

УДК 615.065:615.21:615.015.4

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-386>

Обзорная статья | Review



Фармакогенетически-информированная фармакометабономика как инновационный подход к оценке безопасности и риска фармакотерапии препаратами вальпроевой кислоты

Н.А. Шнайдер^{1,2,✉}, В.В. Гречкина¹, В.В. Архипов³, Р.Ф. Насырова¹

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

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

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Шнайдер Наталья Алексеевна naschnaider@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Вальпроевая кислота (ВК) — психотропное лекарственное средство, применение которого может сопровождаться развитием серьезных нежелательных реакций (НР). На безопасность вальпроатов могут существенно влиять фармакогенетика и фармакометабономика. При этом единые подходы к прогнозированию рисков, профилактике и коррекции ВК-индуцированных НР отсутствуют.

Цель. Систематизировать результаты отечественных и зарубежных исследований токсических метаболитов ВК и разработать новый персонализированный подход к оценке безопасности и рисков при фармакотерапии вальпроатами в реальной клинической практике.

Обсуждение. Проведен анализ данных отечественных и зарубежных публикаций, отражающих результаты доклинических и клинических исследований роли токсических метаболитов ВК, поступивших в базы данных eLibrary, PubMed®, Scopus, Google Scholar в период 2012–2022 гг. Критериями включения статей в исследование являлись наличие полнотекстовых публикаций на русском или английском языках, тип публикации — оригинальная статья, систематический обзор, метаанализ, Кокрейновский обзор, клинический случай. Показано, что число изученных токсических метаболитов ВК более 20. Они образуются в результате метаболизма ВК в печени с участием ферментов Р-окисления, ацетилирования (бета-окисления) и глюкуронидации. Функциональная активность этих ферментов генетически детерминирована и ассоциирована с гетерозиготным или гомозиготным носительством нефункциональных и низкофункциональных аллелей однонуклеотидных вариантов генов, кодирующих эти ферменты. Трансфер результатов доклинических и клинических исследований в реальную клиническую практику с использованием фармакогенетически-информированной фармакометабономики может повысить безопасность ВК и ее соединений. Это новый персонализированный подход, позволяющий на основе фармакогенетического профилирования идентифицировать пациентов группы высокого риска развития ВК-индуцированных НР, индивидуально

© Н.А. Шнайдер, В.В. Гречкина, В.В. Архипов, Р.Ф. Насырова, 2023

подбирать стартовые и целевые дозы ВК и ее соединений, определять сроки и кратность проведения терапевтического лекарственного мониторинга, мониторинга токсических метаболитов ВК в биологических жидкостях (кровь, слюна, моча) и выбрать стратегию профилактики и коррекции ВК-индуцированных НР с учетом фармакометаболического профиля конкретного пациента.

Выводы. Надлежащее осуществление мониторинга ВК-индуцированных НР всеми участниками обращения лекарственных средств, активное вовлечение неврологов и психиатров в прогнозирование и профилактику возможного развития НР, наблюдение за безопасностью лечения вальпроатами, включение в учебные программы профессионального обучения неврологов и психиатров конкретных разделов по практическому применению фармакогенетически-информированной фармакометабономики и фармаконадзора будут способствовать повышению качества медицинской помощи пациентам с неврологическими заболеваниями и психическими расстройствами.

Ключевые слова: вальпроевая кислота; вальпроат-индуцированные нежелательные реакции; вальпроат-индуцированный метаболический синдром; токсические метаболиты; сывороточные биомаркеры; плазменные биомаркеры; мочевые биомаркеры; фармакометабономика; фармакогенетика; персонализированная медицина

Для цитирования: Шнайдер Н.А., Гречкина В.В., Архипов В.В., Насырова Р.Ф. Фармакогенетически-информированная фармакометабономика как инновационный подход к оценке безопасности и риска фармакотерапии препаратами вальпроевой кислоты. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(4):450–462. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-386>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. В.В. Архипов — член редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Pharmacogenetics-Informed Pharmacometabolomics as an Innovative Approach to Assessing the Safety and Risk of Pharmacotherapy with Valproic Acid

Natalia A. Shnayder^{1,2,✉}, Violetta V. Grechkina¹, Vladimir V. Arkhipov³, Regina F. Nasyrova¹

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

² Shared Core Facilities “Molecular and Cellular Technologies”, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partisan Zheleznaya St., Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

³ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Natalia A. Shnayder** naschnaider@yandex.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. Valproic acid (VPA) is a psychotropic medicinal product, which may be associated with serious adverse drug reactions (ADRs). While pharmacogenetics and pharmacometabolomics can significantly affect the safety of valproates, there are no unified approaches to predicting, preventing, and correcting VPA-induced ADRs.

Aim. This study aimed to collate the results of national and international studies on toxic VPA metabolites and to develop a novel personalised approach to assessing the safety and risks of valproate therapy in real-world clinical practice.

Discussion. This study analysed national and international publications reflecting the results of preclinical and clinical studies on toxic VPA metabolites submitted to e-Library, PubMed, Scopus, and Google Scholar in 2012–2022. The inclusion criteria were full-text original articles, systematic reviews, meta-analyses, Cochrane reviews, and clinical cases in Russian or English. According to the analysis results, VPA has 20 studied toxic metabolites, which result from hepatic VPA metabolism involving P-oxidation, acetylation (β -oxidation), and glucuronidation enzymes. The functional activity of these enzymes is genetically determined and associated with heterozygous or homozygous carriage of non-functional/low-function single-nucleotide variant alleles in genes encoding these enzymes. The safety of VPA and its compounds can be improved by transferring the results of preclinical and clinical studies into real-world clinical practice using pharmacogenetics-informed pharmacometabolomics. Pharmacogenetics-informed pharmacometabolomics is a novel and personalised approach that helps, based on pharmacogenetic profiling, identify patients at high risk of VPA-induced ADRs, individually select starting and target doses of VPA and its compounds, determine the timing and frequency for therapeutic drug monitoring and monitoring toxic VPA metabolites in biological fluids (blood, saliva, and urine), and select a strategy for the prevention and correction of VPA-induced ADRs, taking into account patients' individual pharmacometabolic profiles.

Conclusions. The quality of medical care for patients with neurological diseases and mental disorders will improve with proper monitoring of VPA-induced ADRs by all entities involved in the medicinal product life cycle; active involvement of neurologists and psychiatrists in the prediction, prevention, and monitoring of the safety of valproate treatment; and inclusion of specific sections on practical pharmacogenetics-informed pharmacometabolomics and pharmacovigilance in the professional training curricula for neurologists and psychiatrists.

