступа, что позволяет предположить, что он нормализует уровень *BDNF*, поддерживая его противосудорожные свойства и свойства, стабилизирующие настроение. С другой стороны, препарат потенциально вызывает нейротоксичность (психические НР, включая

агрессивное поведение, возбуждение, галлюцинации), что, возможно, связано с его влиянием на модуляцию эффектов *BDNF* (нарушением баланса между нейротрофической и нейротоксичностью) [65–67]. Носительство вариативных аллелей некоторых ОНВ гена *BDNF* (rs1491850, rs12273363, rs2030324, rs11030108, rs6265, rs7124442, rs11030094 и др.) отчасти может объяснить межличностные различия в переносимости препарата у пациентов с эпилепсией [68].

Носительство вариативного аллеля ОНВ rs1800497 (*DRD2/ANKK1* Taq1A) гена *DRD2*, кодирующего дофаминовый рецептор D2 типа, ассоциировано с повышенным риском ЛЕВ-индуцированных психиатрических НР (раздражительность, импульсивность и агрессия) [69, 70]. На животной модели (крысы) показано, что этот ОНВ приводит к снижению плотности D2 рецепторов в стриатуме и префронтальной коре на 30%, что связано с развитием вышеуказанных НР при приеме ЛЕВ [71].

Также показан вклад в развитие ЛЕВ-индуцированных поведенческих расстройств генетически детерминированных особенностей функционирования норадренергической медиаторной системы. Например, носительство вариативного аллеля T (rs3785143) в гене *SLC6A2* ассоциировано с риском развития синдрома дефицита внимания с гиперактивностью преимущественно у девочек, в то время как у мальчиков носительство этого аллеля связано с агрессивным поведением [71].

Идентификацию группы пациентов с эпилепсией, подверженных высокому риску развития ЛЕВ-индуцированных психотических НР, можно было бы улучшить, включив в исследование не только рассмотренные выше фармакогенетические биомаркеры, но и известные клинические факторы риска, такие как депрессия или тревожность в анамнезе, а также употребление рекреационных наркотиков в прошлом [69, 72].

Фармакометаболические исследования ЛЕВ пока ограничены, но уже очерчивают три ключевые оси: эстеразный метаболизм, изменения липидного и энергетического обмена. Главный метаболит ЛЕВ (L057) представляет собой фармакологически неактивную карбоновую кислоту и используется прежде всего как индикатор активности эстеразного гидролиза препарата [73]. Это основной путь метаболизма ЛЕВ (около 24% дозы), реализуемый бета-эстеразами крови (в т.ч. эритроцитов) и тканей. Поскольку L057 не обладает противозепептической активностью и выводится почками, соотношение ЛЕВ/L057 рассматривается как специфичный и чувствительный метаболический биомаркер скорости внепеченочного (эстеразного) клиренса и, косвенно, межличностной вариативности данного пути у пациентов с эпилепсией. Об этом важно помнить в некоторых клинических ситуациях: интерпретации нетипично низких/высоких уровней ЛЕВ в крови по данным ТЛМ, оценка влияния сопутствующих препаратов-индукторов (на ЛЕВ они действуют минимально, но могут менять суммарный клиренс препарата без индукции активности эстераз), корректная преаналитика (в цельной крови ЛЕВ продолжает гидролизироваться, поэтому для ТЛМ следует использовать сыворотку/плазму и быстро отделять клетки или замораживать образцы, если необходимо их длительное хранение или транспортировка) [26]. Вся логика расчета эстеразной активности опирается на измерение обоих фармакометаболических биомаркеров (ЛЕВ и L057) и помогает отличить фармакокинетические причины вариативности терапевтического ответа на ЛЕВ от фармакодинамических [74].

Кроме того, в культуре астроцитов ЛЕВ изменяет профиль метаболитов кинуренинового пути: подавляет индуцированное интерфероном гамма и глутаматергическими агонистами высвобождение «проэксцитотоксичных» метаболитов (хинолиновой и циннабариновой кислот), одновременно повышая выход кинуреновой и ксантуреновой кислот – метаболитов с нейромодулирующими и потенциально нейропротективными свойствами [75]. Такой сдвиг может объясняться как глиальный (астроцитарный) эффект самого ЛЕВ, а не следствие накопления его метаболита L057 и теоретически должен снижать NMDA-опосредованную² гипервозбудимость нейронов [76]. На уровне фенотипа у конкретного пациента с эпилепсией это может сопровождаться как уменьшением риска эксцитотоксичности и снижением порога судорожной готовности, так и нейротоксичностью (прежде всего, развитием когнитивных НР).

Стресс-ассоциированный системный воспалительный ответ у больных эпилепсией индуцируется провоспалительными цитокинами (интерлейкином-1-бета, интерфероном гамма и фактором некроза опухоли альфа), которые активируются индоламин-2,3-диоксигеназой или триптофан-2,3-диоксигеназой. При этом часть триптофана (предшественника серотонина) уходит не в серотониновый путь, а в кинурениновый [77]. Одновременно снижается доступность этого предшественника серотонина и, что важнее, нарушается баланс между SV2 и нейроактивными метаболитами: микроглиальная «ветвь» че-

рез кинуренин-3-монооксигеназу усиливает образование 3-ОН-кинуренина и хинолиновой кислоты, тогда как астроцитарная «ветвь» дает больше кинуреновой кислоты [78, 79]. Исследования демонстрируют, что ЛЕВ-индуцированные депрессивные расстройства связаны не столько с прямой «серотониновой» недостаточностью, сколько с воспалительно-опосредованной реконfigurацией кинуренинового пути [80].

