

Власов П.Н.¹, Орехова Н.В.¹, Антонюк М.В.¹, Филатова Н.В.¹, Шнайдер Н.А.², Дмитренко Д.В.², Зобова С.Н.^{2,3}, Повереннова И.Е.⁴, Якунина А.В.⁴, Калинин В.А.⁴, Зырянов С.К.⁵, Тищенко И.Ф.⁶

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ³ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Россия; ⁴ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия; ⁵ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия; ⁶ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
¹127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; ²660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ³660036 Красноярск, ул. Академгородок, 50; ⁴443099 Самара, ул. Чапаевская, 89; ⁵117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ⁶117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Эффективность и безопасность препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением активного вещества у взрослых в реальной клинической практике с позиции фармакокинетического и фармакогенетического подхода

Целью настоящего исследования явился анализ эффективности и переносимости вальпроата пролонгированного действия (ВК) у взрослых пациентов с фокальной или генерализованной эпилепсией в реальной клинической практике в трех регионах Российской Федерации (Красноярск, Москва, Самара).

Пациенты и методы. В исследование включены взрослые пациенты с фокальной ($n=63$) или генерализованной ($n=31$) эпилепсией, получающие не менее 1 года стабильную дозу препарата в монотерапии ($n=64$; 68%) либо в комбинации ($n=30$; 31,9%) с одним из противосудорожных препаратов (ПЭП): левитирацетам, ламотриджин, топирамат, перампанел. По торговым наименованиям препаратов частота применения оказалась следующей: Депакин® хроно (61,7%), Конвулекс® (16%), Депакин® хроносфера (9,6%), Вальпарин® ХР (8,5%) и Энкорат® хроно (4,3%).

Результаты. Ремиссия эпилептических припадков на период свыше 1 года в большинстве случаев достигалась при применении средних (1000 мг) и низких (<1000 мг) суточных доз ВК и составила в целом при фокальной эпилепсии (ФЭ) 49,2%, а при идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) — 67,7%. Частота достижения медикаментозной ремиссии была максимальной при приеме препарата депакин хроносфера среди пациентов как с ФЭ, так и с ИГЭ и составила 100 и 75% соответственно. Эффективность терапии препаратами ВК как при ФЭ, так и при ИГЭ снижалась в ряду: депакин хроно, конвулекс, вальпарин ХР. При применении препарата энкорат хроно ни в одном случае клиническая ремиссия не была достигнута.

Наиболее частыми нежелательными побочными реакциями (НПР) являлись: повышение массы тела, нарушение менструального цикла, тремор и выпадение волос, однако их суммарная частота (16%) оказалась существенно более низкой, чем считалось ранее. Побочные эффекты в половине случаев наблюдались на фоне приема суточной дозы ВК 1000 мг и более, в 50% случаев НПР отмечены на фоне комбинированной терапии препаратами ВК с топираматом ($n=5$) и ламотриджином ($n=2$). НПР чаще регистрировались у гетерозиготных носителей однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) CYP2C9*3 (27,3%) по сравнению с носителями распространённого («дикого») аллельного варианта CYP2C9*1, а у гетерозиготных носителей CYP2C9*3 и CYP2C9*2 НПР регистрировались преимущественно на фоне приема низких суточных доз ВК.

Частота встречаемости среди ОНП гена CYP2C9 оказалась максимальной: CYP2C9*1/*1 — у 68 (72,3%) пациентов, CYP2C9*2 — у 14 (14,9%), CYP2C9*3 — у 11 (11,7%). Компаунд-гетерозигота CYP2C9*2/*3 зарегистрирована в одном случае (1,06%).

Недостаточный эффект применения ПЭП требует проведения терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ), а для исключения НПР необходимо проведение фармакогенетического исследования до или на ранних этапах титрации ВК с определением стартовой дозировки ВК, скорости титрации и терапевтической дозы. ТЛМ и фармакогенетическое исследование позволяют оптимизировать индивидуальный подбор ПЭП.

Ключевые слова: вальпроат пролонгированного действия; вальпроевая кислота; фокальная эпилепсия; идиопатическая генерализованная эпилепсия; эффективность; переносимость; нежелательные побочные реакции; полиморфизм гена CYP2C9, CYP2C9*1/*1, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C9*2/*3.

Контакты: Павел Николаевич Власов; vpn_neuro@mail.ru

Для ссылки: Власов ПН, Орехова НВ, Антонюк МВ и др. Эффективность и безопасность препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением активного вещества у взрослых в реальной клинической практике с позиции фармакокинетического и фармакогенетического подхода. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;(спецвыпуск 1):11–20.

The efficacy and safety of valproic acid medications with controlled active ingredient release in adults in real clinical practice from the position of pharmacokinetic and pharmacogenetic approaches

Vlasov P.N.¹, Orekhova N.V.¹, Antonyuk M.V.¹, Filatova N.V.¹, Schnaider N.A.², Dmitrenko D.V.², Zobova S.N.^{2,3}, Poverennova I.E.⁴, Yakunina A.V.⁴, Kalinin V.A.⁴, Zyryanov S.K.⁵, Tishchenkova I.F.⁶

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia; ³Federal Research Center «Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences», Krasnoyarsk, Russia; ⁴Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia; ⁵RUDN University of Russia, Moscow, Russia; ⁶N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473; ²1, Partisan Zheleznayak St., Krasnoyarsk 660022; ³50, Akademgorodok St., Krasnoyarsk 660036; ⁴89, Chapaevskaya St., Samara 443099; ⁵6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198; ⁶1, Ostrovityanov St., Moscow 119977

Objective: to analyze the efficacy and tolerability of sustained-release sodium valproate (SV) in adult patients with focal or generalized epilepsy in real clinical practice in three regions (Krasnoyarsk, Moscow, and Samara) of the Russian Federation.

Patients and methods. The investigation enrolled adult patients with focal (n=63) or generalized (n=31) epilepsy who had received a stable dose of the drug alone (n=64 (68%)) or in combination with one of the antiepileptic drugs (AEDs): levetiracetam, lamotrigine, topiramate, or perampnel (n=30 (31.9%)) for at least one year. According to the brand name of drugs, their use frequency was as follows: Depakine® Chrono (61.7%), Convulex® (16%), Depakine® Chronosphere (9.6%), Valparine® XP (8.5%), and Encorate® Chrono (4.3%).

Results. For a period of over one year, most patients with focal epilepsy (FE) (49.2%) and idiopathic generalized epilepsy (IGE) (67.7%) achieved a remission of seizures when they used moderate (1000 mg) and low (<1000 mg) daily doses of SV. Among the PE and IGE patients taking Depakine Chronosphere, the remission rate was highest, amounting to 100 and 75%, respectively. The efficacy of SV in both FE and IGE decreased in the following order: Depakine Chrono, Convulex, and Valparine XP. Clinical remission was achieved in none of the patients taking Encorate Chrono.

