

Вальпроат-индуцированные нарушения метаболизма дофамина и развитие вальпроат-индуцированного паркинсонизма: новый взгляд на профилактику и диагностику

Шнайдер Н.А.^{1,2}, Гречкина В.В.¹, Киссин М.Я.³, Насырова Р.Ф.^{1,4}

¹Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

²Красноярский государственный медицинский университет имени В.Ф. Войно-Ясенецкого, Россия

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Россия

⁴Тульский государственный университет, Россия

Оригинальная статья

Резюме. Проблема вальпроат-индуцированных нежелательных реакций, включая вальпроат-индуцированный паркинсонизм, имеет высокую актуальность в связи с широким использованием вальпроатов в психиатрической и неврологической практике и сложностью патогенеза нарушения дофаминергической нейротрансмиссии. К сожалению, пока не разработаны персонализированные алгоритмы для практикующих врачей, основанные на использовании современных методов фармакогеномики и фармакометабомики вальпроат-индуцированного паркинсонизма. Наиболее важными методами диагностики и прогнозирования вальпроат-индуцированного паркинсонизма являются 1) исследование неврологического статуса (оценка моторных и немоторных симптомов лекарственного паркинсонизма); 2) терапевтический лекарственный мониторинг общей и свободной фракций вальпроевой кислоты; 3) исследование уровня токсических метаболитов вальпроевой кислоты в крови и моче; фармакогенетическое тестирование нефункциональных однонуклеотидных вариантов генов, кодирующих ключевые ферменты метаболизма и ключевые транспортные белки эффлюкса вальпроевой кислоты через гематоэнцефалический барьер.

Ключевые слова: вальпроевая кислота, экстрапирамидные нарушения, вальпроат-индуцированный паркинсонизм, персонализированная неврология, персонализированная психиатрия, фармакогенетика.

Информация об авторах:

Шнайдер Наталья Алексеевна* — e-mail: naschnaider@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

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

Киссин Михаил Яковлевич — e-mail: kissin.m@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4186-5911>

Насырова Регина Фаритовна — e-mail: regina_nmrcpn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Как цитировать: Шнайдер Н.А., Гречкина В.В., Киссин М.Я., Насырова Р.Ф. Вальпроат-индуцированные нарушения метаболизма дофамина и развитие вальпроат-индуцированного паркинсонизма: новый взгляд на профилактику и диагностику. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2025; 59:2:40-51. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-2-951>.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Valproate-induced disorders of dopamine metabolism and the development of valproate-induced parkinsonism: a new perspective on prevention and diagnosis

Natalia A. Shnayder^{1,2}, Violetta V. Grechkina¹, Mikhail Y. Kissin³, Regina F. Nasyrova^{1,4}

¹V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

²V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Russia

³Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russia

⁴Tula State University, Russia

Research article

Summary. The problem of valproate-induced adverse drug reactions, including valproate-induced parkinsonism is of high relevance due to the widespread use of valproates in psychiatric and neurological practice and the complexity of the pathogenesis of dopaminergic neurotransmission disorders. Unfortunately, personalized algorithms for practicing physicians based on the use of modern methods of pharmacogenomics and pharmacometabolomics of valproate-induced parkinsonism have not yet been developed. The most important methods of diagnosis and prognosis of valproate-induced parkinsonism are 1) investigation of neurologic status (assessment of motor and non-motor symptoms of drug-induced parkinsonism); 2) therapeutic drug monitoring of total and free fractions of valproic acid; 3) study of the level of toxic metabolic metabolites of valproic acid in blood and urine; pharmacogenetic testing of non-functional single nucleotide variants of genes encoding key metabolic enzymes and key transport proteins of valproic acid efflux across the blood-brain barrier.

Keywords: valproic acid, extrapyramidal disorders, valproate-induced parkinsonism, personalized neurology, personalized psychiatry, pharmacogenetics.

Information about the authors:

Natalia A. Shnayder* — e-mail: naschnaider@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

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

Mikhail Y. Kissin — e-mail: kissin.m@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4186-5911>

Regina F. Nasyrova — e-mail: regina_nmrcpn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

To cite this article: Shnayder NA, Grechkina VV, Kissin MY, Nasyrova RF. Valproate-induced disorders of dopamine metabolism and the development of valproate-induced parkinsonism: a new perspective on prevention and diagnosis. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2025; 59:2:40-51. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-2-951>. (In Russ.)

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Вальпроевая кислота (ВК) широко применяется в неврологии и психиатрии при лечении эпилепсии, мигрени, биполярного аффективного расстройства, расстройств шизотипического спектра и других психических расстройств [11,10,24,37]. В то же время, использование вальпроатов сопряжено с риском развития нежелательных реакций (НР) [7]. Вальпроат-индуцированный паркинсонизм (ВКИП) представляет собой недостаточно изученную НР, которая, тем не менее, остается значимой клинической проблемой в неврологической и психиатрической практике [34].

Известно, что паркинсонизм, как неврологическое расстройство, характеризуется дегенерацией дофаминергических нейронов в головном мозге, что приводит к снижению уровня дофамина и появлению характерных симптомов, таких как тремор, ригидность мышц, нарушение координации движений и постуральная неустойчивость [12,38]. Вопрос о связи между применением ВК и развитием паркинсонизма становится особенно важным в контексте широкого приме-

нения вальпроатов и необходимости понимания модифицируемых и немодифицируемых факторов риска этой НР, возможности персонализированных подходов к прогнозированию, профилактике и коррекции [1,33].

Несмотря на широкое применение вальпроатов, исследований, посвященных взаимосвязи между развитием ВКИП, дозой и длительностью применения препаратов ВК пока невелико, это создает неопределенность в медицинском сообществе и требует дополнительных исследований для полного понимания механизмов развития ВКИП.

Цель исследования. Целью этого нарративного обзора является поиск и обобщение результатов отечественных и зарубежных исследований ВКИП для обновления знаний неврологов и психиатров о факторах риска ВКИП и разработки нового персонализированного алгоритма оценки риска и профилактики ВКИП.