Keywords: valproic acid; valproate-induced adverse reactions; valproate-induced metabolic syndrome; toxic metabolites; serum biomarkers; plasma biomarkers; urinary biomarkers; pharmacometabolomics; pharmacogenetics; personalised medicine

For citation: Shnyder N.A., Grechkina V.V., Arkhipov V.V., Nasyrova R.F. Pharmacogenetics-informed pharmacometabolomics as an innovative approach to assessing the safety and risk of pharmacotherapy with valproic acid. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(4):450–462. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-386>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Vladimir V. Arkhipov has been a member of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2021. The other authors declare having no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

С позиции персонализированной медицины оценка безопасности и рисков фармакотерапии эпилепсии и эпилептических синдромов у детей и взрослых должна базироваться на фармакогенетическом профилировании конкретного пациента, что нашло отражение в приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.04.2018 № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины»¹.

Вальпроевая (2-пропилвалериановая) кислота (ВК) применяется в качестве препарата для основного и вспомогательного контроля фокальных приступов с нарушением и без нарушения сознания, абсансов, тонико-клонических приступов и миоклонуса. Применение препаратов ВК регламентируется клиническими рекомендациями «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей»². Вальпроаты используются в амбулаторной практике для терапии эпилепсии и эпилептических синдромов более

чем в 60% случаев [1]. Но результаты исследований последних десятилетий свидетельствуют о том, что длительный прием ВК и ее соединений (вальпроатов) сопряжен с риском хронической интоксикации [2]. Кроме того, среди всех противосудорожных препаратов (ПЭП) вальпроаты вызывают наибольшую тревогу в аспекте безопасности и риска негативного влияния на детей, рожденных женщинами, принимавшими ПЭП во время беременности (в частности, риск врожденных дефектов нервной трубки, черепно-лицевых деформаций, пороков развития, затрагивающих разные системы органов у детей, родившихся у матерей, принимавших во время беременности вальпроевую кислоту, по сравнению с их частотой при приеме во время беременности ряда других противосудорожных препаратов) [3, 4]. Это было отражено в информационном письме ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 15.05.2019 № 10073³, в котором подчеркнута необходимость унификации инструкций по медицинскому применению вальпроатов

¹ <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71847662/>

² <https://ruans.org/Text/Guidelines/epilepsy-2022.pdf>

³ <https://docs.cntd.ru/document/560829842>

и приведения их в соответствие следующим требованиям: 1) в разделе «Противопоказания» рекомендовано привести дополнительные противопоказания к применению в следующей редакции: «период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения; период беременности при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств; женщины с сохраненным детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предотвращения беременности»; 2) в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания» рекомендовано дополнительно указать следующие противопоказания: «применение вальпроевой кислоты противопоказано: в период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения; в период беременности при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств; у женщин с детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предотвращения беременности».

В информационном письме ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 05.05.2023 № 8626⁴ производителям лекарственных средств (ЛС) рекомендовано внести изменения в инструкцию по медицинскому применению препаратов, содержащих в качестве действующего (активного) соединения ВК, с указанием не только возможного тератогенного, но и нейротоксического риска (в частности, риска нарушения психического развития у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроатов). В связи с этим Минздрав России в Письме от 19.05.2023 № 25-6/4732⁵ рекомендовал практикующим врачам, назначающим вальпроаты, усилить мероприятия по оценке риска и мониторингу ВК-индуцированных нежелательных реакций (НР) в реальной клинической практике.

До настоящего времени отсутствуют единые подходы к прогнозированию рисков, профилактике и коррекции ВК-индуцированных НР, ассоциированных с неблагоприятным действием ее токсических метаболитов. Кроме того, в настоящее время нет общепринятых персонализированных алгоритмов принятия решений для практикующего врача (невролога, психиатра, клинического фармаколога), которые могли бы облегчить трансфер результатов

фундаментальных (доклинических) и клинических исследований токсических метаболитов ВК в реальную клиническую практику, а также реализацию требований нормативных документов на уровне учреждений здравоохранения.

Первое предложение по информатизации алгоритма принятия решений при назначении препаратов ВК было внесено Е.Н. Бочановой и соавт. [5], в том числе было рекомендовано использование отечественного алгоритма ДРАКОН (Дружелюбный Русский Алгоритмический язык, Который Обеспечивает Наглядность)⁶. Однако развитие новых медицинских технологий в области персонализированной медицины свидетельствует о том, что в оценке безопасности и риска ВК-индуцированных НР необходимо учитывать не только фармакогеномику [6], но и фармакометабономику [7, 8] и транскриптомику [9, 10]. Наиболее изученными и доступными для внедрения на уровне практического здравоохранения являются фармакогеномические и фармакометаболические биомаркеры, ассоциированные с безопасностью и рисками фармакотерапии вальпроатами [6–8].

В 2011 г. предложен персонализированный подход к фармакотерапии, получивший название «фармакометаболически-информированная фармакогеномика», который направлен на выявление биомаркеров результата лечения [11]. Он представляет собой одну из перспективных стратегий на стыке фармакометабономики и фармакогеномики и может дать ключ к пониманию механизмов образования, действия и утилизации токсических метаболитов ВК. Однако в аспекте применения этого персонализированного подхода к прогнозированию безопасности и оценке рисков фармакотерапии ВК и ее соединениями следует признать существенные ограничения. Во-первых, ВК и большинство ее реактивных метаболитов являются нестабильными соединениями, поэтому требуется соблюдение особых технических условий при заборе и хранении образцов [12]. Во-вторых, ВК имеет сложный путь метаболизма, включая глюкуронидацию с участием изоферментов семейства уридинглюкуронилтрансферазы, Р-окисление с участием изоферментов цитохрома Р450 печени и ацетилирование в цикле трикарбоновых кислот, что объясняет наличие широкого спектра ее метаболитов,

⁴ <https://base.garant.ru/406902156/>

⁵ <https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=827824#rSFsynTgNONJca0o>

⁶ Сморгалов АЮ, Бочанова ЕН, Гусев СД, Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Насырова РФ и др. Клиническая алгоритмическая медицина. Алгоритмы диагностики и лечения на медицинском языке ДРАКОН. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022.