The most common unwanted side reactions (USRs) were weight gain, menstrual disorders, tremor, and hair loss; however, their total frequency (16%) proved to be substantially lower than previously considered. The side effects were observed in one-half of the patients receiving a daily SV dose of 1000 mg and more, USRs were noted during combination therapy with SV medications and topiramate (n=5) or lamotrigine (n=2). USRs were frequently observed in the heterozygous carriers of the single nucleotide polymorphisms (SNPs) CYP2C9*3 (27.3%) versus those who had the common (wild-type) allele variant CYP2C9*1, but USRs were recorded mainly in the heterozygous carriers of CYP2C9*3 and CYP2C9*2 who received low daily doses of SV.

The frequency of the CYP2C9 gene among SNPs proved to be highest: CYP2C9*1/*1 in 68 (72.3%) patients, CYP2C9*2 in 14 (14.9%), and CYP2C9*3 in 11 (11.7%). The compound heterozygous CYP2C9*2/*3 genotype was recorded in one (1.06%) case.

The inadequate effect of AEDs requires therapeutic drug monitoring (TDM); and to rule out USRs calls for pharmacogenetic studies before or at the early stages of titration of SV, by determining its starting dosage, titration rate, and therapeutic dose. TDM and a pharmacogenetics study allow optimization of the personalized choice of AEDs.

Keywords: sustained-release sodium valproate; valproic acid; focal epilepsy; idiopathic generalized epilepsy; efficacy; tolerability; unwanted side reactions; CYP2C9, CYP2C9*1/*1, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C9*2/*3 polymorphisms.

Contact: Pavel Nikolaevich Vlasov; vpn_neuro@mail.ru

For reference: Vlasov PN, Orekhova NV, Antonyuk MV, et al. The efficacy and safety of valproic acid medications with controlled release of their active ingredient in adults in real clinical practice from the position of pharmacokinetic and pharmacogenetic approaches. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2017; (Special Issue 1):11–20.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-11-20>

Введение. Вальпроевая кислота (ВК) и ее производные применяются для лечения эпилепсии уже более 50 лет, оставаясь препаратом первой группы выбора в терапии пациентов различных возрастных групп. Такие свойства ВК, как широта действия (эффективность в отношении различных типов припадков и форм эпилепсии), хорошая переносимость, минимальный риск аггравации, высокий процент удержания на монотерапии, наличие разнообразных лекарственных форм, в том числе формы для внутривенного введения, благоприятный фармакокинетический и фармакодинамический профиль, делают ее препараты незаменимыми и в наше время [1, 2]. Существующие ограничения применения ВК минималь-

ны: препарат следует с осторожностью применять у женщин в I триместре беременности, у детей в первые месяцы жизни; он противопоказан в некоторых случаях митохондриальных энцефалопатий.

Известно, что эффективность фармакотерапии эпилепсии исходно зависит от формы заболевания (и типов эпилептических припадков в структуре конкретного эпилептического синдрома), применяемого противоэпилептического препарата (ПЭП), индивидуальной фармакокинетики и формы выпуска ПЭП. Индивидуальная фармакокинетика оказывает существенное влияние на эффективность/переносимость ПЭП, в частности — ВК с контролируемым высвобождением активного вещества. Среди мно-

жества фармакокинетических показателей (всасываемость, распределение, метаболизм, выведение) ведущим является метаболизм, который зависит от индивидуальной активности ферментных систем печени [3, 4]. Для ВК характерен печеночный путь биотрансформации (глюкуронизация, β -окисление в митохондриях, десатурация и гидроксирование при участии цитохрома P450) [3]. Около 10–20% ВК метаболизируется через систему цитохрома P450 [5] с образованием 4-ene-VPA и гидрокси-метаболитов [6]. Хотя цитохром-катализируемый метаболизм ВК количественно незначителен в сравнении с другими путями ее метаболизма, он, тем не менее, весьма интересен из-за развития явлений непереносимости и интоксикации вследствие образования ненасыщенных жирных кислот, являющихся промежуточными продуктами метаболизма ВК (4-ene-VPA, 4-ОН-VPA и 5-ОН-VPA), поскольку в последние годы убедительно показан их токсический эффект на организм человека [7, 8]. Основным катализатором гидроксирования и десатурации ВК до 4-ene-VPA является изофермент CYP2C9 и, в меньшей мере, изоферменты CYP2A6 и CYP2B6 [9]. В настоящее время описано до 30 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена CYP2C9 [10], частота встречаемости которых варьируется и зависит от этнической принадлежности пациента [11–14].

В литературе и рекомендациях эпилептологических обществ разных стран неоднократно обсуждалась проблема достижения/декомпенсации клинической ремиссии и появления нежелательных побочных реакций (НПР) при вынужденной замене препарата на лекарственное средство другого производителя и подчеркивалось, как важно избегать любой замены, особенно при достижении клинической ремиссии [15].

Цель настоящего исследования — анализ эффективности/переносимости ВК пролонгированного действия у взрослых пациентов с фокальной или генерализованной эпилепсией в реальной клинической практике в трех регионах Российской Федерации (Красноярск, Москва, Самара), получавших на протяжении не менее 1 года стабильную дозу препарата. Вальпроат использовался в качестве монотерапии либо в сочетании с другим ПЭП, не являющимся «ферментоиндуктором» микросомальных систем печени. Учитывалась частота применения конкретных торговых наименований препарата (Депакин® хроно или хроносфера, Конвулекс®, Вальпарин® ХР, Энкорат® хроно), используемые дозы, результаты терапевтического лекарственного мониторинга, данные фармакогенетического исследования и их влияние на эффективность терапии и частоту возникновения НПР при применении пролонгированной формы ВК.