Клиническую значимость имеют и ассоциативные генетические исследования системы гистосовместимости. Так, HLA-A*1101 представляет собой доминирующий серотип HLA-A11 (A11), который является одним из самых распространенных генотипов HLA класса I в мире [81]. HLA-A образует рецепторную структуру в молекулах главного комплекса гистосовместимости класса I человека, которые представляют антигенные пептиды для CD8+ Т-клеток и вызывают цитотоксическую реакцию Т-лимфоцитов [81]. T.W. Yang et al. (2018 г.) выявили статистически значимую ассоциацию носительства варианта HLA-A*11:01 с риском повышенной раздражительности и агрессии. Это позволяет рассматривать данный вариант как дополнительный генетический биомаркер риска развития ЛЕВ-индуцированных поведенческих НР. Анализ стыковки *in silico* показал, что молекула ЛЕВ связывается в кармане P1 пептид-связывающей канавки HLA-A*1101 с относительно более сильным сродством, чем с другими подтипами HLA [81]. Также в нескольких работах продемонстрировано, что молекулы ЛЕВ могут напрямую взаимодействовать с молекулами HLA и запускать непредсказуемые иммунные реакции [81].

Таким образом, современные исследования в области фармакогеномики и фармакометабономики подтверждают необходимость перехода к мультиомическому принципу применения ЛЕВ для достижения оптимального баланса между эффективностью и безопасностью противозепептической терапии. Интеграция результатов фармакогенетического тестирования (ФГТ), включая детекцию носительства вариативных аллелей риска в генах SV2A, ABCB1, TPH1, HTR2A и DRD2, с ТЛМ уровня ЛЕВ в крови, моче и/или слюне и анализом фармакометаболического профиля пациента с эпилепсией (уровни L057 и аминокислотный обмен) позволит не только повысить прогноз терапевтического ответа, но и минимизировать риск развития нейротоксических НР, что имеет принципиальное значение для современной эпилептологии.

ТОКСИЧНОСТЬ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ / LEVETIRACETAM TOXICITY DURING PREGNANCY AND POSTPARTUM PERIOD

Выбор ПЭП для женщин с эпилепсией, планирующих беременность, пока остается темой дискуссии, поскольку как эпилепсия, так и ее лечение могут оказывать пагубное воздействие на мать и новорожденного [82]. Планирова-

² NMDA (англ. N-methyl-D-aspartate) – N-метил-D-аспартат.

ние беременности имеет решающее значение для сохранения достигнутой фармакоиндуцированной ремиссии эпилептических приступов. Для достижения наилучших результатов необходимо обсуждать с пациентками фертильного возраста, принимающими ПЭП в целом и ЛЕВ в частности, возможность планирования беременности минимум за 12 мес, т.к. может потребоваться длительное время (3–12 мес), чтобы переключиться или скорректировать дозу ПЭП, если они используют препарат с высоким риском тератогенности [83].

В целом ЛЕВ относится к ПЭП выбора в лечении эпилепсии во время беременности, поскольку обладает как высоким противосудорожным, так и низким тератогенным потенциалом. Однако его назначение у беременных пациенток с эпилепсией нуждается в проведении динамического ТЛМ уровня препарата в крови. Ежемесячный ТЛМ ЛЕВ рассматривается как важный диагностический инструмент для снижения риска развития или учащения эпилептических приступов во время беременности, поскольку беременность может привести к увеличению клиренса ЛЕВ, а степень изменения клиренса варьируется от пациентки к пациентке. Персонализированный подход к коррективке дозы ЛЕВ помогает поддерживать оптимальный контроль над эпилептическими приступами и обеспечивать безопасность терапии эпилепсии как для женщины, так и для плода [82].

Несмотря на удовлетворительную переносимость ЛЕВ в целом, у беременных женщин с эпилепсией он может индуцировать такие распространенные неврологические НР, как сонливость, головокружение, раздражительность и поведенческие изменения (агрессия, тревога), а также учащение эпилептических приступов, которые усиливаются на фоне физиологических сдвигов (падение концентрации ЛЕВ в крови до 60% из-за повышения его кли-

ренса в III триместре беременности) [84]. Это объясняет, почему ТЛМ ЛЕВ является ключом к безопасному ведению беременных пациенток. Для достижения целевого уровня ЛЕВ в крови и оптимального контроля над эпилептическими приступами во время беременности важен персонализированный подход с уточнением «идеального» терапевтического диапазона дозы этого ПЭП для конкретной женщины до беременности. При полном контроле над эпилептическими приступами целевой диапазон дозы устанавливается на уровне до зачатия или немного выше его, учитывая, что концентрация ЛЕВ в крови будет продолжать снижаться по мере развития беременности. Пик снижения уровня ЛЕВ в крови (на 40–60% от базового до беременности) достигается во II–III триместрах с повышением его клиренса на 80–120% за счет увеличения СКФ и почечного кровотока и усиления почечной элиминации ЛЕВ (табл. 3) [85].

Важно согласовать с женщиной, страдающей эпилепсией, что она должна уведомить лечащего врача-эпилептолога о наступлении беременности сразу, как только об этом узнает, поскольку начиная с I триместра показано проведение регулярного ТЛМ уровня ЛЕВ, кратность которого может достигать 1 раза в 4 нед у пациенток с неблагоприятным фармакогенетическим профилем (например, гомозиготные носительницы аллелей риска генов эстеразного пути и/или транспорта ЛЕВ через ГЭБ). Во время беременности дозировка ЛЕВ может быть увеличена на 500 мг/сут в зависимости от результатов ТЛМ, в среднем повышение дозы ЛЕВ составляет около 177% по сравнению с прегравидарным периодом (до зачатия) [85].

