

Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»  
Минздрава России, Красноярск, Россия  
660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

## Хроническая интоксикация вальпроевой кислотой в эпилептологии: диагностика и лечение

Вальпроевая кислота (ВК) применяется в эпилептологии для основного и вспомогательного контроля простых и комплексных фокальных припадков, абсансов, генерализованных тонико-клонических припадков и миоклонуса. В последние годы накоплены сведения о случаях хронической передозировки ВК за счет ее кумуляции в крови. Данные состояния описаны при приеме как высоких, так и среднетерапевтических доз препаратов ВК у пациентов с генетически обусловленным замедлением метаболизма. Представлены современные методы клинической и лабораторной диагностики и коррекции хронической интоксикации при приеме препаратов ВК на догоспитальном, госпитальном и восстановительном этапах лечения. Авторы отметили важность персонализированного подхода к дозированию и прогнозированию нежелательных реакций, ассоциированных с приемом препаратов ВК.

**Ключевые слова:** вальпроевая кислота; эпилепсия; токсичность; нежелательные реакции; коррекция.

**Контакты:** Наталья Алексеевна Шнайдер; [NASchnaider@yandex.ru](mailto:NASchnaider@yandex.ru)

**Для ссылки:** Шнайдер НА, Дмитренко ДВ. Хроническая интоксикация вальпроевой кислотой в эпилептологии: диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):94–99.

### *Chronic valproic acid intoxication in epileptology: diagnosis and treatment*

*Shnaider N.A., Dmitrenko D.V.*

*Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia  
1, Partisan Zheleznyak, Krasnoyarsk 660022*

Valproic acid (VA) is used in epileptology for the basic and additional control of simple and complex focal seizures, absences, generalized tonic-clonic seizures, and myoclonus. Information has been recently stored on cases of chronic overdosage of VA due to its blood accumulation. These conditions are described in the use of both high and average therapeutic doses of VA preparations in patients with a genetically determined delay in metabolism. The paper presents current methods for clinical and laboratory diagnosis and correction of chronic intoxication when valproic acid preparations are administered during the prehospital, hospital and rehabilitation phases of treatment. The authors note that a personalized approach is of importance for dose adjustment and prediction of unwanted adverse drug reactions associated with the use of VA preparations.

**Keywords:** valproic acid; epilepsy; toxicity; adverse reactions; correction.

**Contact:** Natalia Alekseevna Shnaider; [NASchnaider@yandex.ru](mailto:NASchnaider@yandex.ru)

**For reference:** Shnaider N.A., Dmitrenko D.V. Chronic valproic acid intoxication in epileptology: Diagnosis and treatment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(2):94–99.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-94-99>

Вальпроевая кислота (ВК, 2-пропилвалериановая кислота) применяется главным образом в эпилептологии для основного и вспомогательного контроля простых и комплексных фокальных (психомоторных) припадков, абсансов, генерализованных тонико-клонических припадков и миоклонуса. Использование препаратов ВК в качестве антиконвульсантов было одобрено в США в 1978 г. В нашей стране на сегодняшний день доступны препараты ВК как для перорального, так и для внутривенного применения, включая натриевую соль ВК (ацедипрол, вальпарин, депакин, конвулекс, энкорат и др.), кальциевую соль ВК (конвульсофин) и магниевую соль ВК (дипромал). Число зарегистрированных в Российской Федерации генерических копий оригинального препарата (депакин), в том числе с нелинейной фармакокинетикой, ежегодно увеличивается, что еще раз подчеркивает важность рассматриваемой проблемы. В последние годы накоплены сведения о случаях хронической

передозировки препаратов ВК за счет кумуляции ВК в крови. Данные состояния описаны при приеме как высоких, так и среднетерапевтических доз ВК у пациентов с генетически обусловленным замедлением ее метаболизма [1].