число которых в метаболической карте достигает 50, среди которых более 20 являются токсическими⁷. В-третьих, в случае развития ВК-индуцированных НР необходимо исследование изученных ранее фармакометаболических маркеров ВК в динамике. Такой подход хотя и более информативен для оценки безопасности, но менее полезен для оценки рисков фармакотерапии ВК и ее соединений, поскольку до развития или на начальных стадиях развития НР уровни фармакометаболических маркеров в биологических жидкостях организма человека (кровь, моча, ликвор, слюна, пот) могут быть в референсных коридорах [7, 8]. Наконец, с позиции фармакоэкономики такой подход также имеет ограничения в связи с высокой стоимостью диагностического оборудования, реактивов и низкотемпературных холодильников для хранения биообразцов.

В 2023 г. предложен альтернативный подход — фармакогенетически-информированная фармакометабомика [7], который позволяет прогнозировать индивидуальный риск повышения уровней токсичных метаболитов ВК и развития серьезных НР, включая врожденные пороки развития у плода [13, 14] и расстройства аутистического спектра [15], на основе результатов фармакогенетического тестирования, которые не меняются на протяжении всей жизни человека, и оптимизировать выбор и объем фармакометаболических исследований (в частности, с использованием газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием). Это важный аспект движения к медицине 4P (Predictive, Preventive, Personalised, Participatory), направленной на прогнозирование, профилактику, персонализацию терапии и мотивированное участие самого пациента в медицинских мероприятиях [16].

Цель работы — систематизировать результаты отечественных и зарубежных исследований токсических метаболитов вальпроевой кислоты и разработать персонализированный подход к оценке безопасности и рисков фармакотерапии вальпроатами.

Мы провели поиск полнотекстовых публикаций на русском или английском языках в базах данных eLibrary, PubMed®, Scopus, Google Scholar по следующим ключевым словам: вальпроевая кислота, вальпроат-индуцированные нежелательные реакции; вальпроат-индуцированный

метаболический синдром; фармакометабомика; фармакогеномика; сывороточные биомаркеры; плазменные биомаркеры; мочевые биомаркеры; Р-окисление; глюкуронидация; ацетилирование; персонализированная медицина; гены, однонуклеотидные варианты. Проведен анализ оригинальных статей, систематических обзоров, метаанализов, Кокрейновских обзоров, клинических случаев. Из анализа были исключены дублирующие публикации, а также статьи, в которых данные не были статистически значимыми, данные однонуклеотидных вариантов и полиморфизмов не соответствовали международным номенклатурным базам данных, ассоциации с конкретными аллелями/генотипами не были указаны в статьях, выборки составляли менее 100 человек.

Поиск проводили в период с 10.12.2021 по 19.12.2022 путем двойного независимого рецензирования. Всего по ключевым словам было найдено 2175 статей. После исключения статей, не удовлетворяющих критериям включения, в анализ вошли 37 статей. Кроме того, в обзор включены более ранние публикации, представляющие исторический интерес.

Токсичные метаболиты вальпроевой кислоты

Метаболит — это любое вещество, образующееся в процессе метаболизма [17]. Кроме того, термин «метаболит» относится к веществам, которые остаются (циркулируют в крови, накапливаются в органах и тканях, выводятся с мочой) после расщепления (метаболизма) препарата организмом [18]. Исследования токсических метаболитов ВК продолжаются уже много лет. Важно, что число изученных токсических метаболитов ВК превышает число известных терапевтических метаболитов [19], но их клиническая роль в терапевтическом ответе на вальпроаты продолжает изучаться.

Токсичность — это способность веществ, действуя на биологические системы, вызывать их повреждение, нарушая физиологические функции организма, а при тяжелых повреждениях его гибель. Измерение токсичности означает определение количества вещества, действуя в котором оно вызывает различные формы токсического процесса. Чем в меньшем количестве вещество инициирует токсический процесс, тем оно токсичнее⁸. Токсические эффекты

⁷ <https://hmdb.ca/>

⁸ https://mir.ismu.baikal.ru/src/downloads/2a723707_2e97701e_osnovy_toksikologii.pdf

метаболизм ВК зависят от дозы и могут поражать всю систему, такую как центральная нервная система (ЦНС), или конкретный орган, такой как печень. Токсичные метаболиты могут образовываться в организме человека в виде промежуточных продуктов, побочных продуктов или конечных продуктов метаболизма ЛС [7]. В литературе описано множество примеров того, как гепатоциты организуют метаболические процессы в пространстве и времени, чтобы предотвратить накопление этих токсичных метаболитов ВК или снизить их уровень в органах и тканях, в которых происходят биологические процессы, наиболее чувствительные к токсичным метаболитам ВК [2, 7, 20].

Наиболее изученные токсичные метаболиты ВК в крови (сыворотке и плазме) и моче представлены в *таблицах 1, 2*.

Известные генетические биомаркеры изменений метаболизма ВК обобщены нами ранее

в работе [7]. В целом проанализированные нами метаболиты ВК можно разделить на три группы: терапевтические, нейтральные и токсичные. Однако такую оценку следует считать условной, поскольку эффект метаболитов ВК будет зависеть от цели терапевтической стратегии при конкретном заболевании у конкретного пациента (индивидуума). Один и тот же метаболит ВК может рассматриваться как терапевтический (например, при массивных опухолях и нейродегенеративных заболеваниях) или токсический (например, при врожденных пороках развития плода у женщин, принимающих ВК во время беременности).

Механизмы действия токсичных метаболитов вальпроевой кислоты

Развитие ВК-индуцированных НР сопряжено с накоплением в крови токсичных метаболитов ВК в результате первичного (генетически

Таблица 1. Токсичные метаболиты вальпроевой кислоты в сыворотке и плазме крови [7, 21]

Table 1. Toxic metabolites of valproic acid in serum and plasma [7, 21]

Метаболиты <i>Metabolites</i>	Номер в HMDB ⁹ <i>HMDB⁹ number</i>
3-гидроксивальпроевая кислота <i>3-Hydroxyvalproic acid</i>	HMDB0013899
4-гидроксивальпроевая кислота <i>4-Hydroxyvalproic acid</i>	HMDB0013900
5-гидроксивальпроевая кислота <i>5-Hydroxyvalproic acid</i>	HMDB0013898
Вальпроил-КоА <i>Valproyl-CoA</i>	HMDB0013115
Вальпроилкарнитин <i>Valproyl-carnitine</i>	HMDB0259757
2-н-пропил-2-пентеновая кислота <i>2-n-Propyl-2-pentenoic acid</i>	HMDB0013902
2-н-пропил-4-оксопентановая кислота <i>2-n-Propyl-4-oxopentanoic acid</i>	HMDB0060683
2-пропил-2,4-пентадиеновая кислота <i>2-Propyl-2,4-pentadienoic acid</i>	HMDB0060682
3-оксовальпроевая кислота <i>3-oxo-Valproic acid</i>	HMDB0060685
4-ене-вальпроевая кислота <i>4-ene-Valproic acid</i>	HMDB0013897
2-ене-вальпроевая кислота <i>2-ene-Valproic acid</i>	HMDB0013902
2-ене-вальпроевая кислота-КоА <i>2-ene-Valproic acid-CoA</i>	HMDB0060714
3-ене-вальпроевая кислота-КоА <i>3-ene-Valproic acid-CoA</i>	HMDB0060740
2,4-вальпроевая кислота-глюкуронид <i>2,4-Valproic acid-glucuronide</i>	Отсутствует в HMDB [21] <i>Not in the HMDB [21]</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. HMDB — База данных метаболома человека, CoA — коэнзим А.