В послеродовом периоде необходимо быстрое возвращение к первоначальным (дородовым) дозам ЛЕВ с целью предупреждения его нейротоксического действия как на

Таблица 3. Колебания уровня леветирацетама (ЛЕВ) в крови у женщин во время беременности

Table 3. Levetiracetam (LEV) blood level fluctuations in women during pregnancy

Основной механизм изменения уровня ЛЕВ в крови / Main mechanism for LEV change in blood level	Фармакокинетика ЛЕВ при беременности / LEV pharmacokinetics in pregnancy	Риски / Risks	Рекомендации по ТЛМ и дозированию ЛЕВ / Recommendations for LEV TDM and dosing
Повышение скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока, приводящее к ускоренному выведению ЛЕВ через почки / Increased glomerular filtration rate and renal blood flow resulting in accelerated LEV renal excretion	Повышение клиренса ЛЕВ на 80–120% во II–III триместрах / Increase in LEV clearance by 80–120% in the second and third trimesters	Повышение риска рецидива эпилептических приступов при снижении концентрации ЛЕВ в крови / Increased risk of recurrent epileptic seizures upon decreased LEV blood levels	Определение базового уровня ЛЕВ в крови до беременности / Quantitating baseline LEV blood levels before pregnancy
Возможное влияние увеличенного объема распределения и других физиологических изменений, характерных для беременности / Increased distribution volume and other physiological changes typical to pregnancy	Снижение концентрации ЛЕВ в плазме на 40–60% от базового уровня / Decrease in plasma LEV concentration by 40–60% compared with baseline	Тератогенность ЛЕВ низкая, но данные ограничены / LEV exhibits low teratogenicity, but data are limited	Мониторинг концентрации ЛЕВ в крови каждые 4 нед во время беременности / Monitoring LEV blood concentrations every 4 weeks during pregnancy
			При снижении уровня ЛЕВ в крови на >30% от базового рекомендуется увеличение дозы на 25–50% / If LEV blood levels decrease by >30% from baseline, a 25–50% dose increase is recommended

Примечание. ТЛМ – терапевтический лекарственный мониторинг.

Note. TDM – therapeutic drug monitoring.

мать, так и на новорожденного, находящегося на естественном вскармливании грудным молоком (табл. 4, 5). Снижение дозы ЛЕВ начинается с 1–3-го дня после родоразрешения и продолжается каждые 3–5 дней до достижения средней дозы, составляющей около 136% от дозы на момент зачатия. Рекомендованное снижение дозы ЛЕВ в ранний послеродовой период может осуществляться с шагом 500 мг/сут [85].

Когда ТЛМ недоступен, коррекция дозы ЛЕВ для женщин фертильного возраста, страдающих эпилепсией, требует еще более тщательного рассмотрения и соблюдения конкретных условий их жизни и работы. Важно учитывать, что эмпирическое увеличение дозы во время беременности возможно, если соблюден любой из следующих трех критериев [85]:

- эпилептические приступы у пациентки включают фокальные и/или билатеральные тонико-клонические;
- контроль эпилептических приступов был чувствителен к изменениям уровней ЛЕВ до беременности;
- с момента наступления беременности пациентка получила самую низкую эффективную дозу ЛЕВ.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ / PROMISING AREAS FOR RESEARCH

ЛЕВ остается одним из ключевых ПЭП с предсказуемой фармакокинетикой, но межиндивидуальная вариабельность терапевтического ответа и риск нейротоксических НР требуют более точной стратификации пациентов в группе высокого риска. С позиции фармакогеномики клиническую значимость имеет ФГТ для идентификации гомозиготных (группа высокого риска) и гетерозиготных (группа среднего риска) носителей вариативных аллелей риска ОНВ генов-кандидатов, ассоциированных с выраженным или умеренным, соответственно, снижением скорости выведения (эффлюкса) ЛЕВ через ГЭБ из головного мозга в кровь, а также со скоростью его биотрансформации по эстеразному пути. Однако применение ФГТ для персонализированного дозирования ЛЕВ означает необходимость разработки валидированной скрининговой диагностической тест-системы (панели), включающей ранее изученные ОНВ генов *ABCB1*

Таблица 4. Колебания уровня леветирацетама (ЛЕВ) в крови у женщин в послеродовом периоде

Table 4. Levetiracetam (LEV) blood level fluctuations in postpartum women

Изменения клиренса и концентрации ЛЕВ в крови после родов / Change in LEV blood clearance and concentration postpartum	Рекомендации по ТЛМ и дозированию ЛЕВ / Recommendations for LEV TDM and dosing
Быстрое восстановление клиренса ЛЕВ до добеременных значений в течение 1–2 нед после родов / LEV clearance rapidly restored to pre-pregnancy levels within 1–2 weeks postpartum	Обсуждение с пациенткой до родов планирования своевременной коррекции дозы ЛЕВ после родоразрешения, учитывая ожидаемое увеличение концентрации ЛЕВ в крови в раннем послеродовом периоде / Before delivery, discuss with patient timely adjustment of LEV dose after delivery, taking into account expected increase in LEV blood concentrations in early postpartum period
Повышение концентрации ЛЕВ в плазме до добеременных уровней или выше / Increase in LEV plasma concentrations to pre-pregnancy / higher levels	ТЛМ уровня ЛЕВ в крови каждые 1–2 нед в течение первых 4–6 нед послеродового периода / TDM of LEV blood levels every 1–2 weeks during the first 4–6 weeks postpartum
Риск развития нейротоксических НР при отказе от коррекции дозы ЛЕВ / Risk of developing neurotoxic ADRs if LEV dose is not adjusted	При развитии первых симптомов нейротоксических НР (сонливость, головокружение, раздражительность) – срочная коррекция дозы ЛЕВ / If first symptoms of neurotoxic ADRs (drowsiness, dizziness, irritability) develop, urgently adjust LEV dose

Примечание. НР – нежелательные реакции; ТЛМ – терапевтический лекарственный мониторинг.