ВК изменяет метаболизм жирных кислот, ослабляет их бета-окисление в митохондриях и нарушает цикл мочевины, что приводит к гипераммониемии. При наличии других метаболических расстройств страдает функция внутренних органов (гепатит, панкреатит, гемодинамические нарушения, острая почечная недостаточность) и систем (гипераммониемическая энцефалопатия). Результат серьезной токсичности препаратов ВК из-за нарушения метаболических процессов — развитие цитотоксического отека головного мозга, агgravация эпилептических припадков и/или возникновение эпилептического статуса [2]. Посредством сложных механизмов ВК снижает уровень L-карнитина, что приводит к уменьшению транспорта и накоплению жирных

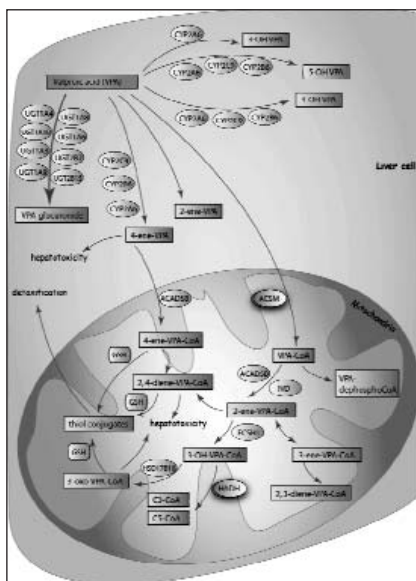


Рис. 1. Гены-кандидаты, участвующие в фармакокинетике ВК, и конечные продукты метаболизма ВК [7]

кислот в цитоплазме. Этот процесс может вызвать развитие жирового гепатоза печени. При хронической интоксикации препаратами ВК снижение уровня L-карнитина в сыворотке происходит по двум различным механизмам. Во-первых, ВК соединяется с L-карнитином, формируя вальпроилкарнитин, который свободно выделяется с мочой. Во-вторых, при длительном приеме ВК снижается почечная реабсорбция свободного карнитина и ацилкарнитина. В конечном счете влияние дефицита L-карнитина на митохондриальный метаболизм ВК в гепатоцитах приводит к нарушению синтеза АТФ. Этим объясняется и развитие гипераммониемии, ВК-индуцированной гипераммониемической энцефалопатии, агравации эпилептических приступов и эпилептического статуса с поведенческими и когнитивными нарушениями и в итоге – отека головного мозга [3]. Нарушение обмена L-карнитина возможно при длительном приеме как среднетерапевтических, так и высоких доз препаратов ВК, а также в случаях острой интоксикации ВК.

Кроме того, ВК приводит к нарушению фолатного цикла и как следствие – к нарушению репродуктивной функции у женщин детородного возраста, что важно помнить при лечении пациенток-носительниц однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов фолатного цикла, таких как ген, кодирующий метилентетрагидрофолатредуктазу (5, 10-methylenetetrahydrofolatereductasegene, *MTHFR*) и его полиморфные аллельные

Таблица 1. Метаболиты ВК [8]

Субстрат	Энзим	Метаболит
ВК	Цитохром P450 2C9 Цитохром P450 2A6 Цитохром 450 2B6	4-ene-Valproic acid
ВК	Цитохром P450 3A5 Цитохром P450 2A6 Цитохром P450 2C9 Цитохром P450 2B6	5-Hydroxyvalproic acid
ВК	Цитохром P450 3A5 Цитохром P450 2A6	3-Hydroxyvalproic acid
ВК	Цитохром P450 3A5 Цитохром P450 2A6 Цитохром P450 2C9 Цитохром P450 2B6	4-Hydroxyvalproic acid
ВК	UDP-глюкуроносультрансфераза 1–9 UDP-глюкуроносультрансфераза 1–3 UDP-глюкуроносультрансфераза 1–4 UDP-глюкуроносультрансфераза 1–10 UDP-глюкуроносультрансфераза 1–8 UDP-глюкуроносультрансфераза 1–6 UDP-глюкуроносультрансфераза 2B7 UDP-глюкуроносультрансфераза 2B15	Valproic acid β-O-glucuronide
ВК	Недоступен	2-ene-Valproic acid
ВК	Недоступен	(3Z)-2-Propylpent-3-enoic acid (3Z-Ene-VPA)
ВК	Недоступен	(3E)-2-Propylpent-3-enoic acid (3E-Ene-VPA)
ВК	Недоступен	Valproic acid CoA
4-ен-Вальпроевая кислота	Недоступен	2,4-Diene-VPA
4-Гидроксивальпроевая кислота	Недоступен	2-n-Propyl-4-oxopentanoic acid
2-н-Пропил-4-оксопентановая кислота	Недоступен	2-Propylsuccinic acid
5-Гидроксивальпроевая кислота	Недоступен	2-Propylglutaric acid
3-Гидроксивальпроевая кислота	Недоступен	3-Oxovalproic acid
2-ен-Вальпроевая кислота	Недоступен	3-Hydroxyvalproic acid

варианты *c.665 C>T (Ala222Val)* и *c.1286 A>C (Glu429Ala)*, а также ген, кодирующий метионинсинтазу (5-methyltetrahydrofolate-homocysteineS-methyltransferasegene, *MTR*) – полиморфизм *c.2756 A>G (Asp919Gly)*, и ген, кодирующий, редуктазу метионинсинтазу (methioninesynthasereductasegene, *MTRR*) – полиморфизм *c.66 A>G (Ile22Met)* [4].