Note. HMDB, Human Metabolome Database; CoA, coenzyme A.

⁹ <https://hmdb.ca/>

Таблица 2. Токсичные метаболиты вальпроевой кислоты в моче [7]**Table 2.** Toxic metabolites of valproic acid in urine [7]

Метаболиты <i>Metabolites</i>	Номер HMDB ¹⁰ <i>HMDB¹⁰ number</i>
3-гидроксивальпроевая кислота <i>3-Hydroxyvalproic acid</i>	HMDB0013899
4-гидроксивальпроевая кислота <i>4-Hydroxyvalproic acid</i>	HMDB0013900
5-гидроксивальпроевая кислота <i>5-Hydroxyvalproic acid</i>	HMDB0013898
3-оксовальпроевая кислота <i>3-oxo-Valproic acid</i>	HMDB0060685
2-ене-вальпроевая кислота <i>2-ene-Valproic acid</i>	HMDB0013902
2-ене-вальпроевая кислота-КоА <i>2-ene-Valproic acid-CoA</i>	HMDB0060714
3-ене-вальпроевая кислота-КоА <i>3-ene-Valproic acid-CoA</i>	HMDB0060740
2-пропил-2,4-пентадиеновая кислота <i>2-Propyl-2,4-pentadienoic acid</i>	HMDB0060682
2-н-пропил-4-оксопентановая кислота <i>2-n-Propyl-4-oxopentanoic acid</i>	HMDB0060683

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. HMDB – База данных метаболома человека, КоА – коэнзим А.

Note. HMDB, Human Metabolome Database; CoA, coenzyme A.

детерминированного [2, 7]) нарушения ее метаболизма. Кроме того, повышение уровня токсичных метаболитов ВК в биологических жидкостях, органах и тканях может происходить при длительной терапии и/или при использовании высокой дозы вальпроатов, при вторичных нарушениях метаболизма ВК в печени (например, у пожилых пациентов, у пациентов с печеночной недостаточностью) или при нарушении выведения токсичных метаболитов ВК из кровотока через почки в результате их первичного или вторичного распада [6].

Одной из причин развития НР на фоне накопления в организме токсичных метаболитов ВК является индуцированный дефицит карнитина из-за выведения вальпроил-карнитина с мочой и, как следствие, нарушения митохондриального окисления [7, 22]. Кроме того, некоторые метаболиты ВК токсичны для изолированных митохондрий печени с эффектом, сходным с накоплением ВК [23]. В результате развивается микровезикулярный стеатоз печени, а также гипераммониемия, ацидоз

анионного разрыва, метаболическая энцефалопатия и гепатотоксичность [24]. Токсичные метаболиты ВК также могут оказывать тератогенное действие [13–15], подавляя гены *IGF2R*, *RGS4*, *COL6A3*, *EDNRB* и *KLF6*, что ассоциировано с врожденными пороками развития нервной трубки (в частности, *spina bifida*) [25] у детей, матери которых принимали вальпроат во время беременности [26, 27].

Кроме того, совместное применение ВК с другими ЛС может привести к повышению уровня токсичных метаболитов ВК в крови. Например, ацетилсалициловая кислота повышает уровни ВК и ее токсичных метаболитов в плазме, конкурируя за связывание с белками плазмы [28, 29]. Результаты изучения метаболического профиля ацетилсалициловой кислоты указывают на то, что салицилат, вероятно, ингибирует β-окисление ВК, уменьшая образование вальпроил-КоА, что, в свою очередь, приводит к повышенному образованию токсических метаболитов в результате альтернативного пути метаболизма (например, Р-окисления) [30].

¹⁰ Там же.

Токсичные метаболиты ВК могут вызывать медикаментозно-индуцированный паркинсонизм с равной степенью вероятности у мужчин и женщин, но чаще у пожилых людей вне зависимости от дозы вальпроатов [31]. Согласно данным предыдущих исследований, у всех пациентов с паркинсонизмом, вызванным ВК, уровни ВК в сыворотке крови находились в терапевтическом диапазоне (50–100 мкг/мл), но уровень нейротоксичных метаболитов ВК не исследовался [32]. Длительное применение ВК в поддерживающей дозе, по-видимому, приводят к повышению уровня ее токсичных метаболитов в ЦНС, что является основной причиной возникновения этой НР [7, 8]. Эта гипотеза подтверждается результатами исследований, демонстрирующих, что симптомы ВК-индуцированного паркинсонизма обычно уменьшаются в течение нескольких недель и полностью исчезают в течение нескольких месяцев после прекращения приема ВК [33].

Фармакогенетически-информированная фармакометабономика вальпроевой кислоты

В XXI веке были обнаружены, идентифицированы и количественно определены многие токсические метаболиты ВК в биологических жидкостях и/или тканях человеческого организма. Технические и научные достижения в секвенировании ДНК объясняют важность перехода от изучения отдельных токсических метаболитов ВК и отдельных одонуклеотидных вариантов к изучению, вероятно, сотен метаболитов ВК и даже большего количества геномных вариантов в одной клетке или субъекте [7]. В последние десятилетия стало возможным комбинировать и интегрировать большие массивы данных, полученные с помощью различных технологий «-омиков», чтобы улучшить наше понимание молекулярной основы рисков ВК-индуцированных НР и/или фенотипов неблагоприятного лекарственного ответа на ВК и ее терапевтические и токсические метаболиты.