Материалы и методы. Настоящий обзор подготовлен на основе результатов исследований, опубликованных в русскоязычных и англоязычных научных журналах, депонированных в библи-

ографических базах данных: eLibrary (Российский индекс научного цитирования — РИНЦ), Google Scholar, Scopus, PubMed®, Cochrane Database. Поиск публикаций, соответствующих теме обзора, выполнен с использованием ключевых слов, а также их комбинаций, включая: вальпроевая кислота, вальпроат-индуцированный нежелательные реакции; лекарственный паркинсонизм; вальпроат-индуцированные экстрапирамидные расстройства; вальпроат-индуцированный паркинсонизм; фармакогеномика вальпроевой кислоты; фармакометабономика вальпроевой кислоты. Критериями включения были: оригинальные статьи, нарративные обзоры, систематические обзоры, метаанализы, Кокрейновские обзоры, отчеты о клинических случаях. Критериями исключения были: дубликаты публикаций, материалы конференций, постеры, авторефераты и диссертации (опубликованные на правах рукописи), оригинальные статьи (в случае сомнительных результатов или малой выборки — менее 100 участников).

Паркинсонизм: основные аспекты

Паркинсонизм — это неврологический моторный синдром, характеризующийся дегенерацией дофаминергических нейронов в головном мозге [47]. Впервые характерные симптомы были описаны английским врачом Джеймсом Паркинсоном в 1817 году [28], а в середине 1800-х годов французский невролог Жан-Мартен Шарко уточнил и расширил клиническую характеристику расстройства, которая легла в основу дифференциальной диагностики между первичным (болезнь Паркинсона — БП) и вторичным паркинсонизмом [28]. Клинические проявления паркинсонизма обусловлены дефицитом дофамина, вызванным дегенерацией нейронов черной субстанции и базальных ганглиев [51]. Дофаминергическая дисфункция порождает дисбаланс в двигательных системах головного мозга, что проявляется в характерных симптомах [5, 20, 39].

Для первичного паркинсонизма характерно медленное прогрессирование моторных симптомов (дефицит исполнительных функций, когнитивные расстройства). Они также страдают от широкого спектра немоторных нарушений, гипосмия, нарушения сна (REM-расстройство сна) и депрессия [6,15], зрительные расстройства, снижение остроты зрения, чувствительности к динамическому контрасту, нарушение цветовой дискриминации, дисфункция зрительно-пространственной ориентации, проблемы с распознаванием лиц, аномальная стереопсия и зрительные галлюцинации [4, 7, 31, 51, 52].

Вторичный паркинсонизм представляет собой группу прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний головного мозга с симптомами, похожими на первичный паркинсонизм. Наиболее распространена акинетико-ригидная форма вторичного паркинсонизма, для которой характерно двустороннее относительно симметричное начало и низкий терапевтический ответ на препараты ле-

водопы [5]. Этиология вторичного паркинсонизма варьируема, включая черепно-мозговые травмы [36, 41, 49] и лекарственно-индуцированный паркинсонизм (ЛИП) [45].

Дефиниция ЛИП, известного также как вторичный паркинсонизм или псевдопаркинсонизм, впервые предложена в 50-х годах XX века после разработки и широкого внедрения в психиатрическую практику антипсихотика (АП) хлорпромазина [1,2]. Долгое время считалось, что причиной ЛИП являются АП первой генерации (АППГ), однако разработка АП новых генераций (АПНГ) не решило проблему ЛИП. Кроме того, в клинических исследованиях и отчетах о клинических случаях продемонстрировано, что к лекарственным средствам (ЛС) с высоким риском развития ЛИП относятся некоторые противоэпилептические препараты (ПЭП; например, ВК), антидепрессанты, антиаритмические ЛС, блокаторы кальциевых каналов, прокинетики, и др. [39].

С практической точки зрения, важны идентификация пациентов группы высокого риска ЛИП и ранняя диагностика ЛИП, поскольку клинические симптомы этой неврологической (НР) фармакотерапии в большинстве случаев обратимы после отмены ЛС-«виновника» в течение 3-6 мес. Тем не менее, в четверти случаев неврологический дефицит, характерный для ЛИП, прогрессирует [2], что может быть обусловлено индукцией приемом АППГ и/или АПНГ более раннего дебюта БП, особенно у пациентов с отягощенным семейным анамнезом [29]. Характерными особенностями ЛИП являются: подострое развитие и прогрессирование тяжести симптомов; зависимость темпов прогрессирования ЛИП от дозы и пути введения ЛС-«виновника»; зависимость тяжести ЛИП от длительности приема ЛС-«виновника». Время от начала приема ЛС-«виновника» до развития первых симптомов ЛИП варьирует от нескольких дней/недель до нескольких месяцев/лет [3].

Патофизиологические механизмы ЛИП изучаются многие годы, но единого мнения ученых пока не достигнуто. Предложено несколько гипотез, включая: ЛС-индуцированную дисфункцию дофаминовых семейства D1 (включая рецепторы D1 и D5 типов) и/или семейства D2 (включая рецепторы D2, D3, D4 типов); ЛС-индуцированное расстройство дофаминергической нейротрансмиссии на различных уровнях (мезолимбическом, мезокортикальном, тубулофундибулярном, nigrostriарном)) [38]. Ведущими гипотезами развития ЛИП являются: ЛС-индуцированное прогрессирующее ингибирование D2 рецепторов nigrostriарного пути), что в результате может стать причиной их блокады; ЛС-индуцированное ингибирование синтеза и высвобождения дофамина в пресинаптическую щель, также ингибирование обратного захвата дофамина из пресинаптической щели [44,50]. Стойкое и выраженное ингибирование стриатальных дофаминовых рецепторов D2 типа обуславливает индукцию нейромедиатора гамма-

аминомасляную кислоту (ГАМК) и повышение возбудимости энкефалин-содержащих нейронов с последующим растормаживанием субталамического ядра гипоталамуса. Как результат, ингибирование таламокортикального пути посредством ГАМК приводит к облегчению ингибирующей проекции из бледного шара черной субстанции и/или ретикулярной формации [50].

Несмотря на то, что ЛИП является частой НР на фоне психофармакотерапии, он остается недостаточно изученным и требует более глубокого понимания от клиницистов его механизмов развития для возможности прогнозирования профилактики, ранней диагностики и своевременной коррекции.

ВК является ЛС из группы производных жирных кислот [10], которое впервые предложено к клиническому применению после экспериментальных исследований на животной модели в 1963 году. ВК относится к ЛС, продемонстрировавшим свою эффективность в лечении фокальных и генерализованных форм эпилепсии [9,46]. Механизм действия ВК базируется на повышении уровня ГАМК, ингибировании избыточной возбудимости нейронов за счет блокады потенциал-зависимых ионных (натриевых, калиевых, кальциевых) каналов. В последние годы ВК и ее соединения рассматриваются как возможный путь патогенетического лечения некоторых нейродегенеративных заболеваний (например, БП, болезнь Гентингтона (БГ), болезнь Альцгеймера), а также как ЛС-корректор при развитии АП-индуцированных экстрапирамидных расстройств [11, 35, 53].