Таблица 2. Стратификация групп риска развития НР на фоне приема препаратов ВК [9]

Группа	Риск	Генотип	Характеристика группы
1-я	Низкий	CYP2C9*1/*1	«Распространенные метаболизаторы» ВК – гомозиготные носители дикого полиморфного аллельного варианта гена CYP2C9
2-я	Средний	CYP2C9*1/*2 CYP2C9*1/*3	«Медленные метаболизаторы» ВК – гетерозиготные носители мутантных аллельных вариантов гена CYP2C9
3-я	Высокий	CYP2C9*2/*2 CYP2C9*3/*3 CYP2C9*2/*3	«Сверхмедленные метаболизаторы» ВК – гомозиготные носители мутантных полиморфных аллельных вариантов гена CYP2C9 или их гетерозиготной комбинации (компаунд-гетерозиготы)

Препараты ВК обычно быстро всасываются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). В течение 1–4 ч после приема зарегистрированы пиковые концентрации ВК в сыворотке крови. В то же время в исследованиях у здоровых добровольцев показано, что даже при использовании оригинального препарата ВК в разных лекарственных формах (таблетки, гранулы с пролонгированным действием, сироп) выявляются существенные различия его максимально наблюдаемой концентрации ( $C_{max}$ ) и времени максимального накопления ( $T_{max}$ ) в плазме. Для решения вопроса о снижении дозы препаратов ВК или продолжении терапии рекомендуется проводить последовательные измерения концентрации ВК в сыворотке, чтобы определить, безопасно ли данное лечение. При серьезной передозировке препаратов ВК с замедленным высвобождением время от приема до достижения максимальной концентрации в крови может достигать 20 ч [5]. ВК метаболизируется в печени посредством конъюгации с глюкуроновой кислотой и окисления в митохондриях (рис. 1), менее 5% ее выделяется в неизменном виде с мочой. Многие метаболиты ВК – биологически активные вещества, которые потенцируют ее клинический эффект. Однако они могут приводить и к хронической интоксикации с развитием нежелательных реакций (НР) как раз тогда, когда уровень ВК в сыворотке крови уже возвращается к нормальному. Метаболиты ВК не меняют уровень кислотности сыворотки крови и обычно не определяются при терапевтическом лекарственном мониторинге (ТЛМ; табл. 1) [6]. Но токсичные метаболиты ВК – промежуточный (3-ОН-ВРА) и конечные (4-ene-ВРА, 4-ОН-ВРА и 5-ОН-ВРА) – могут обнаруживаться в сыворотке крови и моче у пациентов с хронической интоксикацией ее препаратами.

Период полураспада ВК варьирует от 5 до 20 ч, он может быть большим у новорожденных, пожилых людей, пациентов с генетически детерминированным замедленным метаболизмом ВК («медленные метаболизаторы»), т. е. гомо- или гетерозиготных носителей ОНП генов изоферментов цитохрома P450 печени, прежде всего полиморфизмов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 (табл. 2) [1, 9], у пациентов с заболеваниями печени. Период полураспада ВК у детей – от 4 до 14 ч, у взрослых – от 8 до 17 ч. Показана большая вариабельность периода полураспада ВК в зависимости от того, принимались ли одновременно лекарственные средства или пищевые продукты, которые могли замедлить ее всасывание или моторику ЖКТ (например, антихолинергические или наркотические препараты, грейпфрутовый сок). ВК снижает моторику ЖКТ и желчевыводящих путей, приводя к явлениям холестаза и запору.