Note. ADRs – adverse drug reactions; TDM – therapeutic drug monitoring.

Таблица 5. Выведение леветирацетама с грудным молоком

Table 5. Levetiracetam excretion into breast milk

Концентрация ЛЕВ / LEV concentration		Риски для младенца / Neonatal risks	Рекомендации по грудному вскармливанию / Breastfeeding recommendations
В грудном молоке, мг/л* // In breast milk, mg/l*	В организме новорожденного, %** / In neonate body, %**		
24,4 (8,6–42,3)	2–13	Редкие случаи сонливости / Rare drowsiness	Допустимо; рекомендуется наблюдение за ребенком на предмет седации и других нейротоксических НР / Permitted; monitoring child for sedation and other neurotoxic ADRs is recommended

Примечание. НР – нежелательные реакции. * Среднее и диапазон значений. ** Доля от материнской дозы.

Note. ADRs – adverse drug reactions. * Mean and range of values. ** Percentage of maternal dose.

и SV2A, с перспективой расширения исследуемых ОНВ генов (*HLA-A*, *TPH1*, *HTR2A*, *DRD2* и др.), кодирующих альтернативные мишени действия ЛЕВ. Решение этой задачи возможно после накопления результатов валидированных ассоциативных генетических исследований [86]. В будущем корректная тактика эпилептолога может заключаться в использовании скрининговых (узких целевых) и расширенных панелей ФГТ, а также в персонализированной клинической интерпретации полученных результатов, особенно у пациентов с эпилепсией с ранними поведенческими НР или нестабильной экспозицией ЛЕВ в крови либо альтернативных биообразцах (слюне, моче).

Фармакометабомика ЛЕВ позволяет исследовать экспозиционные и эффекторные биомаркеры ЛЕВ-индуцированных нейротоксических НР [87]. Интеграция мультиомики (фармакогеномики и фармакометабомики) с цифровыми данными и искусственным интеллектом представляет особый интерес как ближайший эволюционный шаг современной эпилептологии, где уже формируется доказательная база, основанная на комбинированных моделях, обученных на клинике эпилептических приступов, нейрофизиологических исследованиях (электроэнцефалографии, электрокардиографии, актиграфии), лабораторных и «мультиомных» биомаркерах [88].

Параллельно развиваются цифровые стратификаторы риска ЛЕВ-индуцированных НР. Например, долгосрочные носимые сенсоры и алгоритмы глубокого обучения обеспечивают приближающееся к клинике предсказание «окон повышенного риска» эпилептических приступов у пациентов, получающих ЛЕВ по физиологическим по-

токам данных. Эти модели могут позволить синхронизировать действия эпилептолога в конкретные и обоснованные решения: более агрессивная титрация ЛЕВ в группах повышенного риска травмирующих эпилептических приступов и риска эпилептического статуса, раннее проведение ТЛМ в группах фармакогенетического риска, ранняя коррекция доз у пациентов с нестабильной экспозицией фармакометаболических биомаркеров ЛЕВ в крови, прогнозирование и предупреждение триггеров учащения эпилептических приступов, а также нейротоксических НР (прежде всего, поведенческих). На горизонте современной эпилептологии появляется возможность объединения потоков носимых данных, электроэнцефалографических параметров, фармакогенетических и фармакометаболических биомаркеров в единую систему поддержки принятия решений врачом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

ЛЕВ является одним из хорошо изученных ПЭП первой или второй очереди выбора за счет его селективного связывания с SV2A, предсказуемой фармакокинетики, минимальных межлекарственных взаимодействий и широкого спектра показаний. Разработка и внедрение в реальную клиническую практику эпилептолога фармакокинетических, фармакогенетических и фармакометаболических биомаркеров эффективности и безопасности ЛЕВ требуют взвешенного подхода, особенно в группах риска (дети, женщины детородного возраста, пожилые пациенты, больные в критическом состоянии).