Пациенты и методы. В исследование включали пациентов, более 12 мес применявших ВК пролонгированного действия, обращавшихся на прием к эпилептологу, преимущественно (55,3% случаев) при плановом посещении, во всех остальных случаях — при неполной компенсации заболевания или рецидиве эпилептических приступов. Критериями исключения являлись: тяжелая сопутствующая соматическая патология, онкологическое заболевание, прием сопутствующих фермент-индуцирующих ПЭП. В качестве сопутствующего ПЭП допускался прием леветиретама (ЛЕВ), ламотриджина (ЛТД), топирамата (ТПМ) и перампела (ПЕР). В виде монотерапии препарат получали

64 человека (68,1%), в комбинации — 30 (31,9%) пациентов. В ходе исследования была проанализирована группа пациентов ($n=94$) с диагнозом эпилепсия: 34 мужчины и 60 женщин, получавших препараты ВК. Средний возраст пациентов составил 33,7 года. В выборке преобладала симптоматическая фокальная эпилепсия (СФЭ) — 48,9% ($n=46$), преимущественно с височной ($n=22$) и лобной ($n=15$) локализацией эпилептического очага. На криптогенную фокальную эпилепсию (КФЭ) пришлось 18,1% ($n=17$), также с преимущественно височной ($n=7$) и лобной ($n=3$) локализацией очага. В 16 случаях (пациенты с КФЭ и СФЭ) идентификация эпилептического фокуса оказалась затруднительной из-за недостаточной информативности/противоречивости результатов нейровизуализационных методик и электроэнцефалографии (ЭЭГ) либо их неполного применения при сложности интерпретации клинических проявлений заболевания. В группе с идиопатической генерализованной эпилепсией (ИГЭ) ($n=31$; 33%) наибольшее число наблюдений было представлено ювенильной миоклонической эпилепсией (ЮМЭ) — 84% ($n=26$), всего 3 пациента (9,7%) имели ювенильную абсансную форму эпилепсии (ЮАЭ), 2 из них (6,3%) — с изолированными генерализованными судорожными припадками пробуждения (ГСП). В большинстве наблюдений длительность заболевания была более 10 лет — 46,8% ($n=44$), от 5 до 10 лет — 35,1% ($n=33$), и всего 18,1% пациентов ($n=17$) наблюдались по поводу эпилепсии менее 5 лет. При фокальной эпилепсии ($n=63$) исходно наиболее часто наблюдалось сочетание парциальных и вторично генерализованных эпилептических припадков — 42,9% ($n=27$), мономорфные вторично генерализованные припадки встречались в 25,4% случаев ($n=16$), парциальные припадки без вторичной генерализации отмечались у 31,7% пациентов ($n=20$). В сводной таблице (табл. 1) представлены основные характеристики проанализированного материала.

В табл. 2 представлена частота применения пролонгированных форм ВК в соответствии с торговыми наименованиями.

Показатель ремиссии (%) рассчитывался как отношение числа пациентов, находящихся в медикаментозной ремиссии на протяжении 12 мес, к общему числу пациентов, получающих данный препарат (100%). Сходным образом рассчитывалась частота (%) НПР.

Исследование концентрации пролонгированной формы (с контролируемым высвобождением) ВК осуществлялось двукратно: первый забор крови производился утром с 08.30 до 09.00 (через 12 ч после приема вечерней дозы ВК) из локтевой вены натощак и повторно через 2 ч после приема утренней дозы ВК. Концентрация препарата исследовалась при помощи методики высокоэффективной жидкостной хроматографии на базе кафедры клинической фармакологии Российского научно-исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Референсные значения концентрации ВК — 50–100 мкг/мл («нормальная» концентрация), низкая концентрация ВК — менее 50 мкг/мл, высокая концентрация ВК — более 100 мкг/мл. Молекулярно-генетическое исследование проведено на базе межкафедральной лаборатории медицинской генетики кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого. Проводилось исследо-

Таблица 1. Клиническая характеристика эпилепсии

Показатель	Число наблюдений, n (%)
ФЭ, всего	63 (67)
КФЭ	17 (18,1)
СФЭ	46 (48,9)
ИГЭ, всего	31 (33)
ЮМЭ	26 (27,7)
ЮАЭ	3 (3,2)
ИГЭ с изолированными ГСП	2 (2,1)
Длительность заболевания:	
>10 лет	44 (46,8)
5–10 лет	33 (35,1)
<5 лет	17 (18,1)
Тип припадков при ФЭ (n=63):	
парциальные без вторичной генерализации	20 (31,7)
вторично генерализованные	16 (25,4)
сочетание парциальных и генерализованных	27 (42,9)
Эффективность лечения ФЭ (n=63), применение ВК >12 мес:	
медикаментозная ремиссия	31 (49,2)
снижение частоты >50%	24 (38,1)
недостаточная эффективность <50%	8 (12,7)
Эффективность лечения ИГЭ (n=31), применение ВК >12 мес:	
медикаментозная ремиссия	21 (67,7)
снижение частоты >50%	10 (32,3)
НПР при ФЭ (n=63), применение ВК >12 мес:	
повышение массы тела (на 10% и более), тремор, выпадение волос, нарушение менструального цикла*	11 (17,5)
НПР при ИГЭ (n=31), применение ВК >12 мес:	
повышение массы тела (на 10% и более), тремор, выпадение волос, нарушение менструального цикла*	4 (12,9)

Примечание. ФЭ — фокальные эпилепсии. * — процент НПР в группе пациентов с ФЭ и ИГЭ рассчитывался исходя из общего количества пациентов с данной формой заболевания без учета половой принадлежности. Более точные данные приведены в табл. 5.

вание ОНП маркеров гена *CYP2C9* на хромосоме 10q24.1–24.3:

- аллельный вариант «дикого» типа *CYP2C9*1*, без мутации;
- полиморфный аллельный вариант: *CYP2C9*2 (R144C, с.430 C > T* — замена цитозина на тимин в положении 430);
- полиморфный аллельный вариант *CYP2C9*3 (I359L, с.1075 A > C* — замена аденина на цитозин в положении 1075).

Таблица 2. Частота применения пролонгированных форм ВК в соответствии с торговым наименованием и распределение суточных дозировок ВК

ПЭП	Доза ВК, мг/сут			Всего, n (%)
	<1000	1000	>1000	
Депакин хроно	25	11	22	58 (61,7)
Депакин хроносфера	1	6	2	9 (9,6)
Вальпарин ХР	2	3	3	8 (8,5)
Энкорат хроно	1	—	3	4 (4,3)
Конвулекс	8	4	3	15 (16)
Всего	37	24	33	94 (100)

Для молекулярно-генетического исследования использовали образцы крови из кубитальной вены, собранные в вакутейнер с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) в объеме 5 мл. Выделение ДНК из лимфоцитов венозной крови проведено сорбционным методом с использованием комплекта реагентов для выделения ДНК из клинического материала «ДНК-сорб-В» (Applied Biosystems, США).

Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием образцов олигонуклеотидных, меченных флюорофором агентов, технология TaqMan. Генотипы были определены в зависимости от наличия или отсутствия продукта амплификации с использованием двух ДНК-зондов (в двух направлениях полиморфизма *CYP2C9*), каждый из которых содержал флюоресцентный знак и супрессоры флюоресценции. Наличие того или иного полиморфизма (*CYP2C9*2* или *CYP2C9*3*) определяется наличием флюоресценции в амплифицированной смеси. Отрицательный контроль был включен в каждом эксперименте, где матрица ДНК для ПЦР была заменена на дистилли-

рованную воду (dH₂O). ПЦР проводили в усилителе Rotor-Gene 6000 (Corbet Life Science, Австралия).