Новая концепция о том, что метаболомные профили (метаболиты) могут помочь в прогнозировании фенотипов возможных НР, ассоциированных с действием ВК и ее токсичных метаболитов [34], представляется актуальной и важной с клинической точки зрения. Очевидно, что различия в метаболитном профиле у пациентов, принимающих ВК и ее соединения, отражают межиндивидуальные различия, обусловленные как факторами окружающей

среды (например, дозой ВК или продолжительностью терапии), так и генетическими факторами. Фармакометабономика, особенно в сочетании с фармакогеномикой, позволит практикующему неврологу, психиатру, клиническому фармакологу и другим специалистам получить лучшее понимание общей молекулярной изменчивости, которая способствует индивидуальным различиям в терапевтическом ответе на ВК [35, 36].

Таким образом, фармакогеномика и фармакометабономика ВК тесно взаимосвязаны. Однако, несмотря на значительный прогресс в применении комплексного подхода (фармакогеномика + фармакометабономика) за последнее десятилетие, большинство исследователей и клиницистов по-прежнему сосредоточены на использовании только одного метода «-омиков» в реальной клинической практике с использованием ВК и ее соединений без кумулятивной оценки потенциального вклада различных «-омиков», которые могли бы обеспечить такой комбинированный подход [34]. Например, фармакогенетика, фокусирующаяся на отдельных генах и их влиянии на ожидаемый лекарственный ответ на ВК, а также оценка индивидуального (персонализированного) риска развития ВК-индуцированных НР трансформировалась в фармакогеномику, предполагающую использование общегеномных исследований клинических фенотипов ЛС [35].

В реальной клинической практике может потребоваться дальнейшая эволюция фармакогеномики и фармакометабомики ВК в «фармакоомику», особенно для исследований медикаментозной терапии препаратами ВК при сложных заболеваниях со множеством различных основополагающих проблем в основе патофизиологических механизмов (прежде всего неврологических заболеваний и психических расстройств) [36]. Важно отметить, что фармакогеномика и фармакометабономика ВК могут быть особенно полезны при совместном применении. Это отражено во впервые предложенной нами персонализированной стратегии фармакотерапии – фармакогенетически-информированной фармакометабомики [7], которая начинается с фармакогеномики ВК и позволяет геномным данным направлять исследование фармакометабомики ВК (рис. 1).

Использование предложенной нами персонализированной стратегии фармакотерапии ВК может быть особенно полезным в отдельных клинических ситуациях. Например, при генетически детерминированном повышении уровня

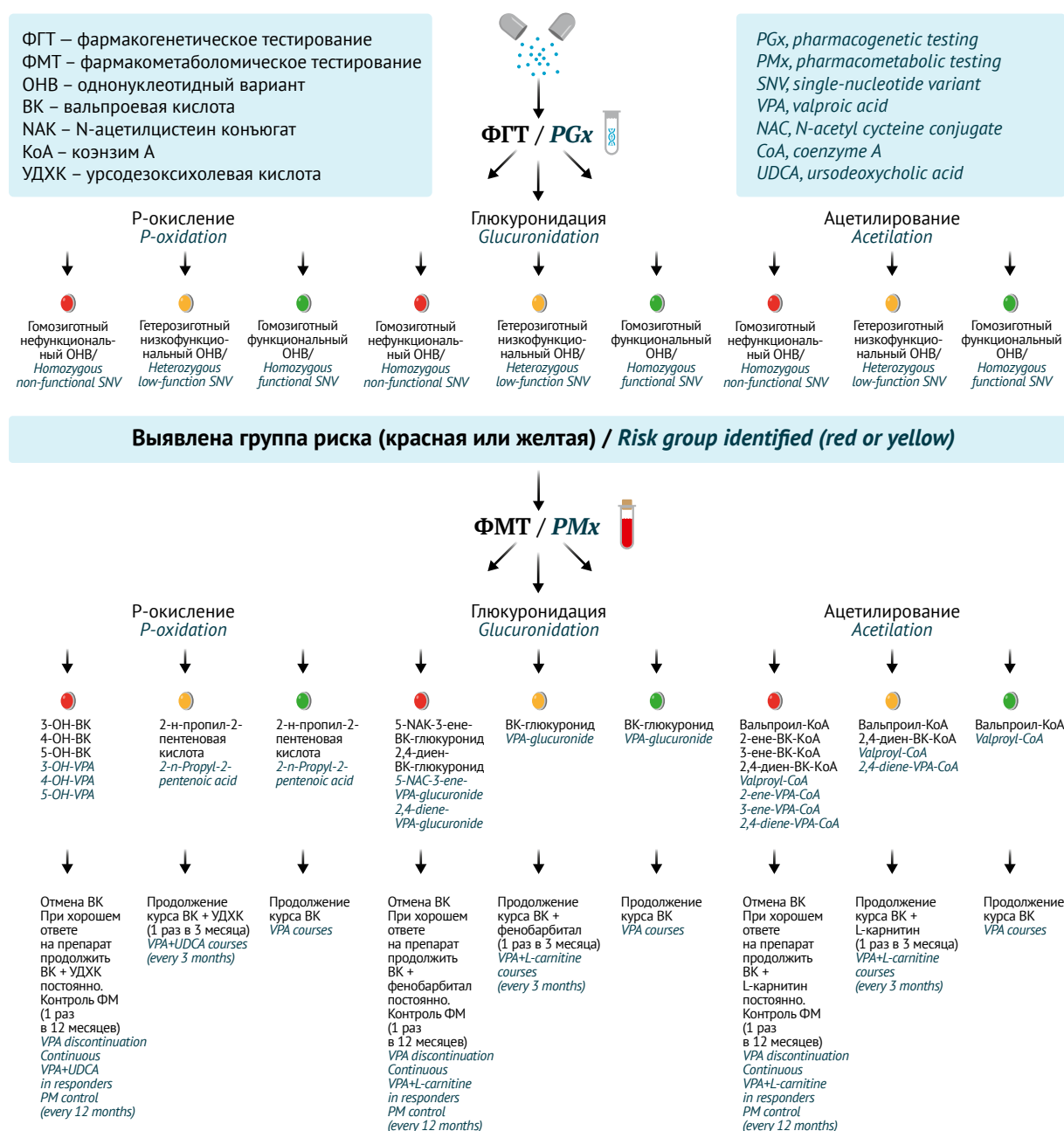
Метаболиты вальпроевой кислоты / Valproic acid metabolites

Рисунок подготовлен авторами по данным источника [7] с изм. / The figure is adapted by the authors from [7]

Рис. 1. Фармакогенетически-информированная фармакометабомика – новый подход к оценке риска развития и коррекции нежелательных реакций, вызванных токсическими метаболитами вальпроевой кислоты