Референсные значения терапевтической концентрации ВК в сыворотке крови колеблются от 350 до 690 мкмоль/л (50–100 мкг/мл). При проведении ТЛМ в различных лабораториях применяются разные единицы измерения. Чтобы преобразовать традиционные единицы (мкг/мл) в Международную систему единиц (СИ, мкмоль/л), необходимо умножить традиционные единицы на коэффициент, равный 6,934. Чтобы преобразовать единицы СИ в традиционные единицы, следует разделить их на 6,934. Например, 50 мкг/мл – это  $50 \times 6,934 = 346,7$  мкмоль/л и 690 мкмоль/л – это  $690/6,934 = 99,51$  мкг/мл.

#### Регистрация интоксикации

В Российской Федерации, в соответствии с официальными нормативными актами Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, руководители медицинских учреждений должны предоставлять в Росздравнадзор информацию о развитии НР или неэффективности лекарственных средств. Существуют и региональные нормативные акты. Например, согласно Приказу Министерства здравоохранения Красноярского края №17-11/8986 от 9 июля 2009 г. «О предоставлении информации о неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств» врач обязан заполнить экстренное сообщение о побочном действии или неэффективности лекарственных препаратов и направить его в управление Росздравнадзора по Красноярскому краю [10]. К сожалению, в настоящее время в большинстве регионов страны эти нормативные акты выполняются не в полной мере как в первичном звене здравоохранения, так и в специализированных противоэпилептических центрах.

При сборе анамнеза необходимо учитывать информацию не только о дозе и времени приема препаратов ВК, но и о количестве и точном времени приема пищи. Также важно документировать все случаи возникновения НР. Сопутствующая лекарственная терапия (лекарственная и наркотическая зависимость) может исказить или замаскировать признаки интоксикации ВК, поэтому при назначении препаратов ВК необходимо учитывать любую сопутствующую лекарственную терапию, а также фито-, гомеопатическую терапию, биологически активные добавки. При констатации факта развития НР необходимо точно описывать форму выпуска препарата ВК (например, капсулы, микросферы, сироп, таблетки с замедленным высвобождением, раствор для инъекций) и его дозу. Например, лекарственные формы с замедленным высвобождением могут вызвать существенную задержку достижения пиковой концентрации ВК в сыворотке крови во время передозировки. Рекомендуется фиксиро-

вать информацию и об оставшейся (или неиспользованной) части лекарства во флаконе. Если пациент находится в коме или не может точно вспомнить количество принятых таблеток, следует вычестить это количество из первоначального количества таблеток во флаконе, выданном аптекой. Несовпадение между реально отсутствующим объемом и объемом, который должен был бы отсутствовать, если бы предписанный режим приема соблюдался, обеспечивает грубую оценку количества принятого пациентом лекарства.

Наиболее частые НР со стороны ЦНС – сонливость, потеря контроля над эпилептическими приступами (их аггравация), раздражительность, агрессия, головокружение, головная боль, расстройство равновесия (атаксия), отек головного мозга, угнетение уровня сознания. Кроме того, часто регистрируется тремор пальцев кистей, реже – хореоформные гиперкинезы. Необходимо уточнять информацию о развитии расстройств со стороны ЖКТ (диспепсия, изжога, подташнивание, рвота, анорексия, запор), поскольку эти симптомы наиболее часто встречаются при хронической интоксикации ВК. В случае серьезных передозировок препаратов ВК может наблюдаться артериальная гипотония, в том числе резистентная к форсированному внутривенному введению жидкостей и вазопрессорных веществ. НР со стороны кожи и ее придатков в случаях хронической передозировки препаратов ВК – диффузная алопеция, ониходистрофия. Случаи возникновения НР со стороны мочеполовой системы редки. При офтальмологическом исследовании при интоксикации ВК могут диагностироваться сужение полей зрения, миоз и нистагм [11].

#### Лабораторная диагностика

ТЛМ уровня ВК в сыворотке крови – важный метод диагностики хронической интоксикации у пациентов с эпилепсией. Развитие НР при субтерапевтической и терапевтической концентрациях ВК в сыворотке крови описано лишь в 20% случаев и связано с появлением в крови токсичных продуктов ее метаболизма. Однако в настоящее время в отечественной практике исследование уровня токсичных продуктов метаболизма ВК в крови не проводится. Хроническая интоксикация препаратами ВК может быть также генетически детерминирована вследствие изменения скорости ее метаболизма при мутации генов изоферментов CYP450 (ведущая роль отводится мутациям гена CYP2C9) [12]. Определенный риск кумуляции ВК в сыворотке крови может наблюдаться и при снижении уровня сывороточного альбумина (при кишечных инфекциях у детей, мальабсорбции, голодании, включая случаи диеты у девушек и женщин молодого возраста с резким ограничением в рационе белков животного происхождения), а также во II и III триместрах беременности [4]. Пациенты, особенно старших возрастных групп, принимающие ВК, часто получают сопутствующую терапию, в том числе препараты, метаболизирующиеся изоферментами CYP2C9, CYP2D6 и другими изоферментами цитохрома P450 печени, участвующими в метаболизме ВК, что увеличивает риск развития хронической интоксикации.