Результаты

Эффективность терапии. Как следует из табл. 1, 49,2% пациентов с ФЭ и 66,7% с ИГЭ находились в состоянии медикаментозной ремиссии заболевания. Распределение суточных дозировок ВК при достижении медикаментозной ремиссии ФЭ представлено в табл. 3.

При ФЭ медикаментозная ремиссия была достигнута у 31 (49,2%) пациента: на фоне монотерапии ВК — в 24 случаях, на фоне терапии двумя препаратами (ВК+ЛЕВ; ВК+ЛТД; ВК+ТПМ) — в 7 наблюдениях. Таким образом, распределение эффективности пролонгированных форм ВК в соответствии с торговым наименованием получилось следующим: при использовании депакина хроно медикаментозная ремиссия была достигнута в 21 случае (55,3%); депакина хроносферы — во всех 5 случаях (100%); депакина хроно + депакина хроносферы — у 26 пациентов (60,5%); при применении конвулекса — у 3 из 7 (42,9%); вальпарина ХР — в 2 случаях из 6 (33,3%). При приеме энкората ни в одном случае медикаментозная ремиссия не была достигнута.

При ИГЭ медикаментозная ремиссия (табл. 4) была достигнута при использовании депакина хроно в 14 случаях (70,0%); депакина хроносферы — в 3 из 4 случаев; при применении депакина хроно + депакина хроносферы доля ремиссии составила 75% (n=18); конвулекса — 50% (n=4). При приеме лекарственной формы вальпарина ХР ни в одном случае медикаментозная ремиссия не была достигнута. Энкорат хроно при ИГЭ не использовался. Пациенты в ремиссии получали ВК в качестве монотерапии в 18 случаях, а в трех наблюдениях ремиссия была достигнута на фоне терапии двумя ПЭП, из них в двух наблюдениях — ВК+ЛТД и в одном — ВК+ТПМ.

Нежелательные побочные реакции. НПР (набор массы тела, выпадение волос, тремор, нарушение менструального цикла) были зафиксированы у 15 (16%) пациентов и не были достоверно связаны с дозой и концентрацией ВК в крови, так как несколько чаще (у 8 из 15 пациентов) отмечались при приеме препарата в суточной дозе до 1000 мг/сут и на фоне концентрации ВК крови в референсных значениях. В табл. 5 представлены все НПР, выявленные при применении ВК пролонгированного действия.

Как следует из табл. 5, наиболее частыми НПР при приеме пролонгированной формы ВК были повышение массы тела и нарушение менструального цикла. В меньшей степени наблюдались выпадение волос и тремор. Случаи единичной кровоточивости из десен не были отнесены к побочным проявлениям приема ВК, так как во всех трех

Таблица 3. Распределение суточных дозировок ВК при достижении медикаментозной ремиссии у пациентов с ФЭ (n=63)

ПЭП	Доза ВК, мг/сут			Всего в ремиссии	Всего получали данную форму ПЭП
	<1000	1000	>1000		
Депакин хроно	10	3	8	21	38
Депакин хроносфера	1	4	—	5	5
Вальпарин ХР	—	—	2	2	6
Энкорат хроно	—	—	—	—	4
Конвулекс	—	2	1	3	7
Всего	11	9	11	31	

Таблица 4. Распределение суточных дозировок ВК при достижении медикаментозной ремиссии у пациентов с ИГЭ (n=31)

ПЭП	Доза ВК, мг/сут			Всего	Всего получали данную форму ПЭП
	<1000	1000	>1000		
Депакин хроно	8	2	4	14	20
Депакин хроносфера	—	1	2	3	4
Вальпарин ХР	—	—	—	—	2
Энкорат хроно	—	—	—	—	—
Конвулекс	4	—	—	4	8
Всего	12	3	6	21	

случаях уровень тромбоцитов в крови был нормальным. У 7 пациентов были выявлены НПР на фоне комбинированной терапии ВК в сочетании с ТПМ и ЛТД.

Результаты терапевтического лекарственного мониторинга. Проведение терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) ВК в крови при ФЭ показало, что из 23 пациентов, имеющих фоновые (до приема очередной дозы ВК) концентрации ВК <50 мкг/мл, 15 находились в медикаментозной ремиссии. Концентрация ВК в пределах референсного коридора (50–100 мкг/мл) зарегистрирована у 35 пациентов, из них в ремиссии находилось 16 (45,7%). Концентрация ВК, превышающая референсные значения, зарегистрирована у 5 пациентов, при этом ни один из них не находился в ремиссии (рис. 1). При ИГЭ соотношение общего количества пациентов и количества ремиссий в группах с концентрациями ВК низкой и в пределах референсных значений оказалось несколько выше в ремиссии и было следующим: в группе с концентрацией <50 мкг/мл 10 из 12 (83,3%) пациентов находились в ремиссии, среди пациентов с нормальной концентрацией ВК — 11 из 19 (57,9%). При этом у пациентов с ИГЭ в состоянии ремиссии ни в одном случае не была зарегистрирована концентрация выше 100 мкг/мл (рис. 2).

Соотношение концентрации и эффективности терапии при ФЭ и при ИГЭ представлены на рис. 1 и 2.

Частота встречаемости ОНП гена CYP2C9. Частота встречаемости ОНП гена CYP2C9 в анализируемой выборке

