Алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты для терапии эпилепсии

Е.Н. Бочанова¹, С.Д. Гусев¹, Д.В. Дмитренко¹, Н.А. Шнайдер², Р.Ф. Насырова²

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Цель исследования: разработка графической визуализации алгоритма фармакотерапии эпилепсии на основе персонализированного подхода к оценке риска развития нежелательных реакций (НР) на препараты вальпроевой кислоты (ВК).

Дизайн: сравнительное рандомизированное исследование.

Материалы и методы. Проведено сравнение частоты и характера НР на препараты ВК при лечении эпилепсии у 263 пациентов (детей и взрослых) в зависимости от носительства полиморфизмов гена *CYP2C9* и результатов терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) ВК. Блок-схемы алгоритмов построены в программе Microsoft Visio 2013.

Результаты. Отношение шансов развития НР у пациентов с токсической концентрацией ВК в крови составило 5,94, у пациентов группы медленных и сверхмедленных метаболизаторов по носительству полиморфизма *CYP2C9**2 или *CYP2C9**3 — 4,27. При персонализированном подходе к обеспечению безопасности применения препаратов ВК на основании учета носительства полиморфизмов гена *CYP2C9* и результатов ТЛМ частота НР снизилась с 59,28% до 10,78%. Разработана графическая визуализация алгоритма персонализированного назначения препаратов ВК для терапии эпилепсии.

Заключение. Персонализированный подход к назначению антиконвульсантов позволяет снизить риск развития НР. Графическая визуализация алгоритма фармакотерапии эпилепсии дает возможность наглядно демонстрировать последовательность действий при лечении заболевания.

Ключевые слова: эпилепсия, лечение, нежелательные реакции, фармакогенетика, терапевтический лекарственный мониторинг, алгоритм.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Бочанова Е.Н., Гусев С.Д., Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты для терапии эпилепсии // Доктор.Ру. 2019. № 6 (161). С. 6–11. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-6-11

A Protocol for Personalized Valproic Acid Therapy for Epilepsy

E.N. Bochanova¹, S.D. Gusev¹, D.V. Dmitrenko¹, N.A. Schneider², R.F. Nasyrova²

¹ Professor V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Russian Ministry of Health; 1 Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

² V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Russian Ministry of Health; 3 Bekhterev St., St. Petersburg, Russian Federation 192019

Objective of the Study: To develop a visual representation of a pharmacotherapy protocol for epilepsy, based on a personalized approach to assessing the risk of adverse reactions to valproic acid (VA) preparations.

Study Design: This was a comparative, randomized study.

Materials and Methods: The frequency and nature of adverse reactions to VA preparations used in treating epilepsy were compared in a group of 263 patients (children and adults), to observe how they varied depending on the presence of different polymorphisms of the *CYP2C9* gene and the results of therapeutic drug monitoring (TDM) of VA. Block diagrams were designed in Microsoft Visio 2013.

Study Results: The odds ratio for adverse reactions was 5.94 in a group of patients with toxic blood levels of VA and 4.27 in groups of slow and very slow metabolizers with polymorphisms *CYP2C9**2 or *CYP2C9**3. Implementation of a personalized approach to ensuring safety in patients receiving VA preparations, based on an evaluation of their *CYP2C9* gene polymorphisms and the results of TDM, reduced the frequency of adverse reactions from 59.28% to 10.78%. A visual representation of a protocol for personalized treatment of epilepsy with VA preparations was developed.

Conclusion: A personalized approach to administering anticonvulsants reduces the risk of adverse reactions. A visual representation of the treatment protocol clearly shows the sequence of steps required while treating patients with epilepsy.

Keywords: epilepsy, treatment, adverse reactions, pharmacogenetics, therapeutic drug monitoring, protocol.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Bochanova E.N., Gusev S.D., Dmitrenko D.V., Schneider N.A., Nasyrova R.F. A Protocol for Personalized Valproic Acid Therapy for Epilepsy. Doctor.Ru. 2019; 6(161): 6–11. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-6-11

Бочанова Елена Николаевна — д. м. н., доцент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 2572-0525. ORCID: 0000-0003-4371-2342. E-mail: bochanova@list.ru (Окончание на с. 7.)

Вальпроевая кислота (ВК) и ее производные являются эффективными лекарственными средствами первого ряда для лечения различных форм эпилепсии [1]. Частота назначения препаратов ВК в Красноярском крае составляет 60,85%, что статистически значимо ($p < 0,05$) выше этого показателя по другим противосудорожным препаратам (ПЭП) [2, 3]. Повышение эффективности и безопасности лечения эпилепсии препаратами ВК представляет актуальную задачу реальной клинической практики.