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 22.02.2026 В доработанном виде: 15.05.2026 Принята к печати: 04.06.2026 Опубликована: 30.06.2026	Received: 22.02.2026 Revision received: 15.05.2026 Accepted: 04.06.2026 Published: 30.06.2026
Вклад авторов	Authors' contribution
Шнайдер Н.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста; Бадер В.В. – анализ литературы, написание текста; Пекарец Н.А. – сбор данных литературы; Быков Ю.Н. – редактирование текста; Ширукова А.М. – оформление таблиц; Насырова Р.Ф. – анализ нормативных документов, администрирование. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи	Shnyder N.A. – study concept and design, text writing; Bader V.V. – literature analysis, text writing; Pekarets N.A. – collection of literature data; Bykov Yu.N. – text editing; Shirukova A.M. – design of tables; Nasyrova R.F. – analysis of regulatory documents, administration. All authors have read and approved the final version of the manuscript
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов	The authors declare no conflict of interests
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки	The authors declare no funding
Этические аспекты	Ethics declarations
Неприменимо	Not applicable
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS LLC disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content
Права и полномочия	Rights and permissions
© 2026 Авторы; ООО «ИРБИС» Статья в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)	© 2026 The Authors. Publishing services by IRBIS LLC This is an open access article under CC BY-NC-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Levetiracetam (UCB-L059). Available at: [https://www.selleckchem.com/products/Levetiracetam.html#:~:text=Levetiracetam%20\(UCB%2DL059%2C%20SIB,dependent%20calcium%20\(Ca2+\)%20channel](https://www.selleckchem.com/products/Levetiracetam.html#:~:text=Levetiracetam%20(UCB%2DL059%2C%20SIB,dependent%20calcium%20(Ca2+)%20channel) (accessed 10.11.2025).
- Ковалёв И.Г., Васильева Е.В., Боков Р.О. и др. Изучение эффектов левитирацетама и нового производного 4-фенилпирролидона ГИЖ-290 в закрытом крестообразном лабиринте у мышей линий BALB/c и C57BL/6. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2017; 2: 25–9. Kovaliev I.G., Vasileva E.V., Bokov R.O., et al. The effects of levetiracetam and a new 4-phenylpyrrolidone derivative GIZh-290 in a closed cross-maze in BALB/c and C57BL/6 mice. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2017; 2: 25–9 (in Russ.).
- Kumar A., Maini K., Kadian R. Levetiracetam. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499890> (accessed 10.11.2025)
- Contreras-García I.J., Cárdenas-Rodríguez N., Romo-Mancillas A., et al. Levetiracetam mechanisms of action: from molecules to systems. *Pharmaceuticals*. 2022; 15 (4): 475. <https://doi.org/10.3390/ph15040475>.
- Klitgaard H., Matagne A., Nicolas J.M., et al. Brivaracetam: rationale for discovery and preclinical profile of a selective SV2A ligand for epilepsy treatment. *Epilepsia*. 2016; 57 (4): 38–48. <https://doi.org/10.1111/epi.13340>.
- Panebianco M., Bresnahan R., Marson A.G. 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>.
- Государственный реестр лекарственных средств. Левитирацетам. URL: <https://grls.pharm-portal.ru/grls/8d1dab4c-ed82-4aa2-86ca-d852494f6f07#summary> (дата обращения 11.11.2025). State Register of Medicines. Levetiracetam. Available at: <https://grls.pharm-portal.ru/grls/8d1dab4c-ed82-4aa2-86ca-d852494f6f07#summary> (in Russ.) (accessed 11.11.2025).
- Najafi S., Alavi M.S., Sadeghnia H.R. A meta-analytic evaluation of the efficacy and safety of levetiracetam for treating myoclonic seizures. *Heliyon*. 2025; 11 (3): e42244. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e42244>.
- Verrotti A., Cerminara C., Coppola G., et al. Levetiracetam in juvenile myoclonic epilepsy: long-term efficacy in newly diagnosed adolescents. *Dev Med Child Neurol*. 2008; 50 (1): 29–32. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.02009.x>.
- Castro C.A., Nascimento F.A., Beltran-Corbellini Á., et al. Levetiracetam, from broad-spectrum use to precision prescription: a narrative review and expert opinion. *Seizure*. 2023; 107: 121–31. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2023.03.017>.
- Lippa C.F., Rosso A., Hepler M., et al. Levetiracetam: a practical option for seizure management in elderly patients with cognitive impairment. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2010; 25 (2): 149–54. <https://doi.org/10.1177/1533317508325095>.
- Nevitt S.J., Sudell M., Cividini S., et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022; 4 (4): CD011412. <https://doi.org/10.1002/14651858>.
- Methaneethorn J., Leelakanok N. Population pharmacokinetics of levetiracetam: a systematic review. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol*. 2022; 17 (2): 122–34. <https://doi.org/10.2174/1574884716666210223110658>.