Рекомендуется проводить динамический клинический анализ крови с оценкой уровня тромбоцитов (на развитие НР на фоне приема ВК указывают тромбоцитопения и агранулоцитоз), биохимические исследования крови (о нестабильности настроения у больных на фоне передозировки препаратов ВК свидетельствует снижение уровня

лития, о ВК-индуцированных НР – гипернатриемия и гипокальциемия). Например, гипернатриемия часто ассоциирована с хронической (абсолютной или относительной) передозировкой натриевой соли ВК. Реже диагностируется гипонатриемия (вторичное проявление синдрома нарушения секреции антидиуретического гормона), которая описана только в исследованиях ВК *in vitro*. Возможно выявление как гипо-, так и гиперфосфатемии. Колебания уровня глюкозы в крови ассоциированы с нарушением функции поджелудочной железы на фоне хронической интоксикации ВК. Показан биохимический скрининг состояния ферментативной функции печени. Полезны мониторинг состояния гемостаза, включая исследование уровня растворимых фибриномерных комплексов, протромбинового времени и международного нормализованного отношения, а также исследование газов крови, уровня липазы, гормонального статуса и тестов на беременность (у женщин фертильного возраста). В редких случаях, на фоне хронической интоксикации ВК, развивается нелактатный метаболический ацидоз (при уровне ВК в сыворотке крови >450 мкг/мл). В ряде случаев используется оценка осмолярности крови, так как небольшой размер молекулы ВК теоретически может способствовать повышению осмолярного давления при увеличении ее концентрации в сыворотке крови >1000 мкг/мл.

Нейрофизиологический метод диагностики интоксикации ВК – электроэнцефалография (ЭЭГ), позволяющая зарегистрировать как нарастание мощности эпилептиформной активности и аггравацию эпилептических приступов, так и смещение пиковой спектральной мощности альфа-ритма в сторону тета-ритма (развитие энцефалопатии и когнитивных нарушений). Редукция альфа-ритма и нарастание медленноволновой активности (тета- и дельта-ритм) указывают на развитие отека мозга. Следует помнить о риске возникновения нарушений сердечного ритма и проводимости на фоне хронической интоксикации ВК, хотя ВК можно использовать и в качестве антиаритмического средства при желудочковой экстрасистолии, но только в дозах, не превышающих терапевтические [9].

#### Лечение хронической интоксикации

Лечение острой и выраженной хронической интоксикации ВК можно разделить на несколько этапов: догоспитальный, госпитальный и восстановительный.

##### Догоспитальный этап:

1. Коррекция жизнеугрожающих состояний – купирование эпилептического приступа или статуса, психомоторного возбуждения, гиперкинезов, пароксизмального нарушения сердечного ритма.

2. Обеспечение кислородом (открыть форточку, расстегнуть или снять стесняющую одежду), кислородотерапия (при наличии технической возможности у некоторых пациентов используют кислородную подушку или кислородный генератор, в тяжелых случаях, при развитии острой дыхательной недостаточности, после прибытия скорой медицинской помощи проводят интубацию).

3. Установка внутривенного катетера в локтевую или (реже) в подключичную вену для проведения инфузионной терапии ввиду высокого риска развития неконтролируемой артериальной гипотензии на фоне выраженного интоксикационного синдрома.



4. Получение информации о возможности передозировки препаратов ВК от пациента (если он в сознании) и его родственников, друзей или коллег (по мере возможности). Следует уточнить количество принятых или применяемых препаратов ВК, включая разовую и суточную дозы, торговое название и дозу в 1 таблетке или капсуле, последнюю дату и время приема и т. д. Флаконы, блистеры или пакетики должны быть по возможности доставлены в стационар для проведения экспертизы.

5. Скрининг-контроль уровня сахара в крови (прикроватный тест) или болюсное внутривенное введение (в/в) 10–20 мл декстрозы, если невозможно провести прикроватное тестирование уровня сахара в крови.