Метаболизм вальпроатов осуществляется в гепатоцитах, он достаточно сложен. Основными путями метаболизма ВК и ее соединений являются: 1) окисление посредством изоферментов цитохрома P450 печени (CYPs), известное как P-окисление; 2) глюкуронидация посредством изоформ фермента уридилглюкуронилтрансферазы (УГТ); 3) ацетилирование в цикле трикарбоновых кислот (цикле Кребса), известное как β -окисление, в митохондриях [46]. Изоферменты CYP играют важную роль в биотрансформации ВК и ее соединений в I фазе метаболизма ВК в гепатоцитах. Они составляют суперсемейство гемопротеинов, играющих важную роль в метаболизме как эндогенных соединений, так и ксенобиотиков, включая ЛС. Различные эндогенные и экзогенные факторы могут влиять на экспрессию и/или функциональную активность изоферментов цитохрома P450, что приводит к значимой межличностной вариативности фармакокинетики вальпроатов и риска развития ВК-индуцированных НР в целом и ВКИП в частности [27].

Экспертами международных фармакогенетических консорциумов признано, что фактором высокого риска замедления метаболизма вальпроатов в печени, кумуляции общей и свободной ВК и ее реактивных (токсичных) метаболитов в крови и тканях с последующим развитием ВК-индуцированных НР являются нефункциональ-

ные и низко функциональные одонуклеотидные варианты (ОНВ) генов, кодирующих CYPs [46]. Наибольший клинический интерес с позиции оценки риска развития ВК-индуцированных НР являются следующие токсичные метаболиты: 3-гидрокси(ОН)-ВК, 4-гидрокси(ОН)-ВК, 5-гидрокси(ОН)-ВК. В образовании этих метаболитов принимают участие преимущественно изоферменты CYP2A6, CYP2B6 и CYP2C9. Роль других изоферментов (CYP2C19, CYP2D6) в P-окислении ВК продолжает изучаться [46]. Изоферменты CYP2A6 и CYP2B6 работают синергически и участвуют в продукции приблизительно 20–25% активных метаболитов ВК, включая выше названные токсичные метаболиты.

Известно, что изофермент CYP2A6 опосредует P-окисление ВК до 3-ОН-ВК, однако при совместном назначении препаратов ВК с мощными ЛС-ингибиторами этого изофермента образование 3-ОН-ВК в микросомах печени человека значительно снижается, а продукция токсических метаболитов возрастает. Снижение скорости P-окисления ВК прямым образом влияет на токсичность ВК и ее соединений при длительном приеме [46]. Хотя в последние годы некоторыми авторами ВК рассматривается как ЛС-корректор АП-индуцированных экстрапирамидных расстройств и нейродегенеративных заболеваний с экстрапирамидными расстройствами в структуре клинической картины, сам по себе длительный прием вальпроатов у наивных пациентов (без экстрапирамидных расстройств) может стать причиной развития экстрапирамидных расстройств, включая ВКИП [22]. Это объясняет необходимость идентификации пациентов с высоким кумулятивным риском развития ВКИП с учетом аддитивного вклада изоферментов цитохрома P450, скорости глюкуронидации и ацетилирования.

ВКИП является достаточно частой НР. Согласно метаанализу Zhang C. et al. (2020), средняя частота встречаемости ВКИП достигают 14% от всех случаев назначения вальпроатов [54]. Считается, что токсические метаболиты ВК (в частности, дельта-2-ВК) [39, 54]) могут накапливаться в черной субстанции, верхнем и нижнем холмике (средний мозг), гиппокампе и продолговатом мозге и способствовать повреждению дофаминергических нейронов, снижая концентрацию медиатора дофамина в головном мозге пациента и провоцировать развитие ВКИП [39]. Изучение роли токсичных метаболитов ВК и их воздействия на дофаминергическую систему представляет собой особый интерес и требует дальнейшего изучения для понимания механизмов развития ВКИП. Также, блокада вольтаж-зависимых натриевых, калиевых и кальциевых каналов, изменение скорости метаболизма ГАМК в черной субстанции и полосатом теле, и нарушение ГАМК-ергических путей в системе базальных ганглиев могут нарушать дофаминергическую нейротрансмиссию и способствовать возникновению ВКИП [39, 44].

Факторы риска вальпроат-индуцированного паркинсонизма

Факторы риска развития ВКИП можно разделить на модифицируемые и немодифицируемые (Табл.1). К модифицируемым факторам риска ВКИП относятся: прием препаратов ВК; длительная или хроническая терапия ВК; высокие дозы ВК; паркинсонизм иной этиологии и/или случаи ЛИП в анамнезе. К немодифицируемым факторам риска ВКИП относятся: генетическая предрасположенность (носительство нефункциональных ОНВ генов, кодирующих ключевые ферменты метаболизма ВК), отягощенный наследственный анамнез по БП и пожилой возраст [17,39,44].

Частота развития ВКИП не зависит от пола пациентов [39], но необходимо обращать внимание на их возраст. Так, пациенты молодого возраста имеют меньший риск развития этой неврологической НР по сравнению с пациентами пожилого возраста. Возрастные различия предрасположенности к развитию ВКИП могут быть связаны с естественным снижением продукции дофамина, экспрессии дофаминергических рецепторов и нейронов в подкорковых ядрах, преимущественно в черной субстанции. Интересно, что риск развития дрожательного варианта ВКИП (ВК-индуцированного тремора) выше у детей и пациентов молодого возраста, но акинетико-ригидного варианта — выше у пожилых пациентов (> 55 лет). По данным терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ), у пациентов с ВКИП сывороточный уровень общей ВК часто находится в референсном (терапевтическом) коридоре (50-100 мкг/мл) [14], а длительный прием вальпроатов с повышением сывороточного уровня свободной фракции ВК и ее токсичных метаболитов, по видимому, является основной причиной развития ВКИП.

Особенности клинического течения вальпроат-индуцированного паркинсонизма

Пациенты, принимающие вальпроаты, имеют примерно в 4,5 раза более высокий (17,5% против 3,9%) риск развития тремора, чем пациенты,

принимающие другие ПЭП, и примерно в 5 раз выше (11,7 против 2,5%) риск, чем пациенты, принимающие другие ЛС (не ПЭП) [39].