Нежелательные реакции (НР), индуцированные приемом препаратов ВК, могут развиваться со стороны различных органов и систем [4]. По данным Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники (НЦ УК) Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, наиболее часто наблюдаются НР со стороны желудочно-кишечного тракта и ожирение (у 15,25% и 13,49% пациентов соответственно). НР со стороны ЦНС отмечены суммарно у 15,10% пациентов; такие НР представлены энцефалопатией (5,28%), аггравацией приступов (5,13%), когнитивными нарушениями (3,23%), сонливостью (1,47%), тремором кистей рук (7,48%). НР со стороны психоэмоциональной сферы — раздражительность, агрессия (1,76%) и эмоциональные расстройства, депрессия (1,32%).

Повысить безопасность терапии эпилепсии за счет снижения частоты развития НР ПЭП возможно на основании результатов терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) вальпроатов и учета носительства полиморфизмов гена *CYP2C9*, ассоциированных с изменением скорости метаболизма ВК в печени. Такой подход лежит в основе персонализированного применения препаратов ВК в реальной клинической практике [5, 6].

Достижение запланированного положительного результата лечения требует выполнения определенной хронологической последовательности действий, но словесное описание такой последовательности часто бывает нечетким, имеет смысловую перегруженность и приводит к дефектам оказания специализированной неврологической помощи рассматриваемой категории пациентов. Избежать этого позволяет использование алгоритмов в виде наглядных блок-схем на основе общепризнанных визуальных алгоритмических языков [7, 8].

Цель исследования: разработать алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты пациентам, страдающим эпилепсией, и его графическую визуализацию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ безопасности лечения в случайной выборке из 263 пациентов, страдающих эпилепсией и получающих

ВК в виде монотерапии или в составе комбинированного медикаментозного лечения в дозе не более 1250 мг/сут.

Пациенты составили две группы без статистически значимых межгрупповых различий ($p > 0,05$). В *контрольную группу* были включены 96 больных, которым препараты ВК назначались по стандартной схеме без проведения ТЛМ и фармакогенетического тестирования. Все они имели ВК-индуцированные НР, доза ВК корректировалась эмпирически. В *основную группу* вошли 167 пациентов. Всем участникам этой группы были проведены обследование на носительство однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, ассоциированных с замедлением метаболизма ВК в печени, а также ТЛМ ВК и оценка НР. Основная группа была разделена на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия НР: в первой подгруппе ($n = 99$; 59,28%) были выявлены НР на фоне приема ВК; во второй ($n = 68$; 40,72%) НР не регистрировались. В обеих подгруппах дозу ВК снижали при развитии НР либо обнаружении токсических концентраций ВК в крови; скорость титрования дозы ВК зависела от носительства ОНП *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* гена *CYP2C9*, результатов ТЛМ ВК.

Блок-схемы алгоритмов построены в программе Microsoft Visio 2013 по ГОСТ 19.701-90 [7].

ТЛМ ВК в крови проводили на базе центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, в лаборатории НИИ медицинских проблем Севера (г. Красноярск). Концентрацию ВК в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Референсные значения этого показателя составляли 50–100 мкг/мл.

Молекулярно-генетические исследования выполнены на базе межкафедральной лаборатории медицинской генетики кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования и ЦНИЛ КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени исследовали следующие ОНП гена *CYP2C9* на хромосоме 10q24.1–24.3: распространенный полиморфизм (дикий тип) *CYP2C9*1*; минорные ОНП (мутантного типа) *CYP2C9*2* (R144C, с.430 C>T), *CYP2C9*3* (I359L, с.1075 A>C). После этого в зависимости от генотипа уточняли тип метаболизма ВК: *CYP2C9*1/*1* — экстенсивный метаболизатор; *CYP2C9*1/*2*, *CYP2C9*1/*3* — медленный метаболизатор; *CYP2C9*2/*2*, *CYP2C9*3/*3* и *CYP2C9*2/*3* — сверхмедленный метаболизатор. Тип метаболизма определяет скорость биотрансформации ВК в печени: у экстенсивных метаболизаторов этот показатель находится в пределах нормы, у медленных метаболизаторов он снижен на 25–30%, а у сверхмедленных — на 50% и более.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica v. 6.1 (StatSoft, США). Для сравнения

Гусев Сергей Дмитриевич — к. м. н., доцент кафедры медицинской кибернетики и информатики ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4161-6965. E-mail: sgd53@yandex.ru

Дмитренко Диана Викторовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9180-6623. ORCID: 0000-0003-4639-6365. E-mail: mart2802@yandex.ru

Насырова Регина Фаритовна — д. м. н., главный научный сотрудник, руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. 192019, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 3799-0099. ORCID: 0000-0003-1874-9434. E-mail: nreginaf77@gmail.com

Шнайдер Наталья Алексеевна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. 192019, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 6517-0279. ORCID: 0000-0002-2840-837X. E-mail: nataliashnayder@gmail.com

(Окончание. Начало см. на с. 6.)