6. При выявлении клинических признаков дыхательной недостаточности (поверхностное дыхание, небольшая экскурсия грудной клетки) у пациента, находящегося в сопоре или коме, — использование парентерального раствора налоксона в/в медленно в течение 2–3 мин, внутримышечно или подкожно (начальная доза — 0,4 мг), при необходимости — повторное введение препарата с интервалом в 3–5 мин до появления сознания и восстановления спонтанного дыхания (максимальная суточная доза — 10 мг; начальная доза у детей — 0,005–0,01 мг/кг).

*Госпитальный этап (палата интенсивной терапии или реанимационное отделение круглосуточного стационара):*

1. Обеспечение поддержки жизненно важных функций дыхания и кровообращения (санация верхних дыхательных путей, респираторная поддержка, внутривенная инфузия жидкостей).

2. В случае развития дыхательной и сердечно-легочной недостаточности — искусственная вентиляция легких, дефибриляция, циркуляторная поддержка и другие реанимационные мероприятия.

3. Дезинтоксикационная терапия: при сохранении глотания — назначение активированного угля (оптимальное отношение дозы активированного угля к токсину — 10:1), который эффективен даже спустя 1–2 ч после приема препаратов ВК, особенно с замедленным высвобождением. Промывание кишечника (очистительная или сифонная клизма) может быть полезно только в случае одномоментного разового приема высокой дозы ВК с замедленным высвобождением.

4. Выведение ВК из организма: гемодиализ и гемоперфузия уменьшают период полувыведения ВК, удаляют ее токсичные метаболиты (3-ОН-VPA, 4-ene-VPA, 4-ОН-VPA, 5-ОН-VPA, аммиак). Рекомендуется последовательное проведение гемотрансфузии и гемодиализа, что позволяет уменьшить период полураспада ВК с 13 до 1,7 ч во время проведения гемодиализа [13]. Восстановление уровня сознания, купирование поведенческих и когнитивных нарушений отмечаются в течение 20–22 ч после проведения такого лечения, но четкие критерии для начала гемодиализа не установлены [14]. Гемодиализ противопоказан при нестабильной гемодинамике, неустойчивом метаболическом ацидозе, резистентном к инфузионной терапии. Ряд авторов считает, что гемодиализ необходимо начинать до начала дезинтоксикационной терапии [15]. Гемодиализ показан при уровне ВК в сыворотке >850–1000 мкг/мл, когда высок риск летального исхода [16].

5. При сопорозном и коматозном состоянии на фоне передозировки препаратов ВК применение налоксона па-

рентерально в высоких дозах (до 30 мг/сут). В этом случае налоксон действует как антагонист опиатных рецепторов ВК [11], но данные об эффективности налоксона при развитии ВК-индуцированной комы противоречивы. В ряде случаев при назначении всего двух доз налоксона пациенты с уровнем ВК в крови >400 мкг/л выходили из комы. В других наблюдениях при серьезной интоксикации ВК (уровень в крови до 850 мкг/л) применение налоксона было неэффективно.

6. Применение препаратов L-карнитина. Такая терапия клинически обоснованна. L-карнитин — активная форма карнитина, важный кофактор β-окисления жирных кислот в митохондриях гепатоцитов [17]. Его назначение показано при гипераммониемии, гипераммониемической энцефалопатии, печеночной недостаточности, цитотоксическом отеке головного мозга [18]. По мере нормализации уровня карнитина повышается уровень β-окисления токсичных метаболитов ВК, снижается их концентрация в крови и моче [19]. Восполнение уровня карнитина полезно и с профилактической целью при длительном приеме ВК, так как уменьшает риск развития ВК-индуцированных токсических поражений печени [20]. Разовая и суточная дозы L-карнитина подбираются индивидуально, исходя из конкретной клинической ситуации. Большинство авторов придерживаются мнения, что L-карнитин следует назначать всем пациентам с хронической интоксикацией ВК (даже без признаков нарушения ферментативной функции печени по данным биохимического скрининга и без гипераммониемии).

7. В стандарты медицинской помощи при хронической интоксикации ВК должны входить консультации невролога, медицинского психолога, нефролога, нейрохирурга, реаниматолога и токсиколога (в тяжелых случаях) [21], психиатра (с целью выявления возможной предрасположенности к суициду или решения вопроса о стойком нарушении дееспособности).