Клиническая картина ВКИП вариабельна и зависит от различных факторов, среди которых наиболее изученными являются: возраст пациента, длительность приема ВК, дозировка ВК, режим терапии (монотерапия или поли-терапия), фармакогенетический профиль пациента, ассоциированный с изменением скорости метаболизма ВК в печени. ВКИП чаще развивается через 1-3 мес. от старта терапии. Клиническая картина ВКИП включает тремор покоя, тремор действия, дистонию, дискинезию, постуральную неустойчивость, глазные симптомы, пирамидные нарушения, акинетико-ригидный синдром (брадикинезию), вегетативные признаки (часто, недержание мочи), слюнотечение и дисфагию [42]. В некоторых случаях ВК-индуцированный тремор может реагировать на уменьшение дозы вальпроатов или изменение схемы лечения [54]. Также, у пациентов с ВКИП могут развиваться когнитивные расстройства, включая: брадифрению, дезориентацию, апраксию, агнозию, афазию, нарастание тяжести уже существующих когнитивных расстройств или задержки интеллектуального развития [21].

У некоторых пациентов прием ВК ускоряет дебют БП (такие пациенты могут выиграть от терапии леводопой, хотя леводопы у пациентов с эпилепсией может agravировать развитие эпилептических приступов и синдром удлиненного интервала QT) [12,19].

Тяжесть клинической картины ВКИП может варьироваться в широком диапазоне от легкой до очень тяжелой степени с деменцией и полной потерей физической независимости (включая прикованность к инвалидному креслу или к постели) [21]. Важно, что симптомы ВКИП могут быть фенокопией БП, поэтому для исключения ВК-индуцированного дебюта БП необходимо ретроспективное уточнение диагноза ВКИП — после отмены соединений ВК-«виновников» этой НР.

Таблица 1. Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска развития вальпроат-индуцированного паркинсонизма
Table 1. Modifiable and non-modifiable risk factors for valproate-induced parkinsonism

| Модифицируемые факторы риска | Немодифицируемые факторы риска |
|--|---|
| Прием ВК | Генетическая предрасположенность |
| Высокие дозы ВК | Отягощенный наследственный анамнез по БП |
| ЭПС иной этиологии и/или случаи ЛИП в анамнезе | Пожилкой возраст (более 55 лет) |
| Коморбидные заболевания печени | Коморбидные заболевания (черепно-мозговые травмы, нейроинфекция, сахарный диабет и др.) |

Примечание: ВК — вальпроевая кислота; ЭПС — экстрапирамидный синдром; ЛИП — лекарственно-индуцированный паркинсонизм, БП — болезнь Паркинсона

Note: VPA — valproic acid, EPS — extrapyramidal syndrome, DIP — drug-induced parkinsonism, PD — Parkinson’s disease

Диагностика вальпроат-индуцированного паркинсонизма

Для клинической диагностики ВКИП, помимо стандартизированного неврологического статуса, можно использовать следующие валидизированные международные шкалы: 1) шкала Симпсона-Ангуса (Simpson Angus scale—SAS) для оценки вторичного паркинсонизма и связанных с ним экстрапирамидных расстройств [26]; 2) унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson’s disease rating scale—UPDRS) для клинической оценки первичного и вторичного паркинсонизма [32]; 3) шкала Хэн и Яра для клинической оценки первичного паркинсонизма; 4) шкала оценки экстрапирамидных симптомов (Extrapyramidal symptom rating scale—ESRS); 5) рейтинговая шкала Вебстера (Webster rating scale); 6) рейтинговая шкала оценки паркинсонизма Майндхэма (Mindham rating scale)) [23,30]. Для нейрофизиологической диагностики могут быть рекомендованы компьютерная треморография и компьютерная стабилметрия (в том числе, с использованием отечественного диагностического оборудования — «НейроМВП», стабиллоплатформа «МБН-стабило», «Телереабос») [5,16].

Несмотря на то, что развитие ВКИП не имеет дозозависимого характера в большинстве случаев, кумуляция ВК в крови может оказывать существенный вклад в развитие этой НР. Это объясняет важность ТЛМ сывороточного уровня общей и свободной ВК на фоне хронической терапии. ТЛМ желательно проводить в трех точ-

ках: 1) утренний остаточный уровень ВК (образец крови на ТЛМ берется утром натощак до приема очередной дозы препарата ВК, то есть в период ее минимальной стационарной или остаточной концентрации в крови), остаточный уровень ВК отображает ее терапевтическую эффективность; 2) пиковый уровень ВК (образец крови на ТЛМ берется днем через 2-3 часа после перорального приема препарата ВК или через 30 мин после внутривенного введения ВК, то есть в период ее максимальной или пиковой концентрации в крови), пиковый уровень ВК отображает ее безопасность и показания к дополнительному исследованию ее токсичные метаболитов; 3) вечерний остаточный уровень (образец крови на ТЛМ берется вечером до приема очередной дозы препарата ВК, то есть в период ее минимальной стационарной или остаточной концентрации в крови) для исключения замедления метаболизма ВК и сохранения токсической остаточной концентрации перед вторым прием этого ЛС.

В настоящее время для исследования уровня ВК в крови широко применяется ТЛМ. Исследование назначается после того, как концентрация ВК достигнет стабильных показателей в крови. Референсный коридор у препаратов ВК широкий и составляет 50–100 мкг/мл. Частота проведения ТЛМ пациентам, принимающим вальпроаты, может варьировать в зависимости от их фармакогенетического профиля (Рис.1): кратность проведения ТЛМ пациентам с профилем медленный метаболитатор — 1 раз в 3 мес; кратность проведения ТЛМ пациентам с профилем промежуточ-