Fig. 1. Pharmacogenetics-informed pharmacometabolomics is a new approach to the risk assessment and correction of adverse reactions to toxic valproic acid metabolites

токсичных метаболитов, связанном с нарушением митохондриального окисления, при котором ВК ингибирует биосинтез карнитина путем снижения концентрации альфа-кетоглутарата и может способствовать развитию дефицита

карнитина, препараты L-карнитина являются препаратом выбора для коррекции НР, индуцированных ВК. Известно, что L-карнитин – производное аминокислоты, которое служит важным кофактором в бета-окислении жирных

кислот [37], включая ВК. L-карнитин все чаще рекомендуется для лечения гипераммониемии, вызванной ВК. Это корректирующее ЛС при ВК-индуцированной гипераммониемии и других НР действует как акцептор токсичных метаболитов, таких как вальпроил-КоА. Сложный эфир вальпроил-карнитина впоследствии выводится с мочой. В результате нормализации соотношения ацил-КоА/КоА-ОН в митохондриях происходит обратное ингибирование β -окисления, что, в свою очередь, приводит к образованию ацетил-КоА. Повышение уровня ацетил-КоА обеспечивает образование N-ацетилглюкозамин 6-фосфат деацетилазы и последующую детоксикацию аммиака до мочевины, тем самым корректируется гипераммониемия. L-карнитин хорошо переносится, и сообщения о возможных НР редки [37–39].

При повышении уровня токсичных метаболитов, вызванном нарушением Р-окисления ВК, с целью коррекции НР предпочтительнее назначать препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Известно, что УДХК является первичной желчной кислотой, которая синтезируется в организме человека [40] и оказывает прямое цитопротекторное действие благодаря стабилизации мембраны гепатоцитов и улучшению окислительного фосфорилирования митохондрий. Кроме того, УДХК предотвращает изменение проницаемости митохондриальной мембраны и способствует снижению ВК-индуцированной высокой сывороточной активности аланиновой и аспарагиновой трансаминаз [41].

Фенобарбитал является хорошо зарекомендовавшим себя корректором НР, развивающихся при повышении уровня токсических метаболитов ВК на фоне нарушения глюкурононизации [42]. Это ЛС уже много лет используется для детоксикации у пациентов, страдающих различными формами седативной зависимости, а также при интоксикации психотропными ЛС. Существует также надежный клинический тест с использованием пентобарбитала для оценки переносимости психотропных ЛС и, таким образом, определения режима дозирования для замены фенобарбитала [43].

Таким образом, сформулированный нами новый персонализированный подход к оценке совокупного риска развития НР, связанного с повышением уровня токсичных метаболитов ВК в крови и моче, и коррекции клинических проявлений НР позволит клиницистам адаптировать классические методы лечения с использованием препаратов ВК у конкретных пациентов

с позиций фармакогеномики и фармакометабономики в неврологии и психиатрии. Следует признать, что практикующим неврологам и психиатрам часто не хватает адекватных объективных данных для подлинной персонализации психофармакотерапии [44, 45].

Комбинация фармакогеномики и фармакометабономики может быть использована для выявления основных молекулярных путей и генетических вариаций в генах-кандидатах, кодирующих ключевые ферменты биотрансформации ВК, что позволит объяснить индивидуальные фенотипы пациентов с неврологическими заболеваниями и психическими расстройствами (распространенный метаболитатор, промежуточный метаболитатор, медленный метаболитатор, быстрый метаболитатор) [6, 16] и обеспечить достижение оптимального баланса между эффективностью и безопасностью вальпроатов.

Результаты проводимых в настоящее время клинических исследований влияния полиморфизма генов на безопасность ЛС в ближайшем будущем могут быть использованы для персонализации выбора фармакотерапии с использованием препаратов ВК, что будет способствовать предотвращению развития НР, в том числе лекарственно-индуцированных заболеваний [46].

Заключение

Широкое применение препаратов ВК в неврологической и психиатрической практике определяет пристальное внимание со стороны органов фармаконадзора к безопасности фармакотерапии. Предложенный в работе комплексный персонализированный подход к оценке совокупного риска развития НР, связанного с повышением уровня токсичных метаболитов ВК в крови и моче, основан на методологии фармакогенетически-информированной фармакометабономики. Использование этого подхода позволит персонализированно прогнозировать ВК-индуцированные НР и повысить безопасность фармакотерапии препаратами ВК. Активное вовлечение врачей-клиницистов в процесс выявления и регистрации НР, возникающих в процессе лечения, а также включение в учебные программы непрерывного медицинского образования разделов по фармаконадзору и персонализированному прогнозированию рисков НР призвано способствовать надлежащему осуществлению мониторинга эффективности и безопасности фармакотерапии, в том числе препаратами ВК, и повышению качества медицинской помощи.