Таблица 5. НПП при приеме ВК пролонгированного действия

ПЭП (торговое наименование)	Суточная доза ВК (мг/сут) + сопутствующий ПЭП (мг/сут)	Форма эпилепсии (возраст, пол)	Концентрация ВК (минимальная и через 2 ч), мкг/мл	ОНП гена CYP2C9
Повышение массы тела на 10% и более				
Депакин хроносфера	750	ЮАЭ (25, ж)	62–78,4	CYP2C9*1
Депакин хроно	600+ТПМ 100	КФЭ (57, ж)	59–71,8	CYP2C9*2
Депакин хроно	1800	КФЭ (21, м)	Нет – 79,4	CYP2C9*1
Конвулекс	1000	КФЭ (29, ж)	41,7–63,4	CYP2C9*1
Конвулекс	750	КФЭ (37, ж)	63,4–76,5	CYP2C9*3
Вальпарин ХР	1000+ТПМ 50	СФЭ (27, ж)	Нет	CYP2C9*3
Повышение массы тела + выпадение волос				
Депакин хроно	300	КФЭ (30, ж)	11–12,4	CYP2C9*3
Повышение массы тела + нарушение менструального цикла				
Депакин хроносфера	500+ТПМ 50	ЮМЭ (25)	54–55,3	CYP2C9*1
Тремор				
Конвулекс	1000+ТПМ 50	СФЭ (48, ж)	56,5–78,1	CYP2C9*1
Депакин хроносфера	750+ЛТД 100	СФЭ (23, м)	Нет	CYP2C9*1
Тремор + выпадение волос				
Депакин хроносфера	750	СФЭ (25, ж)	57,1–68,3	CYP2C9*3
Депакин хроно	600	ЮМЭ (27, ж)	31,7–41,6	CYP2C9*1
Нарушения менструального цикла				
Депакин хроно	800+ТПМ 50	ЮМЭ (28)	25,4–32,1	CYP2C9*1
Конвулекс	1000	КФЭ (31)	51,1–66,3	CYP2C9*1
Нарушения менструального цикла + выпадение волос				
Депакин хроносфера	1000+ЛТД 200	СФЭ (23)	74,9–106,2	CYP2C9*1

Примечание. Нарушения менструального цикла были выявлены у 4 пациенток, что составило 6,67% от общего количества женщин.

оказалась следующей: носительство распространенного гомозиготного ОНП CYP2C9*1/*1 зарегистрировано у 68 (72,3%) пациентов, гетерозиготного ОНП CYP2C9*2 – выявлено у 14 (14,9%) пациентов, гетерозиготного ОНП

CYP2C9*3 – у 11 (11,7%). Компаунд-гетерозигота CYP2C9*2/*3 зарегистрирована в одном случае (1,06%) – у пациента с фокальной криптогенной эпилепсией и продолжающимися приступами на фоне низкой концентрации

ВК в крови. Секторная диаграмма отражает частоту встречаемости ОНП гена CYP2C9 (рис. 3) в исследуемой выборке.

Взаимозависимость эффекта терапии, НПП, суточной дозы, концентрации ВК и носительства ОНП гена CYP2C9. У носителей распространенного генотипа CYP2C9*1 в 52,9% случаев (36 из 68) зарегистрирована медикаментозная ремиссия на момент исследования. В 38,8% случаев (14 из 68) клиническая ремиссия была достигнута на фоне концентрации ВК в крови, не достигающей референсных значений. Эпилептические приступы сохранялись у 47% (32 из 68) пациентов, в том числе у 11 пациентов – на фоне низкой концентрации ВК в

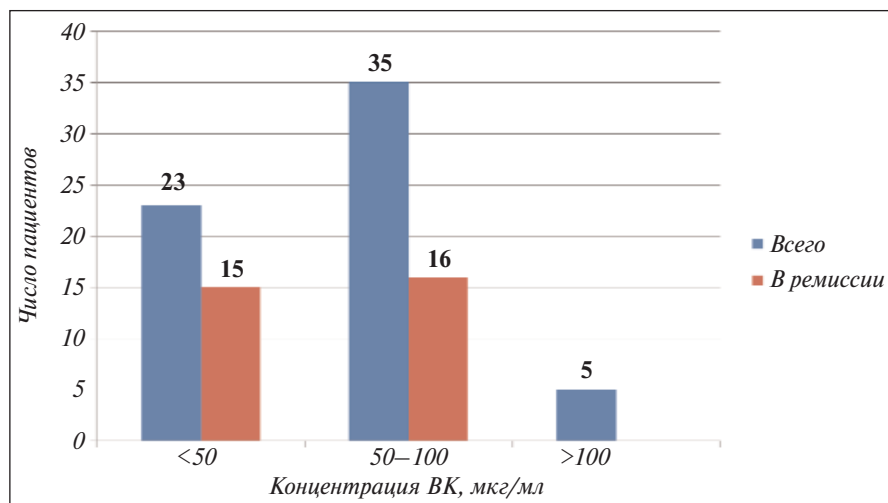


Рис. 1. Соотношение фоновой концентрации ВК и эффективности терапии при ФЭ

крови. В 36 (52,9%) случаях у пациентов диагностирована СФЭ, в 21 (30,9%) – ИГЭ, в 11 (16,2%) – КФЭ. Наиболее часто ремиссия эпилептических приступов регистрировалась у пациентов с КФЭ – 7 из 11 (63,6%), у пациентов с ИГЭ она зарегистрирована в 12 из 21 (57,1%), СФЭ – в 17 из 36 (47,2%) случаев. Такие НПР, как повышение массы тела, сочетание повышения массы тела с нарушением менструального цикла, изолированный тремор, сочетание тремора с выпадением волос, нарушение менструального цикла, изолированное либо в сочетании с выпадением волос, были выявлены в 10 (10,6%) случаях (см. табл. 5); в 5 (7,4%) случаях при приеме ВК в дозе ≥ 1000 мг/сут. Однако НПР на фоне монотерапии препаратами ВК в суточной дозе <1000 мг/сут зарегистрированы только в 2 из 68 случаев (2,9%), высокими дозами ВК (≥ 1000 мг/сут) – в 3 (4,4%) и в комбинации с ТМП и ЛМТ – в 5 (7,4%) случаях. НПР наблюдались при применении препаратов депакин хроно, депакин хроносфера и конвулекс.

У гетерозиготных носителей ОНП *CYP2C9*2* клиническая ремиссия эпилепсии зарегистрирована в 6 случаях из 14 (42,9%), в том числе в одном случае – на фоне низкой концентрации ВК в крови. У 8 (57,1%) пациентов сохранялись эпилептические приступы, из них у 4 (28,6%) – на фоне низкой концентрации ВК в крови. Среди пациентов данной группы 5 (35,7%) имели ИГЭ, 2 (14,3%) наблюдались с диагнозом КФЭ и 7 (50%) – СФЭ. НПР были зарегистрированы только у одного пациента (7,1%) в виде повышения массы тела при применении комбинированной терапии ВК+ТПМ в суточной дозе ВК 600 мг/сут и концентрациях ВК в крови в пределах референсного коридора (см. табл. 5).

Среди гетерозиготных носителей ОНП *CYP2C9*3* (n=11) клиническая ремиссия эпилептических приступов достигнута в 4 (36%) случаях, из них у двух пациентов – на фоне низкой концентрации ВК в крови. Приступы продолжались у 7 (63,6%), в том числе у двоих – на фоне низкой концентрации ВК. НПР зарегистрированы у 4 (36,0%) пациентов и характеризовались повышением массы тела, изолированно и в сочетании с выпадением волос, а также сочетанием тремора и выпадения волос. В 3 из 4 (75%) случаев НПР регистрировались на фоне приема низкой суточной дозы ВК (300–750 мг/сут). НПР наблюдались при применении лекарственных форм: депакин хроно, депакин хроносфера и вальпарин ХР.