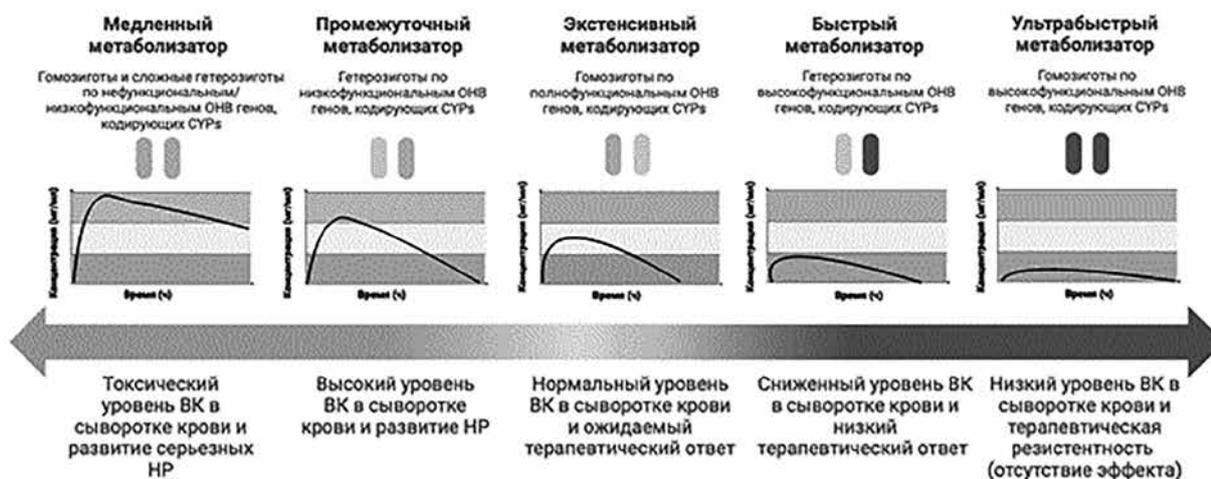


Рис.1. Фенотипы пациентов, получающих вальпроевую кислоту, в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования.

Примечания: ОНВ — однонуклеотидный вариант; CYPs — цитохромы P450 печени; НР — нежелательные реакции; ВК — вальпроевая кислота.

Fig. 1. Phenotypes of patients receiving valproic acid according to the results of pharmacogenetic testing.

Примечания: SNV — single nucleotide variant; CYPs — cytochromes P450; ADR — adverse drug reaction; VPA, valproic acid.

Notes: SNV — single nucleotide variant; CYPs — cytochromes P450; ADR — adverse drug reaction; VPA, valproic acid.

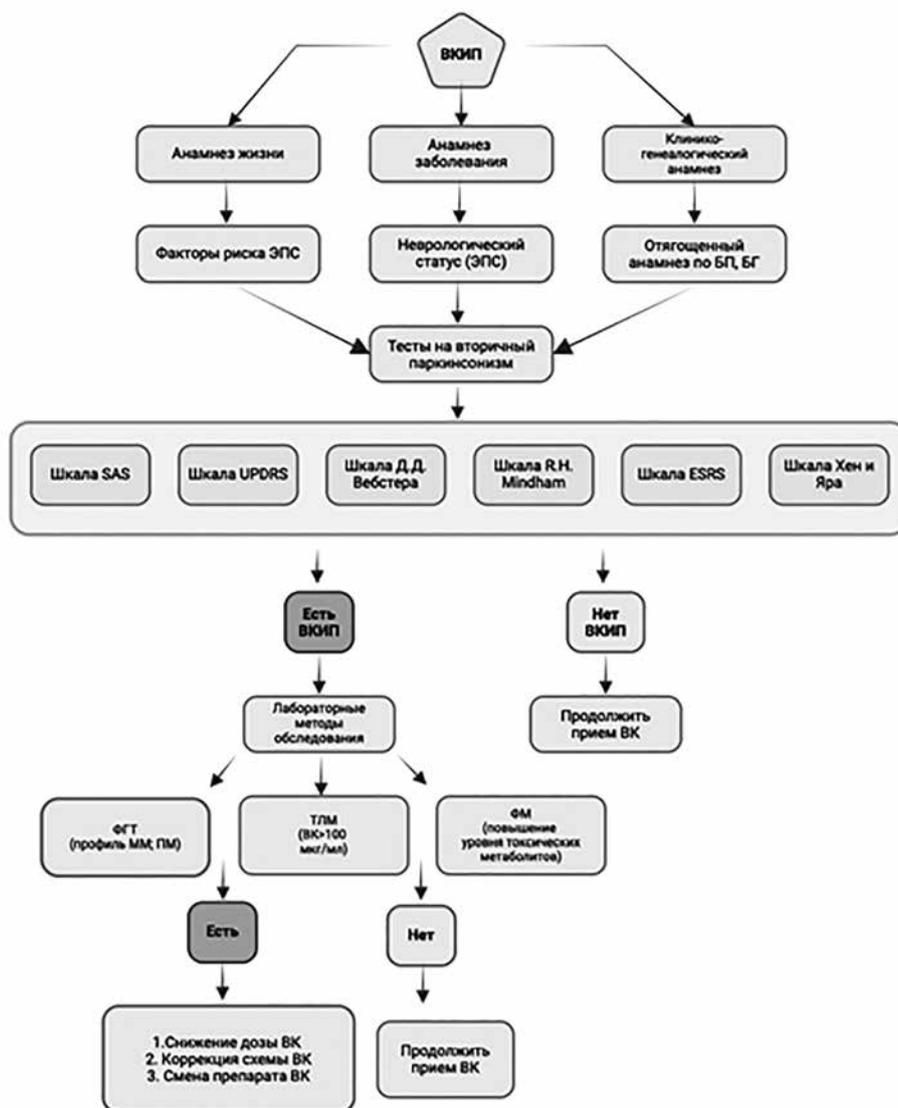


Рис. 2. Персонализированный алгоритм диагностики вальпроат-индуцированного паркинсонизма

Fig. 2: A personalised algorithm for the diagnosis of valproate-induced parkinsonism

Примечание: ВКИП — вальпроат-индуцированный паркинсонизм; БП — болезнь Паркинсона; БГ — болезнь Гентингтона; Шкала SAS — Шкала Симпсона-Ангуса (Simpson Angus Scale); Шкала UPDRS — унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale); Шкала ESRS — Шкала оценки экстрапирамидных симптомов (Extrapyramidal Symptom Rating Scale); ФГТ — фармакогенетическое тестирование; ММ — медленный метаболит; ПМ — промежуточный метаболит; ТЛМ — терапевтический лекарственный мониторинг; ФМ — фармакометаболическое тестирование

Note: VPAIP — valproate-induced parkinsonism; PD — Parkinson's disease; HD — Huntington's disease; SAS scale — Simpson Angus Scale; UPDRS scale — Unified Parkinson's Disease Rating Scale; ESRS — Extrapyramidal Symptom Rating Scale; PHT — pharmacogenetic testing; SM — slow metaboliser; IM — intermediate metaboliser; TDM — therapeutic drug monitoring; PM — pharmacometabolic testing.