#### Восстановительный этап

После стабилизации состояния пациента переводит на долечивание в неврологический стационар (или в терапевтическое отделение), а затем на амбулаторное лечение под наблюдением невролога с оформлением листа временной нетрудоспособности. В зависимости от тяжести состояния (по показаниям) проводят замену противосудорожных препаратов или снижают их дозу под динамическим контролем уровня ВК в сыворотке крови (пиковая и остаточные концентрации). Прогноз при хронической интоксикации ВК зависит от длительности и тяжести интоксикационного синдрома, дозы препаратов ВК, сроков проведения дезинтоксикационной терапии и стратегии терапии в амбулаторных и госпитальных условиях, а также от характера дальнейшего поддерживающего лечения. В восстановительном периоде или при менее выраженном хроническом интоксикационном синдроме, ассоциированном с длительным приемом ВК, возможно применение не только препаратов левокарнитина, но и гепатопротекторов, включая тиотриазолин, оказывающий позитивное влияние на стабилизацию метаболической функции гепатоцитов и улучшающий реологию желчи [22]. Тиотриазолин — производное 1, 2, 4-триазолов — высокоэффективное лекарственное средство. Препарат обладает противоишемическим, антиоксидантным, антиангинальным, мембраностабилизирующим, противовоспалительным и иммуномодулирующим

шим эффектом. Тиотриазолин усиливает компенсаторную активацию анаэробного гликолиза и процессы окисления в цикле Кребса с сохранением внутриклеточного фонда АТФ. За счет входящих в его молекулу тиола серы и третичного азота тиотриазолин активирует антиоксидантную систему, уменьшая негативное влияние свободных радикалов [23, 24]. Препарат предотвращает разрушение гепатоцитов, снижает степень жировой инфильтрации и распространение центрлобулярного некроза печени, способствует процессам репаративной регенерации гепатоцитов, нормализует в них белковый, углеводный, липидный и пигментный обмен, увеличивает скорость синтеза и выделения желчи,

нормализует ее химический состав. Тиотриазолин быстро купирует клинические симптомы лекарственной токсической реакции, подавляет синдром цитолиза и холестаза, что приводит к снижению уровня ферментов, нормализации биохимических показателей.