и оценки выявленных различий использовали непараметрический критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2) с процедурой попарного сравнения (Мараскуило). Различия расценивали как статистически значимые при $p < 0,05$. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ОШ} = (a/c)/(b/d) = a \times d/b \times c,$$

где:

- а — число лиц, находившихся под воздействием изучаемого фактора, у которых развились НР;
- б — число лиц, находившихся под воздействием изучаемого фактора, у которых не развились НР;
- с — число лиц, не находившихся под воздействием изучаемого фактора, у которых развились НР;
- д — число лиц, не находившихся под воздействием изучаемого фактора, у которых не развились НР.

ОШ > 1 свидетельствовало о прямой связи фактора с вероятностью наступления исхода; ОШ < 1 — об обратной связи.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что среди 99 пациентов основной группы с ВК-индуцированными НР (подгруппа 1) медленные и сверхмедленные метаболиты встречаются статистически значимо чаще, чем экстенсивные (62,63% и 37,37% соответственно; $p < 0,05$), так же как и количество пациентов, имеющих токсические концентрации ВК в крови, больше количества пациентов с концентрациями ВК в рамках терапевтического коридора (64,65% и 35,35%; $p < 0,05$). У больных без НР (подгруппа 2) токсические концентрации ВК в крови регистрировались статистически значимо реже, чем у пациентов с НР (23,53% и 64,65% соответственно; $p < 0,05$). Частота встречаемости медленных и сверхмедленных метаболитов во второй подгруппе составила 32,35% против 62,63% в первой подгруппе ($p < 0,05$). Расчет ОШ продемонстрировал, что как наличие токсической концентрации ВК в крови пациента, так и отнесение пациента к группе медленных и сверхмедленных метаболитов по носительству *CYP2C9*2* и/или *CYP2C9*3* имеет прямую ассоциативную связь с вероятностью развития НР: ОШ = 5,94 и 4,27 соответственно.

Частота проведения ТЛМ зависела от типа метаболизма: у экстенсивных метаболитов (*CYP2C9*1/*1*) ТЛМ ВК проводился 2 раза в год; у медленных метаболитов (*CYP2C9*1/*2* или *CYP2C9*1/*3*) — 4 раза в год; у сверхмедленных метаболитов (*CYP2C9*2/*2*, *CYP2C9*3/*3*, *CYP2C9*2/*3*) — 6 раз в год. На основании полученных результатов корректировали применение ВК: уменьшали суточную дозу при развитии токсических концентраций, снижали темп ее наращивания у медленных и сверхмедленных метаболитов. Подбор доз ВК на основании данных ТЛМ привел к тому, что у экстенсивных метаболитов средняя доза ВК составила 1250 ± 105 мг/сут, у медленных метаболитов — 900 ± 84 мг/сут, у сверхмедленных — 600 ± 55 мг/сут. В контрольной группе все пациенты получали ВК в среднем в дозе 1250 ± 124 мг/сут.

Оценка частоты регистрации НР через 12 месяцев от начала исследования в основной группе (персонализированный подбор дозы) показала, что доля пациентов с НР сократилась с 59,28% (99/167) до 10,78% (18/167). Это статистически значимо ниже ($\chi^2 = 16,78$; $p < 0,05$), чем в контрольной группе, где при эмпирической тактике дозирования ВК доля пациентов с НР снизилась со 100% (96/96) до 37,50% (36/96).

Полученные данные о более высокой безопасности тактики ведения пациентов с эпилепсией с использованием нового подхода, основанного на результатах фармакогенетического тестирования и ТЛМ, явились основанием для разработки в НЦ УК КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого алгоритма персонализированного назначения препаратов ВК. Графическая визуализация этого алгоритма представлена на рисунках 1–4.