ный метаболит — 1 раз в 6 мес. [8]. С одной стороны, использование ТЛМ для оценки риска ВКИП на старте назначения ВК и ее соединений в большинстве случаев мало информативно, потому что этот метод лабораторной диагностики используется, когда достигается целевая суточная доза по окончании периода титрации. С другой стороны, у некоторых пациентов ВКИП развивается при референсных значениях общего уровня ВК в крови [43]. Вероятно, развитие ВКИП свя-

зано с высоким уровнем свободной ВК и реактивных (токсичных) метаболитов ВК в крови. Отечественные и зарубежные исследования подтверждают, что для оценки риска и лабораторной диагностики ВКИП предпочтительнее использовать не ТЛМ (фармакокинетическое исследование ВК), высокоэффективную жидкостную хроматографию — ВЭЖХГ — и масс-спектрометрию (фармакометаболическое исследование ВК) [18,46], поскольку высокие уровни токсичных метаболитов

ВК возможны и у пациентов с терапевтическим уровнем общей и свободной концентраций ВК в крови по данным ТЛМ. Кратность проведения фармакометаболического исследования также зависит от фармакогенетического профиля конкретного пациента [18]. Следует признать, что использование ВЭЖХГ и масс-спектрометрии ВК пока является проблематичным ввиду экономических и технических трудностей в большинстве медицинских учреждений нашей страны.

Применение фармакогенетического тестирования (ФГТ) помогает оценить индивидуальный риск и безопасность ВК и ее соединений, включая риск ВКИП уже на старте терапии (прореактивное ФГТ) или во время длительного приема вальпроатов (реактивное ФГТ). Важно, что ФГТ проводится однократно в жизни пациента и позволяет выявить в каком метаболическом пути у пациента имеются нефункциональные аллели, а также определить спектр токсичных метаболитов ВК, которые необходимо мониторировать у конкретного пациента. ФГТ может помочь в идентификации пациентов с высоким риском ВКИП и выборе частоты проведения ТЛМ и ВЭЖХГ с масс-спектрометрией у конкретного пациента в зависимости от его метаболического фенотипа. Такой персонализированный подход, известный как фармакогенетически-информированная фармакометабономика, обоснован экономической и клинической эффективностью [18].

На основании многолетнего опыта собственной клинической и научной деятельности [2] и научных исследований российских и зарубежных коллег [25,33,39,48], нами предложен персонализированный алгоритм диагностики ВКИП (Рис.2). Первым звеном в алгоритме является подробный сбор анамнеза жизни пациента и анамнеза основного и сопутствующего заболевания, которые включают исключение других внешнесредовых факторов риска этой НР (например, воздействие инсектицидов, таких как паракват и ротенон; растворителей, таких как трихлорэтилен и перхлорэтилен), в том числе ранее принимаемые ЛС и профессиональные вредности. Далее, проводится клинико-генеалогический анализ родословной на наличие случаев БП, БГ, БКВ (болезнь Коновалова Вильсона) [40].

Стандартизированное неврологическое обследование экстрапирамидной системы в динамике у всех пациентов, длительно получающих ВК и ее соединения, важно, так как первые симптомы ВКИП могут пропускаться или игнорироваться пациентом или членами его семьи. Практикующему неврологу при консультировании пациентов, получающих ВК и ее соединения, следует руководствоваться ранее предложенными протоколами клинической диагностики пациентов с первичным и вторичным паркинсонизмом [13,43]. Клинические симптомы ВКИП могут варьировать в зависимости от возраста и даже усиливаться в покое у некоторых пациентов. На выраженность ВК-индуцированного тремора может влиять коморбидное тревожное расстройство [2].

«Золотым стандартом» диагностики ЛИП в целом и ВКИП в частности является отмена ЛС-«виновника». Если клиническая картина ВКИП уменьшается или исчезает после отмены ВК, то можно считать ВКИП определенным. Однако, у некоторых пациентов регресс ВКИП достаточно длительный (до полугода). С другой стороны, длительный прием ВК может индуцировать более ранний дебют нейродегенеративных заболеваний (например, БП, БГ или БКВ), особенно у пациентов с отягощенным семейным анамнезом [2]. В ряде случаев, может быть трудным установление временной связи между симптомами паркинсонизма и приемом ВК из-за межиндивидуальной вариативности латентного периода развития ВКИП от начала приема этого ЛС. Тем не менее, в большинстве случаев клинически очерченные симптомы ВКИП идентифицируются в первые 3 мес. [54], а регресс симптомов ВКИП после снижения суточной дозы или полной отмены ВК чаще всего прослеживается в течение нескольких недель. Максимально возможный регресс ВКИП достигается в период от 4,5 до 6 мес. после отмены ВК или ее соединения [21,39].

На основании результатов ТЛМ, ВЭЖХГ с масс-спектрометрией и ФГТ при повышении уровня токсичных метаболитов, вызванным нарушением Р-окисления ВК, с целью лечения ВКИП в качестве ЛС-корректора рекомендуется назначать препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). УДХК является первичной желчной кислотой и оказывает прямое цитопротекторное действие, благодаря стабилизации мембраны гепатоцитов и улучшению окислительного фосфорилирования митохондрий [20]. При повышении уровня токсичных метаболитов, вызванным нарушением глюкуронизации, хорошо зарекомендовал себя фенобарбитал. При повышении уровня токсичных метаболитов, вызванным нарушением β -окисления, препаратом выбора для коррекции ВК-индуцированных НР является левокарнитин [20].

Заключение. Проблема ВКИП в современной неврологии и психиатрии актуальна в связи с широким использованием вальпроатов в клинической практике. Это объясняет необходимость пересмотра стратегии принятия решений врача (менеджмента) этой неврологической НР терапии вальпроатами с использованием современных методов молекулярно-генетической и лабораторной диагностики. Внедрение в реальную клиническую практику предложенного персонализированного алгоритма диагностики и коррекции ВКИП может помочь неврологу и психиатру в достижении оптимального баланса между безопасностью и эффективностью препаратов ВК и повысить качество жизни пациентов.