- Levetiracetam. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01202> (accessed 15.11.2025).
- Asconapé J.J. Use of antiepileptic drugs in hepatic and renal disease. *Handb Clin Neurol*. 2014; 119: 417–32. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4086-3.00027-8>.
- Shi M., Liu C., He L., et al. Therapeutic drug monitoring and the therapeutic reference range of levetiracetam for Chinese patients: problems and issues. *Seizure*. 2023; 109: 26–33. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2023.05.010>.
- Bodor G.S., Rands A.J. Quantitative LC-MS/MS method for the simultaneous measurement of six antiepileptics and pentobarbital in human serum. *Methods Mol Biol*. 2024; 2737: 43–54. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3541-4_5.
- Feng S., Bridgewater B., Strickland E.C., McIntire G. A rapid LC-MS-MS method for the quantitation of antiepileptic drugs in urine. *J Anal Toxicol*. 2020; 44 (7): 688–96. <https://doi.org/10.1093/jat/bkaa095>.
- Li W., Yang X., Chen Q., et al. Monitoring levetiracetam concentration in saliva during pregnancy is stable and feasible. *CNS Neurosci Ther*. 2024; 30 (7): e14827. <https://doi.org/10.1111/cns.14827>.
- Patsalos P.N., Spencer E.P., Berry D.J. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: a 2018 update. *Ther Drug Monit*. 2018; 40 (5): 526–48. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000546>.
- Choong E., Vassallo P., Aícuá-Rapún I., et al. Clinical value of saliva therapeutic drug monitoring of newer antiseizure medications. *Seizure*. 2025; 125: 106–12. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2025.01.013>.
- Jacob S., Nair A.B. An updated overview on therapeutic drug monitoring of recent antiepileptic drugs. *Drugs R D*. 2016; 16 (4): 303–16. <https://doi.org/10.1007/s40268-016-0148-6>.
- Dwivedi R., Singh M., Kaleelal T., et al. Concentration of antiepileptic drugs in persons with epilepsy: a comparative study in serum and saliva. *Int J Neurosci*. 2016; 126 (11): 972–8. <https://doi.org/10.3109/00207454.2015.1088848>.
- Jenirattithigarn N., Worachai N., Horsuwan S., et al. Determination of plasma levetiracetam level by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS-MS) and its application in pharmacokinetics studies in neonates. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2018; 1085: 13–20. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2018.03.037>.
- Zhang M., Jin Y., Li W., et al. Quantitation of levetiracetam concentrations in plasma and saliva samples by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry: application to therapeutic drug monitoring for pregnant women with epilepsy. *Biomed Chromatogr*. 2024; 38 (2): e5777. <https://doi.org/10.1002/bmc.5777>.
- Jarvie D., Mahmoud S.H. Therapeutic drug monitoring of levetiracetam in select populations. *J Pharm Pharm Sci*. 2018; 21 (1s): 149s–76s. <https://doi.org/10.18433/jpps30081>.
- WHO Model Lists of Essential Medicines. Available at: <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists> (accessed 22.11.2025).
- Приложение № 1 к распоряжению Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. № 2406-р. URL: <https://docs.cntd.ru/document/563469457?marker=6540IN> (дата обращения 22.11.2025). Appendix No. 1 to the Order of the Government of the Russian Federation dated October 12, 2019 No. 2406-r. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/563469457?marker=6540IN> (in Russ.) (accessed 22.11.2025).
- Kasimova A., Labutin D., Gvozdetsky A., Bozhkova S. Association of ABCB1 gene polymorphisms rs1128503, rs2032582, rs4148738 with anemia in patients receiving dabigatran after total knee arthroplasty. *Chin J Traumatol*. 2024; 27 (1): 27–33. <https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2023.06.003>.
- Zhao T., Yu J., Wang T.T., et al. Impact of ABCB1 polymorphism on levetiracetam serum concentrations in epileptic Uyghur children in China. *Ther Drug Monit*. 2020; 42 (6): 886–92. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000805>.
- Grewal G.K., Kukal S., Kanojia N., et al. In vitro assessment of the effect of antiepileptic drugs on expression and function of ABC transporters and their interactions with ABCC2. *Molecules*. 2017; 22 (10): 1484. <https://doi.org/10.3390/molecules22101484>.
- 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*. 2026; 14 (1): 51–65. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-498>.
- 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*. 2026; 14 (1): 51–65 (in Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-498>.
- Nowack A., Malarkey E.B., Yao J., et al. Levetiracetam reverses synaptic deficits produced by overexpression of SV2A. *PLoS One*. 2011; 6 (12): e29560. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029560>.
- Contreras-García I.J., Gómez-Lira G., Phillips-Farfán B.V., et al.