Компаунд-гетерозигота *CYP2C9*2/*3* зарегистрирована в 1 (1,1%) случае у пациента с фокальной криптогенной эпилепсией и продолжающимися приступами на фоне низкой концентрации ВК в крови.

Отсутствие клинической ремиссии эпилептических приступов у пациентов с низкой концентрацией ВК в крови было обусловлено нерегулярностью обращений к epileптологу, несмотря на продолжающиеся припадки, а также периодическим нарушением общего (недостаточная продол-

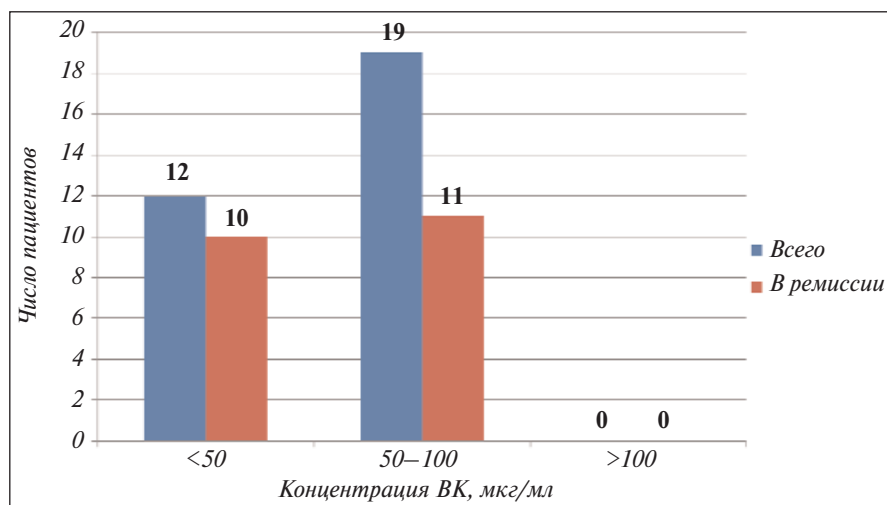


Рис. 2. Соотношение фоновой концентрации ВК и эффективности терапии при ИГЭ

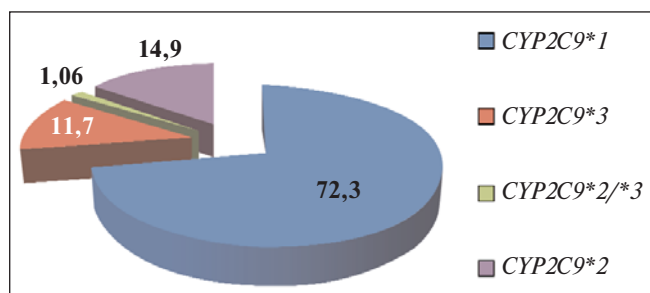


Рис. 3. Частота встречаемости ОНП гена *CYP2C9*

жительность сна и употребление алкоголя) и медикаментозного (пропуск очередной дозы) режимов. Всем пациентам в данной подгруппе была повышена суточная доза ВК. А у носителей *CYP2C9*3* и *CYP2C9*2* доза ВК титровалась медленнее для предупреждения развития НПР.

Обсуждение. Полученные результаты анализа применения ВК с контролируемым высвобождением активного вещества среди пациентов трех регионов Российской Федерации свидетельствуют о том, что в реальной клинической практике наиболее часто применяются депакин в форме депакин хроно (61,7%) и далее по убывающей: конвулекс (16%), депакин хроносфера (9,6%), вальпарин ХР (8,5%) и энкорат хроно (4,3%). Наблюдательное исследование отличается от двойных слепых плацебоконтролируемых исследований тем, что при двойных слепых исследованиях утвержден строгий протокол: фиксированы обычно высокие дозы ПЭП, проводится более быстрая титрация, соответственно повышен процент НПР, а сравнение эффективности и переносимости проводится с группой плацебо. Наблюдательное исследование имеет «более тонкие настройки», врач и пациент согласуют выбор дозы и скорость ее титрования. В настоящем протоколе, в отличие от ретроспективных исследований, проанализирован весь представленный материал без исключения из анализа недостаточно эффективных результатов, что может иметь место при ретроспективном дизайне исследования. Однако в связи с этим обстоятельством группы по количеству примененных форм ВК различных фармпроизводителей содержали неодинаковое количество наблюдений.

Частота достижения медикаментозной ремиссии была максимальной при приеме препарата депакин хроносфера среди пациентов как с ФЭ, так и с ИГЭ и составила 100 и 75% соответственно. Эффективность терапии препаратами ВК и при ФЭ, и при ИГЭ снижалась в ряду: депакин хроно, конвулекс, вальпарин ХР. При применении энкората хроно клиническая ремиссия не была достигнута ни в одном случае. При применении препарата депакин хроно частота достижения медикаментозной ремиссии у пациентов с ФЭ составила 55,3%, с ИГЭ — 60%. Клиническая ремиссия достигалась в большинстве случаев у пациентов с ФЭ и ИГЭ при использовании невысоких суточных доз ВК: ≤ 1000 мг/сут. При этом эффективность ВК напрямую зависела от фармпроизводителя, что подтверждается проведенными ранее исследованиями [16], ведь известно, что ВК относится к ПЭП с узким терапевтическим диапазоном [17]. Данное обстоятельство может указывать на изначально низкую терапевтическую эффективность препаратов энкорат хроно и вальпарин ХР и необоснованность их клинического и фармакоэкономического применения [18].

Отсутствие клинической ремиссии эпилептических приступов у 18,1% пациентов на фоне низкой концентрации ВК в крови, возможно, обусловлено нарушением комплаентности с нерегулярным приемом ПЭП, в том числе в связи с опасением, что разовьются НПР. Всем этим пациентам было рекомендовано соблюдать предписанный эпилептологом режим приема ВК, а в ряде случаев дозировка препарата была повышена. Проведение терапевтического лекарственного мониторинга позволяет контролировать регулярность приема ПЭП и достигать референсных значений концентраций ВК, а потенциально и повышать эффективность терапии.

Наиболее частыми НПР являлись повышение массы тела, нарушение менструального цикла, тремор и выпадение волос, однако их частота была существенно ниже представленных ранее показателей [19]. Побочные эффекты в половине случаев наблюдались на фоне приема суточной дозы препаратов ВК ≥ 1000 мг; в 50% случаев НПР отмечены на фоне комбинированной терапии препаратами ВК с ТПМ ($n=5$) и ЛТД ($n=2$).