Литература / References

1. Бочанова ЕН, Шнайдер НА, Зырянов СК, Дмитренко ДВ, Журавлев ДА, Ноздрачев КГ и др. Оценка потребления противоэпилептических препаратов в амбулаторной практике. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(3):90–2. Bochanova EN, Shnayder NA, Zyryanov SK, Dmitrenko DV, Zhuravlev DA, Nozdachev KG, et al. Consumption of antiepileptic drugs in the outpatient practice. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2016;25(3):90–2 (In Russ.). EDN: [VXESIF](#)
2. Шнайдер НА, Дмитренко ДВ. Хроническая интоксикация вальпроевой кислотой в эпилептологии: диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):94–9. Shnaider NA, Dmitrenko DV. Chronic valproic acid intoxication in epileptology: diagnosis and treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):94–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-94-99>
3. Наумова ГИ, Власов ПН, Прусакова ОИ, Усольцева АА, Шнайдер НА, Дмитренко ДВ. Отмена препаратов вальпроевой кислоты во время беременности при эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):27–33. Naumova GI, Vlasov PN, Prusakova OI, Usoltseva AA, Shnayder NA, Dmitrenko DV. Withdrawal of valproic acid during pregnancy in women with epilepsy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):27–33 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-27-33>
4. Авакян ГН, Блинов ДВ, Авакян ГГ, Акарачкова ЕС, Бурд СГ, Власов ПН и др. Ограничения использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин: расширение противопоказаний в инструкции по медицинскому применению, основанное на данных реальной клинической практики. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019;11(2):110–23. Avakyan GN, Blinov DV, Avakyan GG, Akarachkova ES, Burd SG, Vlasov PN, et al. Restrictions on the use of valproate in female patients of reproductive age: the updated recommendations based on recent clinical data. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019;11(2):110–23 (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.2.110-123>
5. Бочанова ЕН, Гусев СД, Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Насырова Р.Ф. Алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты для терапии эпилепсии. *Доктор.Ру*. 2019;(6):6–11. Bochanova EN, Gusev SD, Dmitrenko DV, Shnayder NA, Nasyrova RF. A protocol for personalized valproic acid therapy for epilepsy. *Doctor.Ru*. 2019;(6):6–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-161-6-6-11>
6. Насырова Р.Ф., Незнанов Н.Г. *Клиническая психофармакогенетика*. СПб: ДЕАН; 2020. Nasyrova RF, Neznanov NG. *Clinical psychopharmacogenetics*. St Petersburg: DEAN; 2020 (In Russ.). EDN: [QCOSIL](#)
7. Shnayder NA, Grechkina VV, Khasanova AK, Bochanova EN, Dontceva EA, Petrova MM, et al. Therapeutic and toxic effects of valproic acid metabolites. *Metabolites*. 2023;13(1):134. <https://doi.org/10.3390/metabo13010134>
8. Shnayder NA, Grechkina VV, Trefilova VV, Efremov IS, Dontceva EA, Narodova EA, et al. Valproate-induced metabolic syndrome. *Biomedicines*. 2023;11(5):1499. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051499>
9. Aluru N, Deak KL, Jenny MJ, Hahn ME. Developmental exposure to valproic acid alters the expression of microRNAs involved in neurodevelopment in zebrafish. *Neurotoxicol Teratol*. 2013;40:46–58. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2013.10.001>
10. Hara Y, Ago Y, Takano E, Hasebe S, Nakazawa T, Hashimoto H, et al. Prenatal exposure to valproic acid increases miR-132 levels in the mouse embryonic brain. *Mol Autism*. 2017;8:33. <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0149-5>
11. Ji Y, Hebring S, Zhu H, Jenkins GD, Biernacka J, Snyder K, et al. Glycine and a glycine dehydrogenase (GLDC) SNP as citalopram/escitalopram response biomarkers in depression: pharmacometabolomics-informed pharmacogenomics. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(1):97–104. <https://doi.org/10.1038/clpt.2010.250>
12. Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, Leeder JS, Song W, Birnbaum AK, et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(4):236–41. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32835ea0b2>
13. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Егорова АТ, Бочанова ЕН, Веселова ОФ, Кантимирова ЕА и др. *Эпилепсия и беременность*. М.: Медика; 2014. Dmitrenko DV, Shnaider NA, Egorova AT, Bochanova EN, Veselova OF, Kantimirova EA, et al. *Epilepsy and pregnancy*. Moscow: Medika; 2014 (In Russ.). EDN: [UCPBJR](#)
14. Власов ПН, Карлов ВА, Петрухин ВА. Эпилепсия и беременность: современная терапевтическая тактика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;(1):13–7. Vlasov PN, Karlov VA, Petrukhin VA. Epilepsy and pregnancy: current therapeutic tactics. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;(1):13–7 (In Russ.). EDN: [RBTDHH](#)
15. Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, Vestergaard M. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013;309(16):1696–703. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2270>
16. Сычев ДА, Шувев ГН, Торбенков ЕС, Адриянова МА. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога. *Consilium Medicum*. 2017;19(1):61–8. Sychev DA., Shuev GN, Torbenkov ES, Adriyanova MA. Personalized medicine: clinical pharmacol-

- ogist's opinion. *Consilium Medicum*. 2017;19(1):61–8 (In Russ.). EDN: [YSQFFL](#)
17. Siemes H, Nau H, Schultze K, Wittfoht W, Drews E, Penzien J, Seidel U. Valproate (VPA) metabolites in various clinical conditions of probable VPA-associated hepatotoxicity. *Epilepsia*. 1993;34(2):332–46. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02419.x>
 18. Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, Leeder JS, Song W, Birnbaum AK, et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(4):236–41. <https://doi.org/10.1097/fpc.0b013e32835ea0b2>
 19. Wishart DS, Guo A, Oler E, Wang F, Anjum A, Peters H, et al. HMDB 5.0: The Human Metabolome Database for 2022. *Nucleic Acids Res*. 2022;50(D1):D622–31. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1062>
 20. Chateauvieux S, Morceau F, Dicato M, Diederich M. Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:479364. <https://doi.org/10.1155/2010/479364>
 21. Tang W, Abbott FS. Bioactivation of a toxic metabolite of valproic acid, (E)-2-propyl-2,4-pentadienoic acid, via glucuronidation. LC/MS/MS characterization of the GSH-glucuronide diconjugates. *Chem Res Toxicol*. 1996;9(2):517–26. <https://doi.org/10.1021/tx950120y>
 22. Lheureux PE, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009;47(2):101–11. <https://doi.org/10.1080/15563650902752376>
 23. Millington DS, Bohan TP, Roe CR, Yergey AL, Liberato DJ. Valproylcarnitine: a novel drug metabolite identified by fast atom bombardment and thermospray liquid chromatography-mass spectrometry. *Clin Chim Acta*. 1985;145(1):69–76. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(85\)90020-8](https://doi.org/10.1016/0009-8981(85)90020-8)
 24. Torres S, Baulies A, Insausti-Urkia N, Alarcón-Vila C, Fuchó R, Solsona-Vilarrasa E, et al. Endoplasmic reticulum stress-induced upregulation of STARD1 promotes acetaminophen-induced acute liver failure. *Gastroenterology*. 2019;157(2):552–68. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.023>
 25. Kudin AP, Mawasi H, Eisenkraft A, Elger CE, Bialer M, Kunz WS. Mitochondrial liver toxicity of valproic acid and its acid derivatives is related to inhibition of α -lipoamide dehydrogenase. *Int J Mol Sci*. 2017;18(9):1912. <https://doi.org/10.3390/ijms18091912>
 26. Kim B, Kim CY, Lee MJ, Joo YH. Preliminary evidence on the association between *XBP1-116C/G* polymorphism and response to prophylactic treatment with valproate in bipolar disorders. *Psychiatry Res*. 2009;168(3):209–12. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.05.010>
 27. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Строчкая ИГ, Кичкайло АС, Зобова СН. Механизмы вальпроат-индуцированного тератогенеза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(15):89–96. Dmitrenko DV, Shnaider NA, Strotskaya IG, Kichkaylo AS, Zobova SN. Mechanisms of valproate-induced teratogenesis. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(15):89–96 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-15-89-96>
 28. Doré M, San Juan AE, Frenette AJ, Williamson D. Clinical importance of monitoring unbound valproic acid concentration in patients with hypoalbuminemia. *Pharmacotherapy*. 2017;37(8):900–7. <https://doi.org/10.1002/phar.1965>
 29. Patel AR, Nagalli S. Valproate toxicity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 32809733
 30. Li X, Zhu Y, He H, Lou L, Ye W, Chen Y, Wang J. Synergistically killing activity of aspirin and histone deacetylase inhibitor valproic acid (VPA) on hepatocellular cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;436(2):259–64. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.05.088>
 31. Вайман ЕЭ, Шнайдер НА, Незнанов НГ, Насырова РФ. Лекарственно-индуцированный паркинсонизм. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2021;31(1):96–103. Vaiman EE, Shnaider NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. Drug-induced parkinsonism. *Social and Clinical Psychiatry*. 2021;31(1):96–103 (In Russ.). EDN: [MWEAHI](#)
 32. Carriere CH, Kang NH, Niles LP. Neuroprotection by valproic acid in an intrastriatal rotenone model of Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2014;267:114–21. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.02.028>
 33. Mahmoud F, Tampi RR. Valproic acid-induced parkinsonism in the elderly: a comprehensive review of the literature. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;9(6):405–12. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2011.09.002>
 34. Neavin D, Kaddurah-Daouk R, Weinshilboum R. Pharmacometabolomics informs pharmacogenomics. *Metabolomics*. 2016;12(7):121. <https://doi.org/10.1007/s11306-016-1066-x>
 35. Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and drug response. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1144–53. <https://doi.org/10.1056/nejmra1010600>
 36. Kaddurah-Daouk R, Weinshilboum RM. Pharmacometabolomics: implications for clinical pharmacology and systems pharmacology. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(2):154–67. <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.217>
 37. Насырова РФ, Сивакова НА, Липатова ЛВ, Сосина КА, Дроков АП, Шнайдер НА. Биологические маркеры эффективности и безопасности противосудорожных препаратов: фармакогенетика и фармакокинетика. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;(1):17–25. Nasyrova RF, Sivakova NA, Lipatova LV, Sosina KA, Drovok AP, Shnayder NA. Biological markers of the antiepileptic drug efficacy and safety: pharmacogenetics and pharmacokinetics. *Siberian Medical Review*. 2017;(1):17–25 (In Russ.). <https://doi.org/10.20333/2500136-2017-1-17-25>
 38. Okumura A, Takagi M, Numoto S, Iwayama H, Azuma Y, Kurahashi H. Effects of L-carnitine supplement-