- Synaptic vesicle protein 2A expression in glutamatergic terminals is associated with the response to levetiracetam treatment. *Brain Sci.* 2021; 11 (5): 531. <https://doi.org/10.3390/brainsci11050531>.
35. Sanz-Blasco S., Piña-Crespo J.C., Zhang X., et al. Levetiracetam inhibits oligomeric Aβ-induced glutamate release from human astrocytes. *Neuroreport.* 2016; 27 (9): 705–9. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000601>.
36. Rainesalo S., Keränen T., Palmio J., et al. Plasma and cerebrospinal fluid amino acids in epileptic patients. *Neurochem Res.* 2004; 29 (1): 319–24. <https://doi.org/10.1023/b:nere.0000010461.34920.0c>.
37. Nagarkatti N., Deshpande L.S., DeLorenzo R.J. Levetiracetam inhibits both ryanodine and IP3 receptor activated calcium induced calcium release in hippocampal neurons in culture. *Neurosci Lett.* 2008; 436 (3): 289–93. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.02.076>.
38. Dubovsky S.L., Daurignac E., Leonard K.E., Serotte J.C. Levetiracetam, calcium antagonism, and bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2015; 35 (4): 422–7. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000343>.
39. Viguiet T., Agier M.S., Jonville-Béra A.P., et al. Drug clustering to anticipate new aspects of drug safety profile: application to gabapentinoids and other voltage-gated calcium channel ligand drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2024; 90 (2): 475–82. <https://doi.org/10.1111/bcp.15931>.
40. Deshpande L.S., Delorenzo R.J. Mechanisms of levetiracetam in the control of status epilepticus and epilepsy. *Front Neurol.* 2014; 5: 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00011>.
41. Alhowail A.H., Alharbi A.M. Exploring how levetiracetam mitigates toxicity and ameliorates memory impairment. *Front Pharmacol.* 2025; 16: 1651414. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1651414>.
42. Italiano D., Perucca E. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age: an update. *Clin Pharmacokinet.* 2013; 52 (8): 627–45. <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0067-4>.
43. Arfman I.J., Wammes-van Der Heijden E.A., ter Horst P.G.J., 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>.
44. Sourbron J., Chan H., Wammes-van D.H.E., et al. Review on the relevance of therapeutic drug monitoring of levetiracetam. *Seizure.* 2018; 62: 131–5. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.004>.
45. Kharouba M., Aboelezz A., Kung J.Y., Mahmoud S.H. The impact of augmented renal clearance on the pharmacokinetics of levetiracetam in critically ill patients: a literature review. *J Clin Pharmacol.* 2025; 65 (7): 815–34. <https://doi.org/10.1002/jcph.70007>.
46. Bilbao-Meseguer I., Barrasa H., Rodríguez-Gascón A., et al. Optimization of levetiracetam dosing regimen in critically ill patients with augmented renal clearance: a Monte Carlo simulation study. *J Intensive Care.* 2022; 10 (1): 21. <https://doi.org/10.1186/s40560-022-00611-w>.
47. Ong C.L.J., Goh P.S.J., Teo M.M., et al. Pharmacokinetics of levetiracetam in neurosurgical ICU patients. *J Crit Care.* 2021; 64: 255–61. <https://doi.org/10.1016/j.jcrr.2021.04.013>.
48. Cook A.M., Hall K., Kolpek J.H., et al. Enhanced renal clearance impacts levetiracetam concentrations in patients with traumatic brain injury with and without augmented renal clearance. *BMC Neurol.* 2024; 24 (1): 12. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03515-w>.
49. Badura-Stronka M., Kuszel Ł., Wencel-Warot A., et al. Broadening the phenotypic spectrum of the presumably epilepsy-related SV2A gene variants. *Epilepsy Res.* 2023; 190: 107101. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2023.107101>.
50. Wang D., Zhou Q., Ren L., et al. Levetiracetam-induced a new seizure type in a girl with a novel SV2A gene mutation. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019; 181: 64–6. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.03.020>.
51. Serajee F.J., Huq A.M. Homozygous mutation in synaptic vesicle glycoprotein 2A gene results in intractable epilepsy, involuntary movements, microcephaly, and developmental and growth retardation. *Pediatr Neurol.* 2015; 52 (6): 642–51. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.02.011>.
52. Shi J., Anderson D., Lynch B.A., et al. Combining modelling and mutagenesis studies of synaptic vesicle protein 2A to identify a series of residues involved in racetam binding. *Biochem Soc Trans.* 2011; 39 (5): 1341–7. <https://doi.org/10.1042/BST0391341>.
53. Lee J., Daniels V., Sands Z.A., et al. Exploring the interaction of SV2A with racetams using homology modelling, molecular dynamics and site-directed mutagenesis. *PLoS One.* 2015; 10 (2): e0116589. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116589>.
54. Tokudome K., Okumura T., Terada R., et al. A missense mutation of the gene encoding synaptic vesicle glycoprotein 2A (SV2A) confers seizure susceptibility by disrupting amygdalar synaptic GABA release. *Front Pharmacol.* 2016; 7: 210. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00210>.
55. Ohno Y., Tokudome K. Therapeutic role of synaptic vesicle glycoprotein 2A (SV2A) in modulating epileptogenesis. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2017; 16 (4): 463–71. <https://doi.org/10.2174/1871527316666170404115027>.
56. Carunchio I., Pieri M., Ciotti M.T., et al. Modulation of AMPA receptors in cultured cortical neurons induced by the antiepileptic drug levetiracetam. *Epilepsia.* 2007; 48 (4): 654–62. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00973.x>.
57. Hughes S., Blumenthal M., Johnson A., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levetiracetam in neonatal seizures: what we still need to know. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2025; 30 (2): 170–81. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-30.2.170>.
58. Magadmi R. Pharmacogenetics of anti-seizure medications in Arab countries: a comprehensive review. *Future Sci OA.* 2025; 11 (1): 2528490. <https://doi.org/10.1080/20565623.2025.2528490>.
59. Yu L., Liao W.P., Yi Y.H., et al. ABCB1 G2677T/A polymorphism is associated with the risk of drug-resistant epilepsy in Asians. *Epilepsy Res.* 2015; 115: 100–8. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2015.05.015>.
60. Li H., Wang B., Chang C., et al. The roles of variants in human multidrug resistance (MDR1) gene and their haplotypes on antiepileptic drugs response: a meta-analysis of 57 studies. *PLoS One.* 2015; 10 (3): e0122043. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122043>.
61. Stasiolek M., Romanowicz H., Polatyńska K., et al. Association between C3435T polymorphism of MDR1 gene and the incidence of drug-resistant epilepsy in the population of Polish children. *Behav Brain Funct.* 2016; 12 (1): 21. <https://doi.org/10.1186/s12993-016-0106-z>.
62. Chouchi M., Kaabachi W., Klau H., et al. Relationship between ABCB1 3435TT genotype and antiepileptic drugs resistance in epilepsy: updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2017; 17 (1): 32. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0801-x>.
63. Chouchi M., Klau H., Ben-Youssef Turki I., Hila L. ABCB1 polymorphisms and drug-resistant epilepsy in a Tunisian population. *Dis Markers.* 2019; 2019: 1343650. <https://doi.org/10.1155/2019/1343650>.
64. Усольцева А.А., Кривцова Е.Р., Дмитренко Д.В. Фармакокинетические факторы развития поведенческих нежелательных реакций на фоне приема противосудорожных препаратов (клинический случай). *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки.* 2024; 3: 58–65.
- Usoltseva A.A., Krivcova E.R., Dmitrenko D.V. Pharmacogenetic factors in the development of behavioral adverse reactions while taking antiepileptic drugs: a clinical case. *Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences.* 2024; 3: 58–65 (in Russ.).
65. Kikuyama H., Hanaoka T., Kanazawa T., et al. The mechanism of anti-epileptogenesis by levetiracetam treatment is similar to the spontaneous recovery of idiopathic generalized epilepsy during adolescence. *Psychiatry Investig.* 2017; 14 (6): 844–50. <https://doi.org/10.4306/pi.2017.14.6.844>.
66. McGonigal A., Becker C., Fath J., et al. BDNF as potential biomarker of epilepsy severity and psychiatric comorbidity: pitfalls in the clinical population. *Epilepsy Res.* 2023; 195: 107200. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2023.107200>.
67. Cardile V., Pavone A., Gulino R., et al. Expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in rat astrocyte cultures treated with levetiracetam. *Brain Res.* 2003; 976 (2): 227–33. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(03\)02720-3](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(03)02720-3).
68. Warburton A., Miyajima F., Shazadi K., et al. NRSF and BDNF polymorphisms as biomarkers of cognitive dysfunction in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016; 54: 117–27. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015>.
69. Campbell C., McCormack M., Patel S., et al. A pharmacogenomic assessment of psychiatric adverse drug reactions to levetiracetam. *Epilepsia.* 2022; 63 (6): 1563–70. <https://doi.org/10.1111/epi.17228>.