НПР чаще регистрировались у гетерозиготных носителей ОНП *CYP2C9*3* (27,3%), по сравнению с носителями распространенного («дикого») аллельного варианта *CYP2C9*1*, что также соответствует полученным ранее результатам [20]. У гетерозиготных носителей *CYP2C9*3* и *CYP2C9*2* НПР регистрировались преимущественно на фоне приема низких суточных доз ВК.

Полиморфизм генов изоферментов, ответственных за метаболизм ВК, объясняет некоторые особенности индивидуального ответа на препарат [21, 22]. Клинической значимостью в метаболизме препаратов ВК обладает ген *CYP2C9*, расположенный на хромосоме 10q24.1-24.3 [23]. У носителей некоторых ОНП гена *CYP2C9* активность изофермента снижается или он становится неактивным, что ведет к накоплению ВК в крови при стандартной фармакотерапии. Наибольший интерес вызывают ОНП *CYP2C9*2* (с. 430C > T; Arg144Cys) и *CYP2C9*3* (с. 1075 A > C; Ile359Leu) [11], у гетеро- и гомозиготных носителей которых отмечаются более высокие значения максимальной концентрации ВК в крови, периода ее полувыведения, площади под фармакокинетической кривой, по сравнению с лицами с гомозиготным

генотипом *CYP2C9*1/*1* [24]. Носители этих ОНП являются «медленными метаболизаторами» [25].

Экологические, климатические (питание, лечение) или внутренние факторы (возраст, патология печени, беременность) могут временно модулировать экспрессию *CYP2C9*, что приводит к изменению активности изофермента *CYP2C9* и транзитному нарушению обмена веществ даже у носителей гомозиготного генотипа *CYP2C9*1/*1*. В результате генетических и эпигенетических вариаций способность пациента метаболизировать ВК может нарушаться в широком диапазоне [26].

Фармакогенетическое и эпигенетическое нарушение функции изофермента *CYP2C9*, приводящее к кумуляции ВК, может индуцировать развитие НПР [14, 27].

Методы генотипирования позволяют прогнозировать фармакологический ответ на лекарственное средство, а значит, повысить эффективность и безопасность его применения. При выявлении у пациента носительства соответствующего аллельного варианта необходима коррекция терапии (доза, путь введения и его кратность, замена лекарственного средства и т. д.). Для уменьшения риска развития НПР у больных эпилепсией, носителей ОНП *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, рекомендуется медленный тип титрации суточной дозы ВК, начиная с более низкой стартовой дозы (на 25–50% ниже средней рекомендуемой) [26].

Заключение. Проведенное исследование подтвердило приоритет клинического подхода в подборе эффективной дозы ПЭП, в частности ВК с контролируемым высвобождением активного вещества. Сплошная выборка по обращаемости в трех регионах Российской Федерации выявила преимущественное применение ВК пролонгированного действия у взрослых при ФЭ и ИГЭ в средних (1000 мг) и низких (<1000 мг) суточных дозах, что свидетельствует о крайне взвешенном (ответственном) подходе эпилептолога к подбору суточной дозы препарата и стремлении к достижению ремиссии при минимальной его дозировке.

В данной выборке абсолютно преобладало использование оригинального препарата депакин хроно (61,7%); менее часто применялись конвулекс (16%), депакин хроносфера (9,6%), вальпарин ХР (8,5%) и энкорат хроно (4,3%). При этом максимальную эффективность продемонстрировал депакин хроносфера, позволивший добиться медикаментозной ремиссии на период свыше 1 года более чем у 75% пациентов как при ИГЭ, так и при ФЭ.

Высокая эффективность ВК при различных типах приступов и формах эпилепсии, даже при наличии современных ПЭП и несмотря на 50-летнюю историю его применения, оставляет его в группе базовых препаратов. С целью снижения риска развития НПР необходимо использовать алгоритм стартовой терапии эпилепсии препаратами ВК в зависимости от носительства ОНП гена *CYP2C9*, включающий: выбор стартовой дозировки ПЭП, сроки проведения ТЛМ на стадии титрования дозы, выбор терапевтической дозы ВК при длительном приеме, объем и сроки лабораторной и клинической диагностики [4]. Появление НПР у пациентов на ранних этапах титрации ВК требует проведения ТЛМ и фармакогенетического исследования, направленного на поиск ОНП гена *CYP2C9*, проведение более медленной титрации препарата, а не отказ от его применения, так как появление НПР на раннем этапе подбора дозировки и отмена из-за этого ПЭП могут быть

необоснованны, а вся дальнейшая терапия другими ПЭП также может оказаться недостаточно эффективной.

Неэффективность высоких доз ПЭП требует обязательного проведения ТЛМ и при необходимости их коррекции. Максимальная эффективность и наилучшая переносимость при применении ВК достигнуты у носителей распространенного генотипа *CYP2C9*1*.

Таким образом, вальпроат с контролируемым высвобождением активного вещества остается препаратом выбора в терапии фокальной и идиопатической генерализованной эпилепсии у взрослых. При этом эффективность ВК напрямую зависела от фирмы-производителя. Врач

при подборе дозы ВК ориентируется на приоритет клинических проявлений: индивидуальная терапевтическая эффективность в большинстве случаев достигалась при применении средних и низких доз ВК с контролируемым высвобождением активного вещества. Недостаточный эффект применения ПЭП требует проведения ТЛМ, а для исключения НПР необходимо проведение фармакогенетического исследования «до» или «на ранних этапах» титрации ВК с определением стартовой дозировки ПЭП, скорости титрации и терапевтической дозы ВК. ТЛМ и фармакогенетическое исследование позволяют оптимизировать индивидуальный подбор ПЭП.