Началом работы по алгоритму (см. рис. 1) являются установление диагноза эпилепсии на первичном приеме врача-невролога и исключение противопоказаний для назначения препаратов ВК. К числу противопоказаний относятся, в частности: повышенная чувствительность к вальпроату, дивальпроату, вальпромиду или какому-либо из компонентов вальпроатов; острый и хронический гепатит; тяжелые нарушения функции печени или поджелудочной железы; печеночная порфирия; митохондриальные заболевания, вызванные мутациями ядерного гена *POLG*, кодирующего митохондриальный фермент γ -полимеразу; нарушения цикла мочевины; прием мефлохина или препаратов зверобоя продырявленного [9]; применение лекарственных препаратов (ЛП), повышающих ферментативную активность печени или нарушающих всасывание ПЭП в кишечнике.

Рис. 1. Алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты (начало).

Примечание. На рис. 1–4: ВК — вальпроевая кислота; ЛП — лекарственный препарат; НР — нежелательная реакция; ОНП — однонуклеотидный полиморфизм; ПЭП — противосудорожный препарат; УДХК — урсодезоксихолевая кислота

После установления диагноза эпилепсии и принятия решения о назначении ВК всех пациентов обследуют на носительство ОНП *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*.

На повторном приеме проводится интерпретация полученного результата и назначаются препараты ВК, стартовая доза которых зависит от гомо- или гетерозиготного носительства выявленных ОНП гена *CYP2C9*: экстенсивным метаболитаторам (генотип *CYP2C9*1/*1*) назначается среднетерапевтическая доза ВК; медленным метаболитаторам (гетерозиготные генотипы *CYP2C9*1/*2*, *CYP2C9*1/*3*) — ВК в дозе на 25% ниже среднетерапевтической; у сверхмедленных метаболитаторов (гомозиготные генотипы *CYP2C9*2/*2*, *CYP2C9*3/*3* или компаунд-гетерозиготный генотип *CYP2C9*2/*3*) доза ВК должна быть снижена на 50%. Темп титрования суточной дозы ВК также зависит от выявленных ОНП гена *CYP2C9*: у экстенсивных метаболитаторов — 1 раз в 3 дня, у медленных — 1 раз в неделю, у сверхмедленных метаболитаторов — 1 раз в 2 недели. Пациентам устанавливается дата следующего (повторного) приема: экстенсивным метаболитаторам — через 6 месяцев, медленным — через 3 месяца, а сверхмедленным метаболитаторам — через 2 месяца. Все пациенты перед визитом к врачу должны пройти ТЛМ ВК.

Дальнейшая тактика ведения больного зависит от результатов ТЛМ, клинической эффективности и ситуации с НР на фоне лечения препаратами ВК за прошедший период.

Выбор ЛП для коррекции НР ВК основан на том, что одним из патогенетических механизмов их развития

Рис. 2. Алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты (продолжение)

является вальпроат-индуцированное снижение синтеза L-карнитина в митохондриях гепатоцитов. Данное снижение происходит за счет соединения ВК с L-карнитином с образованием вальпроилкарнитина, который свободно выделяется с мочой, и снижением почечной реабсорбции свободного карнитина и ацилкарнитина, что приводит

Рис. 3. Алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты (при уровне вальпроевой кислоты в плазме крови < 50 мкг/мл)

Рис. 4. Алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты (при уровне вальпроевой кислоты в плазме крови > 100 мкг/мл)

к дефициту L-карнитина и, как следствие, к развитию гипераммониемии [10]. С другой стороны, известно, что прием препаратов ВК часто приводит к развитию холестаза. При этом проведение курса гепатопротекторной терапии возможно без отмены препаратов ВК [4]. Назначение препаратов L-карнитина и урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) позволяет устранить дефицит L-карнитина и обеспечить гепатопротективный эффект.

У пациентов с результатом ТЛМ ВК в пределах терапевтического коридора (50–100 мкг/мл) (см. рис. 2):

- при развитии положительной клинико-электроэнцефалографической динамики на фоне лечения и отсутствии НР применение ВК продолжается в прежней дозе;
- при развитии положительной клинико-электроэнцефалографической динамики на фоне лечения и формировании НР назначаются препараты L-карнитина и УДХК на 1 месяц. У пациентов с такими НР, как аггравация припадков, тромбоцитопения, гепатопатия, выраженные алопеция и тремор рук, значительный рост массы тела, доза ВК снижается на 25%; при таких НР, как ониходистрофия, негрубый тремор рук и негрубая алопеция, незначительный рост массы тела, терапия ВК продолжается в прежней дозе по согласованию с пациентами;
- при отсутствии клинико-электроэнцефалографического эффекта лечения вальпроатами и развитии НР производятся отмена ВК и выбор другого ПЭП. Всем пациентам этой группы назначаются препараты L-карнитина и УДХК на 1 месяц;
- в случае неэффективности лечения ВК и при отсутствии НР по согласованию с пациентами терапия может быть продолжена с повышением дозы ВК на 25% и сохранением темпа титрования дозы в зависимости от индивидуального фармакогенетического профиля пациента.