Литература / Reference

1. Бочанова Е.Н., Гусев С.Д., Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты. *Доктор.Ру*. 2019;6(161):6-11. Bochanova EN, Gusev SD, Dmitrenko DV, Shnyder NA, Nasyrova RF. Algorithm of personalized prescription of valproic acid preparations. *Doktor. Ru*. 2019;6(161):6-11. (In Russ.).
2. Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф. Лекарственно-индуцированный паркинсонизм. Социальная и клиническая психиатрия. — 2021;31(1):96-103 Vaiman EE, Shnyder NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. Drug-induced parkinsonism. *Sotsial'naya i klinicheskaya psixiatriya*. 2021;31(1):96-103 (In Russ.).
3. Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф. Методы диагностики антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019;5(119):5-13. Vaiman EE, Shnyder NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. Diagnostic methods of antipsychotic-induced extrapyramidal disorders. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2019;5(119):5-13. (In Russ.).
4. Вострикова Е.В., Щепанкевич Л.А., Пилипенко П.И., Ахундова Л. Э., Мясникова Н.Г., Кононова Е.А., Федорова К.О. Клиническая характеристика зрительных нарушений при болезни Паркинсона. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2011;4:4. Vostrikova EV, Schepankevich LA, Pilipenko PI, Akhundova LE, Myasnikova NG, Kononova EA, Fedorova KO. Clinical characteristics of visual disturbances in Parkinson's disease. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2011;4:4. (In Russ.).
5. Говорова Т.Г., Попова Т.Е., Тарпахов А.А. Треморграфия в клинической практике. *Нервно-мышечные болезни*. 2019;9(4):61-72. Govorova TG, Popova TE, Tarrakhov AA. Tremorography in clinical practice. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2019;9(4):61-72. (In Russ.).
6. Гончарова З.А., Гельпей М.А., Муталиева Х.М. Немоторные проявления у пациентов с болезнью Паркинсона. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(4):73-78. Goncharova ZA, Gelpy MA, Mutaliev MA. NEMOTOR manifestations in patients with Parkinson's disease. *Yuzhno-Rossiyskij zhurnal terapevticheskoy praktiki*. 2021;2(4):73-78. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-4-73-78>.
7. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А. Тератогенез противосудорожных препаратов: обзор литературы и собственные наблюдения. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2014;6(2):61-70. Dmitrenko DV, Shnyder NA. Teratogenesis of antiepileptic drugs: review of the literature and own observations. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2014;6(2):61-70. (In Russ.).
8. Дмитренко Д., Шнайдер Н., Бочанова Е., Артюхов И., Зырянов С., Веселова О., Гусев С., Потупчик Т. Терапевтический лекарственный мониторинг в лечении эпилепсии. *Врач*. 2017;1:81-83. Dmitrenko D, Shnyder N, Bochanova E, Artyukhov I, Zyryanov S, Veselova O, Gusev S, Potupchik T. Therapeutic drug monitoring in the treatment of epilepsy. *Vrach*. 2017;1:81-83. (In Russ.).
9. Карлов В.А., Кожокару А.Б., Власов П.Н., Пушкарь Т.Н., Орлова А.С. Динамика эпилептиформной активности, эффективность и переносимость препаратов вальпроевой кислоты при впервые выявленной эпилепсии у подростков и взрослых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(7):35-43. Karlov VA, Kozhokaru AB, Vlasov PN, Pushkar TN, Orlova AS. Dynamics of epileptiform activity, efficacy and tolerability of valproic acid in adults and adolescents with newly-diagnosed epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psixiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(7):35-43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012007135>.
10. Карпова В.И., Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Вальпроевая кислота и ее соли — от истории открытия до клинической практики (исторический очерк). *Русский журнал детской неврологии*. 2011;3:36-46. Karpova VI, Pylaeva OA, Mukhin KYu, Petrukhin AS. Valproic acid and its salts — from the history of discovery to clinical practice (historical sketch). *Russkij zhurnal detskoj nevrologii*. 2011;3:36-46. (In Russ.).
11. Кирпиченко А.А. Современное место вальпроатов в лечении психических и поведенческих расстройств. *Медицинские новости*. 2022;5(332):34-38. Kirpichenko AA. Modern place of valproates in the treatment of mental and behavioral disorders. *Medicinskie novosti*. 2022;5(332):34-38. (In Russ.).
12. Левин О.С., Артемьев Д.В., Бриль Е.В., Кулуа Т.К. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению. *Практическая медицина*. 2017;1(102):45-51. Levin OS, Artemiev DV, Bril EV, Kulua TK. Parkinson's disease: modern approaches to diagnosis and treatment. *Prakticheskaya medicina*. 2017;1(102):45-51. (In Russ.).
13. Попова Т.Е., Тарпахов А.А., Говорова Т.Г., Давыдова Т.К. Нейродегенеративные заболевания с преимущественным поражением экстрапирамидной системы: учебное пособие. *Мегапринт*. 2019. Popova TE, Tarrakhov AA, Govorova TG, Davydova TK. Nejrodegenerativnye zabolevaniya s preimushchestvennym porazheniem ekstrapiramidnoj sistemy: uchebnoe posobie. *Megaprint*. 2019. (In Russ.).
14. Смирнова Л.В., Петухова О.В., Дунаева М.П., Жданова Н.Г. Лекарственный мониторинг