- tation in patients with childhood-onset epilepsy prescribed valproate. *Epilepsy Behav.* 2021;122:108220. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108220>
39. Guo HL, Jing X, Sun JY, Hu YH, Xu ZJ, Ni MM, et al. Valproic acid and the liver injury in patients with epilepsy: an update. *Curr Pharm Des.* 2019;25(3):343–51. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190329145428>
 40. Yoon S, Lee H, Ji SC, Yoon SH, Cho JY, Chung JY. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ursodeoxycholic acid in an overweight population with abnormal liver function. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(1):68–77. <https://doi.org/10.1002/cpdd.790>
 41. Asgarshirazi M, Shariat M, Dalili H, Keihanidoost Z. Ursodeoxycholic acid can improve liver transaminase quantities in children with anticonvulsant drugs hepatotoxicity: a pilot study. *Acta Med Iran.* 2015;53(6):351–5. PMID: 26069172
 42. Plummer S, Beaumont B, Elcombe M, Wallace S, Wright J, McInnes EF, et al. Species differences in phenobarbital-mediated UGT gene induction in rat and human liver microtissues. *Toxicol Rep.* 2020;8:155–61. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.12.019>
 43. Tutty MA, Movia D, Prina-Mello A. Three-dimensional (3D) liver cell models – a tool for bridging the gap between animal studies and clinical trials when screening liver accumulation and toxicity of nanobiomaterials. *Drug Deliv Transl Res.* 2022;12(9):2048–74. <https://doi.org/10.1007/s13346-022-01147-0>
 44. Bochanova EN, Shnayder NA, Dmitrenko DV, Artyukhov IP, Gusev SD, Yurjeva EA, Shilkina OS. Process of personalized prescription of valproic acid as the main element of the management of epilepsy. *Int J Biomed.* 2018;(8):26–32. [https://doi.org/10.21103/Article8\(1\)_OA3](https://doi.org/10.21103/Article8(1)_OA3)
 45. Neznanov NG. A paradigm shift to treat psychoneurological disorders. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2021;1(1):1–2. EDN: ZSRZDY
 46. Сычев ДА, Черняева МС, Остроумова ОД. Генетические факторы риска развития нежелательных лекарственных реакций. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2022;10(1):48–64. Sychev DA, Chernyaeva MS, Ostroumova OD. Genetic risk factors for adverse drug reactions. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2022;10(1):48–64 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-48-64>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Н.А. Шнайдер – концепция и дизайн исследования, написание текста рукописи; В.В. Гречкина – сбор данных литературы, В.В. Архипов – анализ нормативных документов, редактирование текста рукописи; Р.Ф. Насырова – дизайн алгоритма, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Natalia A. Shnayder conceptualised and designed the study and drafted the manuscript. Violetta V. Grechkina collected literature data. Vladimir V. Arkhipov analysed regulatory documents and edited the manuscript. Regina F. Nasyrova designed the algorithm and edited the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шнайдер Наталья Алексеевна, д-р мед. наук, профессор
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>
naschnaider@yandex.ru

Гречкина Виолетта Владимировна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8279-4198>
grechkina.vv@mail.ru

Архипов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, доцент
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>
arkhipov@expmed.ru

Насырова Регина Фаритовна, д-р мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>
regina_nmrcpn@mail.ru

Поступила 28.06.2023

После доработки 28.08.2023

Принята к публикации 30.08.2023

Online first 09.11.2023

Natalia A. Shnayder, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>
naschnaider@yandex.ru

Violetta V. Grechkina
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8279-4198>
grechkina.vv@mail.ru

Vladimir V. Arkhipov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>
arkhipov@expmed.ru

Regina F. Nasyrova, Dr. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>
regina_nmrcpn@mail.ru

Received 28 June 2023

Revised 28 August 2023

Accepted 30 August 2023

Online first 09 November 2023