Пациентам с уровнем ВК ниже терапевтического (< 50 мкг/мл) по результатам ТЛМ проводится оценка комплаентности в части соблюдения режима дозирования и схемы приема ПЭП (см. рис. 3).

В случае отсутствия комплаентности проводится повышение мотивации к приему ПЭП, прием ВК продолжается в прежней дозе.

В случае соблюдения рекомендаций по приему ВК исключается прием ЛП, повышающих ферментативную активность печени или нарушающих всасывание ВК в кишечнике, решается вопрос о дополнительном фармакогенетическом обследовании для исключения профиля «быстрый метаболитор», доза ВК увеличивается на 25% с сохранением

темпа титрования дозы в зависимости от индивидуального фармакогенетического профиля пациента.

Пациентам с токсическим уровнем ВК (> 100 мкг/мл) по результатам ТЛМ назначаются препараты L-карнитина и УДХК на 1 месяц (см. рис. 4).

В случае положительной клинико-электроэнцефалографической динамики на фоне лечения и при отсутствии НР доза ВК снижается на 25%.

В случае положительной клинико-электроэнцефалографической динамики на фоне лечения и при развитии НР терапия ВК корректируется в зависимости от НР: у пациентов с такими НР, как аггравация эпилептических припадков, тромбоцитопения, гепатопатия, выраженные алопеция и тремор рук, значительный рост массы тела, доза ВК снижается на 50%; у пациентов с НР в виде ониходистрофии, негрубого тремора рук и негрубой алопеции, незначительного роста массы тела терапия ВК продолжается в дозе на 25% ниже, чем первоначальная.

При отсутствии клинико-электроэнцефалографического эффекта лечения ВК и развитии НР производятся отмена ВК и выбор другого ПЭП.

Если отсутствует клинико-электроэнцефалографический эффект лечения ВК и не развиваются НР, по согласованию с пациентами терапия ВК может быть продолжена в дозе на 25% ниже, чем первоначальная.

Пациентам назначается дата следующего (повторного) приема: экстенсивным метаболитаторам — через 6 месяцев, медленным — через 3 месяца, а сверхмедленным метаболитаторам — через 2 месяца. Всем пациентам перед визитом к врачу должен быть выполнен ТЛМ ВК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение предложенного алгоритма персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты (ВК) позволит врачам-неврологам, психиатрам, врачам общей практики при подборе стартовой и поддерживающей дозы препаратов ВК учитывать индивидуальный фармакогенетический профиль пациента и тем самым существенно повысить безопасность фармакотерапии эпилепсии. Графическая визуализация алгоритма делает процесс наглядным и удобным в применении.

Утверждение Министерством здравоохранения Российской Федерации в апреле 2018 г. Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины, направленной на развитие индивидуальных подходов к пациенту, в том числе до развития у него заболеваний [11], подтверждает необходимость трансляции достижений фармакогенетических исследований в реальную клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. М.: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov V.A. Epilepsiya u detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin: Rukovodstvo dlya vrachei. M.: Meditsina; 2010. 720 s. (in Russian)]
2. Бочанова Е.Н., Журавлев Д.А., Ноздрачев К.Г., Богданов В.В., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. и др. Организация льготного лекарственного обеспечения больных эпилепсией в Красноярском крае. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 3: 24–31. [Bochanova E.N., Zhuravlev D.A., Nozdachev K.G., Bogdanov V.V., Shneider N.A., Dmitrenko D.V. i dr. Organizatsiya l'gotnogo lekarstvennogo obespecheniya bol'nykh epilepsiei v Krasnoyarskom krae. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya. 2015; 3: 24–31. (in Russian)]
3. Бочанова Е.Н., Шнайдер Н.А., Зырянов С.К., Дмитренко Д.В., Журавлев Д.А., Ноздрачев К.Г. и др. Оценка потребления про-