Таким образом, выбор рациональной дозы препаратов ВК с учетом фармакогенетических и фармакокинетических особенностей пациента, настороженность в отношении раннего выявления ВК-индуцированных НР и своевременная коррекция явлений хронической интоксикации позволяют сделать противозепилептическую терапию эффективной и безопасной.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кукес ВГ, Бочков НП, редакторы. Клиническая фармакогенетика: Учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 248 с. [Kukes VG, Bochkov NP, editors. *Klinicheskaya farmakogenetika: Uchebnoe posobie* [Clinical pharmacogenomics: study guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 248 p.]
2. Пилогина МС. Пути метаболизма препаратов вальпроевой кислоты и карбамазепина. Вестник Клинической больницы №51. 2010;3(10):52-5. [Pilyugina MS. Paths of metabolism of valproic acid drugs and carbamazepine. *Vestnik Klinicheskoi bol'nitsy №51*. 2010;3(10):52-5. (In Russ.).]
3. Wadzinski J, Franks R, Roane D, et al. Valproate-associated hyperammonemic encephalopathy. *J Am Board Fam Med*. 2007 Sep-Oct;20(5):499-502.
4. Шнайдер НА, Пилогина МС, Дмитренко ДВ и др. Структура и частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций на фоне приема противозепилептических препаратов у женщин, больных эпилепсией. Проблемы женского здоровья. 2011;6(2):22-6. [Shnaider NA, Pilyugina MS, Dmitrenko DV, et al. The structure and incidence of adverse drug reactions of antiepileptic drugs in women with epilepsy. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2011;6(2):22-6. (In Russ.).]
5. Graudins A, Aaron CK. Delayed peak serum valproic acid in massive divalproex overdose-treatment with charcoal hemoperfusion. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1996;34(3):335-41.
6. Eyer F, Felgenhauer N, Gempel K, et al. Acute valproate poisoning: pharmacokinetics, alteration in fatty acid metabolism, and changes during therapy. *J Clin Psychopharmacol*. 2005 Aug;25(4):376-80.
7. <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA165964265>
8. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00313>
9. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Шаповалова ЕА и др. Фармакогенетические особенности метаболизма препаратов вальпроевой кислоты: учебное пособие. Красноярск: Оперативная полиграфия; 2015. 75 с. [Dmitrenko DV, Shnaider NA, Shapovalova EA, et al. *Farmakogeneticheskie osobennosti metabolizma preparatov val'provoi kisloty: uchebnoe posobie* [Pharmacogenetic features of the metabolism of drugs valproic acid: a tutorial]. Krasnoyarsk: Operativnaya poligrafiya; 2015. 75 p.]
10. Шнайдер НА, Бочанова ЕН, Зырянов СК и др. Использование регистра пациентов с эпилепсией и эпилептическими синдромами для анализа побочных эффектов противозепилептических препаратов. Современные проблемы науки и образования. 2016;(2):1-6. [Shnaider NA, Bochanova EN, Zyryanov SK, et al. The use of a register of patients with epilepsy and epileptic syndromes for the analysis of side effects of antiepileptic drugs]. *Modern problems of science and education*. 2016;(2):1-6. (In Russ.). <http://www.science-education.ru/article/view?id=24254>
11. Sztajnkrzyer MD. Valproic acid toxicity: overview and management. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40(6):789-801.
12. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА. Исследование полиморфизма гена CYP2C9 у женщин, принимающих вальпроаты. Медицинская генетика. 2015;(10):36-42. [Dmitrenko DV, Shnaider NA. The study of CYP2C9 gene polymorphism in women taking valproates. *Meditsinskaya genetika*. 2015;(10):36-42. (In Russ.).]
13. Tank JE, Palmer BF. Simultaneous «in series» hemodialysis and hemoperfusion in the management of valproic acid overdose. *Am J Kidney Dis*. 1993 Aug;22(2):341-4.
14. Meek MF, Broekroelofs J, Yska JP, et al. Valproic acid intoxication: sense and non-sense of haemodialysis. *Neth J Med*. 2004 Oct;62(9):333-6.
15. Kane SL, Constantiner M, Staubus AE, et al. High-flux hemodialysis without hemoperfusion is effective in acute valproic acid overdose. *Ann Pharmacother*. 2000 Oct;34(10):1146-51.
16. Kay TD, Playford HR, Johnson DW. Hemodialysis versus continuous veno-venous hemodiafiltration in the management of severe valproate overdose. *Clin Nephrol*. 2003 Jan;59(1):56-8.
17. Perez A, McKay CA. Role of carnitine in valproic acid toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003;41(6):899; author reply 901-2.
18. Ishikura H, Matsuo N, Matsubara M, et al. Valproic acid overdose and L-carnitine therapy. *J Anal Toxicol*. 1996 Jan-Feb;20(1):55-8.
19. Caraccio TR, Mofenson HC. Carnitine. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003;41(6):897; author reply 901-2.
20. LoVecchio F, Thole D, Bagnasco T. Delayed absorption of valproic acid, resulting in coma. *Acad Emerg Med*. 2002 Dec;9(12):1464.
21. Khoo SH, Leyland MJ. Cerebral edema following acute sodium valproate overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1992;30(2):209-14.
22. Налетов АВ, Чурилина АВ, Богатырева ЕВ. Опыт применения препарата «Тиотриазолин» в терапии детей с хроническими запорами. Архив клінічної та експериментальної медицини. 2011;20(2):168-72. [Naletov AV, Churilina AV, Bogatyreva EV. The experience of use of «Thiotriazoline» in the treatment of children with chronic constipation. *Arkhiv klinichnoi ta eksperimental'noi meditsini*. 2011;20(2):168-72. (In Russ.).]
23. Козловский ВИ, Коневалова НЮ, Козловская СП. Новый цитопротектор тиотриазолин. Вестник фармации. 2007;38(4):55-9. [Kozlovskii VI, Konevalova NYu, Kozlovskaya SP. New cytoprotector thiotriazolin. *Vestnik farmatsii*. 2007;38(4):55-9. (In Russ.).]
24. Савченко МА, Ярмолевич ВВ, Власенкова ЕС, Борис МА. Применение тиотриазолина в амбулаторной практике: опыт и перспективы. Медицинские новости. 2013;9(228):69-74. [Savchenko MA, Yarmolovich VV, Vlasenkova ES, Boris MA. Application of thiotriazoline in outpatient practice: experience and perspectives. *Meditsinskie novosti*. 2013;9(228):69-74. (In Russ.).]

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.