ЛИТЕРАТУРА

- Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adults, women and men]. Moscow: Meditsina; 2010. 720 p.].
- Власов ПН. Фокальные эпилепсии: выбор противоэpileптических препаратов у взрослых в поликлинических условиях. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(1S):4-10 [Vlasov PN. Partial epilepsies: Choice of antiepileptic drugs in adults in the outpatient setting. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;(1S): 4-10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1S-4-10
- Кукес ВГ. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. Москва: Реафарм; 2004. 144 с. [Kukes VG. *Metabolizm lekarstvennykh sredstv: kliniko-farmakologicheskie aspekty* [Metabolism of medicines: clinical and pharmacological aspects]. Moscow: Reafarm; 2004. 144 p.].
- Шнайдер НА, Сычев ДА, Пилюгина МС и др. Значение фармакогенетики вальпроевой кислоты в индивидуальном подходе к лечению страдающих эпилепсией женщин фертильного возраста. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2011;111(5-2):31-7 [Shnaider NA, Sychev DA, Pilyugina MS, et al. Valproic acid pharmacogenetics in an individual approach to treatment of women of childbearing age with epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(5-2):31-7 (In Russ.)].
- Argikar UA, Rimmel RP. Effect of aging on glucuronidation of valproic acid in human liver microsomes and the role of UDP-glucuronosyltransferase UGT1A4, UGT1A8, and UGT1A10. *Drug Metab Dispos*. 2009 Jan;37(1):229-36. doi: 10.1124/dmd.108.022426
- Abbott FS, Anari MR. Chemistry and biotransformation. In: Loscher W, editor. *Milestones in drug therapy, valproate*. Basel: Birkhauser Verlag; 1999. P. 47-75.
- Kasperaviciute D, Sisodiya SM. Epilepsy pharmacogenetics. *Pharmacogenomics*. 2009;(10): 817-36. doi: 10.2217/pgs.09.34
- 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. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):94-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-94-99
- Kiang TK, Ho PC, Anari MR, et al. Contribution of *CYP2C9*, *CYP2A6*, and *CYP2B6* to valproic acid metabolism in hepatic microsomes from individuals with the *CYP2C9*1/*1* genotype. *Toxicol Sci*. 2006 Dec;94(2):261-71. doi: 10.1093/toxsci/kfl096
- Brusturean-Bota E, Trifa AP, Coada CA, et al. Impact of *CYP2C9* genetic polymorphisms on valproate dosage, plasma concentrations of valproate and clinical response to valproate. *Hum Veterinary Med Int J Bioflux Soc*. 2013; 5(3):94-8.
- Scordo MG, Aklilu E, Yasar U, et al. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C9 in a Caucasian and a black African population. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(4):447-50. doi: 10.1046/j.0306-5251.2001.01460.x
- Сычев ДА, Раменская ГВ, Игнатьев ИВ и др. Клиническая фармакогенетика. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 230 с. [Sychev DA, Ramenskaya GV, Ignat'ev IV, et al. *Klinicheskaya farmakogenetika* [Clinical pharmacogenetics]. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 230 p.].
- Shnayder N, Dmitrenko D, Sharavii L, et al. The frequency of polymorphic alleles of *CYP2C9* gene in Russian and Tuvan children with epilepsy. *Eur J Pediatr Neurol*. 2014;18:822.
- Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Говорина ЮБ и др. Генетические особенности метаболизма вальпроатов как фактор риска развития нежелательных лекарственных явлений. Современные проблемы науки и образования. 2015;(5):1-9 [Dmitrenko DV, Shnaider NA, Govorina YuB, et al. Genetic peculiarities of valproate metabolism as a risk factor for the development of unwanted medicinal phenomena. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2015;(5):1-9 (In Russ.)].
- Агранович ОВ, Белопасов ВВ, Белоусова ЕД и др. Лечение фокальных эпилепсий: роль вальпроевой кислоты (депакина). Заключение экспертного совета. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(3): 91-2 [Agranovich OV, Belopasov VV, Belousova ED, et al. Treatment of focal epilepsy: the role of valproic acid (depakin). Expert opinion. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2010;110(3): 91-2 (In Russ.)].
- Рудакова ИГ, Белова ЮА. Эффективность лечения эпилепсии в Московской области в современных условиях лекарственного обеспечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(3):10-4 [Rudakova IG, Belova YA. Efficiency of epilepsy treatment in the Moscow Region under the present-day conditions of drug provision. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(3):10-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-3-10-14
- Зырянов СК, Фитилев СБ, Шкребнева ИИ, Возжаев АВ. Взаимозаменяемость препаратов — клиническая эффективность, безопасность. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;(специальный выпуск 1):4-10 [Zyryanov SK, Fitilev SB, Shkebneva II, et al. Drug interchangeability: Clinical efficacy and safety. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;(Special Issue 1):4-10 (In Russ.)]. doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-4-10
- Белоусов ДЮ, Быстрицкая ЛН, Афанасьева ЕВ. Клинико-экономический анализ микрогранулированной формы вальпроевой кислоты при фокальной эпилепсии взрослых (реальная практика назначений). Качественная клиническая практика. 2016;(1):4-13 [Belousov DYU, Bystritskaya LN, Afanas'eva EV. Clinical and economic analysis of the micro-granulated form of valproic acid in adults with focal epilepsy (actual prescribing practice). *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2016;(1):4-13 (In Russ.)].
- Власов ПН, Орехова НВ, Антонюк МВ,

Филатова НВ. Побочные эффекты вальпроатов. Клиническая эпилептология. 2009;(1):3-7 [Vlasov PN, Orekhova NV, Antonyuk MV, Filatova NV. Side effects of valproate. *Klinicheskaya Epileptologiya*. 2009;(1):3-7 (In Russ.)].

20. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Говорина ЮБ и др. Этнические аспекты носительства полиморфизмов гена CYP2C9 у детей и подростков с эпилепсией в Восточной и Северо-Восточной Сибири. Современные проблемы науки и образования. 2015;(6):1-6 [Dmitrenko DV, Shnaider NA, Govorina YuB, et al. Ethnic aspects of carriage of polymorphisms of the CYP2C9 gene in children and adolescents with epilepsy in Eastern and North-Eastern Siberia. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2015;(6):1-6 (In Russ.)].

21. Klotz U. The role of pharmacogenetics in

the metabolism of antiepileptic drugs: pharmacokinetic and therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46:271-9. doi: 10.2165/00003088-200746040-00001

22. Loscher W, Klotz U, Zimprich F, et al. The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50:1-23. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01716.x

23. Shnayder NA, Pilyugina MS, Dmitrenko DV, et al. Pharmacogenetics of valproic acid as unmodified risk factor of adverse drug reactions. *Med Health Sci J*. 2011;7:20-8. doi: 10.15208/mhsj.2011.129

24. Kumari R, Lakhan R, Garg RK, et al. Pharmacogenomic association study on the role of drug metabolizing, drug transporters and drug target gene polymorphisms in drug-resistant epilepsy in a north Indian population. *Indian J Human Gen*. 2011;17(4):32-40.

doi: 10.4103/0971-6866.80357

25. Saruwatari J, Ishitsu T, Nakagawa K. Update on the genetic polymorphisms of drug — metabolizing enzymes in antiepileptic drug therapy. *Pharmaceuticals*. 2010;3:2709-32. doi: 10.3390/ph3082709

26. Toth K, Budi T, Kiss A, et al. Phenoconversion of CYP2C9 in epilepsy limits the predictive value of CYP2C9 genotype in optimizing valproate therapy. *Pers Med*. 2015;12:201-9. doi: 10.2217/pme.14.82

27. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013;138:103-41. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007

Поступила 03.04.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.