тивозепилептических препаратов в амбулаторной практике Красноярского края. Фарматека. 2016; 7: 92–5. [Bochanova E.N., Shneider N.A., Zyryanov S.K., Dmitrenko D.V., Zhuravlev D.A., Nozdachev K.G. i dr. Otsenka potrebleniya protivoepilepticheskikh preparatov v ambulatornoi praktike Krasnoyarskogo kraia. Farmateka. 2016; 7: 92–5. (in Russian)]

4. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. М.: Гранат; 2016. 232 с. [Pylyayeva O.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Pobochnye efekty antiepilepticheskoi terapii. M.: Granat; 2016. 232 s. (in Russian)]

5. Бочанова Е.Н., Шнайдер Н.А., Зырянов С.К., Гусев С.Д., Насырова Р.Ф. Персонализированный подход к повышению безопасности фармакотерапии эпилепсии. Доктор.Ру. 2018; 9(153): 13–8. [Bochanova E.N., Shneider N.A., Zyryanov S.K., Gusev S.D., Nasyrova R.F. Personalizirovannyi podkhod k povysheniyu bezopasnosti farmakoterapii epilepsii. Doktor.Ru.

- 2018; 9(153): 13–8. (in Russian)] DOI: 10.31550/1727-2378-2018-153-9-13-18
6. Daly A.K., Rettie A.E., Fowler D.M., Miners J.O. Pharmacogenomics of CYP2C9: Functional and Clinical Considerations. *J. Pers. Med.* 2018; 8(1): 1–31. DOI: 10.3390/jpm8010001
 7. ГОСТ 19.701-90 (ИСО 5807-85). Межгосударственный стандарт. Единая система программной документации. Схемы алгоритмов, программ данных и систем. Обозначения условные и правила выполнения. Единая система программной документации. Сб. ГОСТов. М.: Стандартинформ; 2010. 116 с. [GOST 19.701-90 (ISO 5807-85). Mezhgosudarstvennyi standart. Edinaya sistema programnoi dokumentatsii. Skhemy algoritmov, programm dannykh i sistem. Oboznacheniya uslovnye i pravila vypolneniya. Sb. GOSTov. M.: Standartinform; 2010. 116 s. (in Russian)]
 8. Паронджанов В.Д. Почему врачи убивают и калечат пациентов, или Зачем врачу блок-схемы алгоритмов? М.: ДМК-Пресс; 2017. 340 с. [Parondzhanov V.D. Pochemu vrachi ubivayut i kalechat patsientov, ili Zachem vrachu blok-skhemy algoritmov? M.: DMK-Press; 2017. 340 s. (in Russian)]

9. Делакрин хроно: инструкция по применению, противопоказания. [Depakin khrono: instruktsiya po primeneniyu, protivopokazaniya. (in Russian)] https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_1187.htm#protivopokazaniya (дата обращения — 16.01.2019).
10. Felker D., Lynn A., Wang S., Johnson D.E. Evidence for a potential protective effect of carnitine-pantothenic acid co-treatment on valproic acid-induced hepatotoxicity. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2014; 7(2): 211–8. DOI: 10.1586/17512433.2014.871202
11. Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины: Приказ Минздрава России от 24.04.2018 № 186. [Ob utverzhdenii Kontseptsii prediktivnoi, preventivnoi i personalizirovannoi meditsiny: Prikaz Minzdrava Rossii ot 24.04.2018 № 186. (in Russian)] <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71847662/> (дата обращения — 17.01.2019).

ЧИТАЙТЕ Доктор.Ру

эпилепсия

Статьи схожей тематики в выпусках «Доктор.Ру» Неврология Психиатрия:

- Бочанова Е.Н., Шнайдер Н.А., Зырянов С.К., Гусев С.Д., Насырова Р.Ф. Персонализированный подход к повышению безопасности фармакотерапии эпилепсии // Доктор.Ру. 2018. № 9 (153). С. 13–18. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-153-9-13-18
- Каймовский И.Л., Журавлёв Д.В., Лебедева А.В. Клиническая значимость нарушений сна у пациентов с эпилепсией (обзор литературы) // Доктор.Ру. 2017. № 8 (137). С. 14–17.
- Калинин В.В., Железнова Е.В., Земляная А.А., Соколова Л.В., Субботин К.Ю. Нейробиологические и личностные факторы риска развития обсессивно-компульсивной симптоматики при эпилепсии // Доктор.Ру. 2017. № 8 (137). С. 32–37.
- Усюкина М.В., Корнилова С.В., Лаврушич М.В. Депрессивные расстройства при эпилепсии // Доктор.Ру. 2017. № 8 (137). С. 38–43.