70. Иващенко Д.В., Хоанг С.З., Тазагулова М.Х. и др. Полиморфные варианты DRD2 rs1800497 и ABCB1 3435C>T ассоциированы с параметрами безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом: результаты пилотного исследования. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12 (5): 24–31. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-24-31>.
- Ivashchenko D.V., Khoang S.Z., Tazagulova M.K., et al. The polymorphic variants DRD2 rs1800497 and ABCB1 3435C>T are associated with antipsychotic safety parameters in adolescents with an acute psychotic episode: the results of a pilot study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika / Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020; 12 (5): 24–31 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-24-31>.
71. Усольцева А.А., Дмитренко Д.В., Зобова С.Н. и др. Генетические факторы риска развития поведенческих нежелательных реакций у пациентов с эпилепсией, принимающих левитирацетам. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019; 11 (4): 68–76. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-68-76>.
- Usoltseva A.A., Dmitrenko D.V., Zobova S.N., et al. Genetic risk factors for behavioral adverse reactions in epileptic patients taking levetiracetam. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika / Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019; 11 (4): 68–76 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-68-76>.
72. Josephson C.B., Engbers J.D.T., Jette N., et al. Prediction tools for psychiatric adverse effects after levetiracetam prescription. *JAMA Neurol*. 2019; 76 (4): 440–6. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.4561>.
73. Patsalos P.N., Ghattaura S., Ratnaraj N., Sander J.W. In situ metabolism of levetiracetam in blood of patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2006; 47 (11): 1818–21. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00819.x>.
74. Peng Y., Fu S., Liu H., Lucia L.A. Accurately determining esterase activity via the isosbestic point of p-nitrophenol. *BioRes*. 2016; 11 (4): 10099–111. <https://doi.org/10.15376/biores.11.4.10099-10111>.
75. Fukuyama K., Okada M. Effects of levetiracetam on astroglial release of kynurenine-pathway metabolites. *Br J Pharmacol*. 2018; 175 (22): 4253–65. <https://doi.org/10.1111/bph.14491>.
76. Lee C.Y., Chen C.C., Liou H.H. Levetiracetam inhibits glutamate transmission through presynaptic P/Q-type calcium channels on the granule cells of the dentate gyrus. *Br J Pharmacol*. 2009; 158 (7): 1753–62. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00463.x>.
77. Yu Y., Sun F.J. Research progress on the role of inflammatory mediators in the pathogenesis of epilepsy. *Ibrain*. 2024; 11 (1): 44–58. <https://doi.org/10.1002/ibra.12162>.
78. Giorgini F., Huang S.Y., Sathyaikumar K.V., et al. Targeted deletion of kynurenine 3-monooxygenase in mice: a new tool for studying kynurenine pathway metabolism in periphery and brain. *J Biol Chem*. 2013; 288 (51): 36554–66. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.503813>.
79. Cuartero M.I., de la Parra J., Garcia-Culebras A., et al. The kynurenine pathway in the acute and chronic phases of cerebral ischemia. *Curr Pharm Des*. 2016; 22 (8): 1060–73. <https://doi.org/10.2174/1381612822666151214125950>.
80. Miller A.H., Raison C.L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016; 16 (1): 22–34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>.
81. Yang T.W., Moon J., Kim T.J., et al. HLA-A*11:01 is associated with levetiracetam-induced psychiatric adverse events. *PLoS One*. 2018; 13 (7): e0200812. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200812>.
82. Bansal R., Suri V., Chopra S., et al. Levetiracetam use during pregnancy in women with epilepsy: preliminary observations from a tertiary care center in Northern India. *Indian J Pharmacol*. 2018; 50 (1): 39–43. https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_692_17.
83. Anti-seizure medications & pregnancy suitability. Available at: <https://epilepsypregnancy.com/for-clinicians/anti-seizure-medications> (accessed 03.12.2025).
84. Fallik N., Trakhtenbroit I., Fahoum F., Goldstein L. Therapeutic drug monitoring in pregnancy: levetiracetam. *Epilepsia*. 2024; 65 (5): 1285–93. <https://doi.org/10.1111/epi.17925>.
85. Anti-seizure medication level checks during pregnancy. Available at: <https://epilepsypregnancy.com/for-clinicians/anti-seizure-medications-level-checks> (accessed 03.12.2025).
86. Shahid A., Hameed K., Zainab A., et al. Advances in pharmacogenomics: optimizing antiepileptic drug therapy for drug-resistant epilepsy. *Explor Neuroprot Ther*. 2024; 4: 240–50. <https://doi.org/10.37349/ent.2024.00080>.
87. Balestrini S., Sisodiya S.M. Pharmacogenomics in epilepsy. *Neurosci Lett*. 2018; 667: 27–39. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.01.014>.
88. Yetgin A. Revolutionizing multi-omics analysis with artificial intelligence and data processing. *Quant Biol*. 2025; 13 (3): e70002. <https://doi.org/10.1002/qub.2.70002>.

Сведения об авторах / About the authors

Шнайдер Наталья Алексеевна, д.м.н., проф. / Natalia A. Shnayder, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>. WoS ResearcherID: M-7084-2014. Scopus Author ID: 24503222300. eLibrary SPIN-code: 1952-3043. E-mail: naschnaider@yandex.ru.

Бадер Виолетта Владимировна / Violetta V. Bader – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8279-4198>. Scopus Author ID: 58076147700. eLibrary SPIN-code: 7191-5739.

Пекарец Николай Александрович / Nikolai A. Pekarets – ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5895-1778>. eLibrary SPIN-code: 4649-4169.

Быков Юрий Николаевич, д.м.н., проф. / Yury N. Bykov, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7836-5179>. WoS ResearcherID: S-6938-2016. Scopus Author ID: 57200671414. eLibrary SPIN-code: 8393-4911.

Ширукова Асият Мухтаровна / Asiyat M. Shirukova – ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6045-3906>. eLibrary SPIN-code: 4730-9057.

Насырова Регина Фаритовна, д.м.н. / Regina F. Nasyrova, Dr. Sci. Med. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>. WoS ResearcherID: H-7787-2016. eLibrary SPIN-code: 1952-3043.