- препаратов вальпроевой кислоты у детей с разными формами эпилепсии. *Политравма*. 2008;3:47-50.
Smirnova LV, Petukhova OV, Dunayeva MP, Zhdanova NG. Drug monitoring of valproic acid preparations in children with different forms of epilepsy. *Politравма*. 2008;3:47-50. (In Russ.).
15. Торган Т.И., Байдина Т.В. Немоторные симптомы болезни Паркинсона. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012;2:535-538.
Torgan TI, Baidina TV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2012;2:535-538. (In Russ.).
 16. Третьякова Н.А., Повереннова И.Е. Состояние постуральных функций при болезни Паркинсона по данным компьютерной стабиллометрии. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011;7(4):874-879.
Tret'yakova NA, Povernova IE. State of postural functions in Parkinson's disease according to computerized stabilometry. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2011;7(4):874-879. (In Russ.).
 17. Шнайдер Н.А., Вайман Е.Э., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф. Фармакогенетика антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств. Издательство ДЕАН. 2022.
Shnayder NA, Vajman EE, Neznanov NG, Nasyrova RF. Farmakogenetika antipsihotik-inducirovannyh ekstrapiramidnyh rasstrojstv. Izdatel'stvo DEAN. 2022. (In Russ.).
 18. Шнайдер Н.А., Гречкина В.В., Архипов В.В., Насырова Р.Ф. Фармакогенетически-информированная фармакометабомика как инновационный подход к оценке безопасности и риска фармакотерапии препаратами вальпроевой кислоты. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(4):450-462.
Shnayder NA, Grechkina VV, Arkhipov VV, Nasyrova RF. Pharmacogenetically-informed pharmacometabolomics as an innovative approach to safety and risk assessment of pharmacotherapy with valproic acid drugs. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2023;11(4):450-462. (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-386>.
 19. Altun Y, Yasar E. Effects of valproate, carbamazepine and levetiracetam on Tp-e interval, Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratio. *Ideggyogy Sz*. 2020;73(3-4):121-127.
<https://doi.org/10.18071/isz.73.0121>.
 20. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet*. 2021;397(10291):2284-2303.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X).
 21. Brugger F, Bhatia KP, Besag FM. Valproate-Associated Parkinsonism: A Critical Review of the Literature. *CNS Drugs*. 2016;30(6):527-40.
<https://doi.org/10.1007/s40263-016-0341-8>.
 22. Ricard C, Martin K, Tournier M, Bégaud B, Verdoux H. Troubles cognitifs, syndrome extrapyramidal et hyperammoniémie sous traitement thymorégulateur par divalproate de sodium: à propos d'un cas. *L'Encéphale*. 2005;31,1:98-101.
[https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(05\)82378-4](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(05)82378-4).
 23. Chouinard G, Cosci F, Chouinard VA, Alphas L. The Extrapyramidal Symptom Rating Scale and Its Abbreviated Version: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom*. 2023;92(6):359-366.
<https://doi.org/10.1159/000535113>.
 24. Cipriani A, Reid K, Young AH, Macritchie K, Geddes J. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;10:CD003196.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003196.pub2>.
 25. Dal S, Whyte S. Valproate-induced parkinsonism 'an early warning': case reports and review of literature. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2019;90:A12.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-anzan.32>
 26. Elbe D, Glanaghy EM, Oberlander TF. Chapter 3—Do We Know If They Work and If They Are Safe: Second-Generation Antipsychotics for Treatment of Autism Spectrum Disorders and Disruptive Behavior Disorders in Children and Adolescents. *The Science and Ethics of Antipsychotic Use in Children*. Academic Press. 2015;27-64.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800016-8.00003-9>.
 27. Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, Leeder JS, Song W, Birnbaum AK, Altman RB, Klein TE. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(4):236-41.
<https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32835ea0b2>.
 28. Goetz CG. The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011;1(1):a008862.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008862>.
 29. Greenland JC, Barker RA. The Differential Diagnosis of Parkinson's Disease. In: Stoker TB, Greenland JC, editors. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*. Brisbane (AU): Codon Publications; 2018;6.
<https://doi.org/10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch6>.
 30. Henderson L, Kennard C, Crawford TJ, Day S, Everitt BS, Goodrich S, Jones F, Park DM. Scales for rating motor impairment in Parkinson's disease: studies of reliability and convergent validity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(1):18-24.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.54.1.18>.
 31. Ho MWR, Chien SHL, Lu MK, et al. Impairments in face discrimination and emotion recognition are related to aging and cognitive dysfunctions in Parkinson's disease with dementia. *Sci Rep*. 2020;10:4367.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-61310-w>.
 32. Ivey FM, Katzel LI, Sorkin JD, Macko RF, Shulman LM. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale as a predictor of peak aerobic capacity and ambulatory function. *J Rehabil Res Dev*. 2012;49(8):1269-76.

- <https://doi.org/10.1682/jrrd.2011.06.0103>.
33. Jamora D, Lim SH, Pan A, Tan L, Tan EK. Valproate-induced Parkinsonism in epilepsy patients. *Mov Disord.* 2007; 22(1):130-3. <https://doi.org/10.1002/mds.21188>.
 34. Jochim J, Rifkin-Zybutz RP, Geddes J, Cipriani A. Valproate for acute mania. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019;10.CD004052. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004052.pub2>.
 35. Lai CL, Lu CC, Lin HC, Sung YF, Wu YP, Hong JS, Peng GS. Valproate is protective against 6-OHDA-induced dopaminergic neurodegeneration in rodent midbrain: A potential role of BDNF up-regulation. *J Formos Med Assoc.* 2019;118(1 Pt 3):420-428. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.06.017>.
 36. Limphaibool N, Iwanowski P, Holstad MJV, Kobylarek D, Kozubski W. Infectious Etiologies of Parkinsonism: Pathomechanisms and Clinical Implications. *Front Neurol.* 2019;10:652. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00652>.
 37. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013;6: CD010611. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010611>.
 38. Luo SX, Huang EJ. Dopaminergic Neurons and Brain Reward Pathways: From Neurogenesis to Circuit Assembly. *Am J Pathol.* 2016;186(3):478-88. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.09.023>.
 39. Muralidharan A, Rahman J, Banerjee D, Hakim Mohammed AR, Malik BH. Parkinsonism: A Rare Adverse Effect of Valproic Acid. *Cureus.* 2020;12(6):e8782. <https://doi.org/10.7759/cureus.8782>.
 40. Ovchinnikova EV, Vaiman EE, Shnayder NA, Ovchinnikova AA, Nasyrova RF. Classification and Clinical Heterogeneity of Hepatolenticular Degeneration. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2023;3(2):15-24. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2023-3-2-15-24>
 41. Padmakumar S, Kulkarni P, CF, Bleier BS, Amiji MM. Traumatic brain injury and the development of parkinsonism: Understanding pathophysiology, animal models, and therapeutic targets. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2022;149. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112812>.
 42. Sáenz-Farret M, Tijssen MAJ, Eliashiv D, Fisher RS, Sethi K, Fasano A. Antiseizure Drugs and Movement Disorders. *CNS Drugs.* 2022;36(8):859-876. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00937-x>.
 43. Sekiguchi K, Mashiko T, Koide R, Kawai K, Fujimoto S, Tanaka R. A Case of Long-Term Exposure to Valproic Acid Mimicking Tremor-Dominant Parkinson's Disease. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2023;13:17. <https://doi.org/10.5334/tohm.755>.
 44. Shin HW, Chung SJ. Drug-induced parkinsonism. *J Clin Neurol.* 2012;8(1):15-21. <https://doi.org/10.3988/jcn.2012.8.1.15>.
 45. Shiraiwa N, Tamaoka A, Ohkoshi N. Clinical features of drug-induced Parkinsonism. *Neurol Int.* 2018;10(4):7877. <https://doi.org/10.4081/ni.2018.7877>.
 46. Shnayder NA, Grechkina VV, Khasanova AK, Bochanova EN, Dontceva EA, Petrova MM, Asadullin AR, Shipulin GA, Altynbekov KS, Al-Zamil M, Nasyrova RF. Therapeutic and Toxic Effects of Valproic Acid Metabolites. *Metabolites.* 2023;13(1):134. <https://doi.org/10.3390/metabo13010134>.
 47. Shrimanker I, Tadi P, Schoo C, et al. Parkinsonism [ncbi.nlm]. ncbi; 2024 [Updated 2024 Mar 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542224/>
 48. Silver M, Stewart A. Factor. Valproic acid-induced parkinsonism: Levodopa responsiveness with dyskinesia. *Parkinsonism & Related Disorders.* 2013;19(8). <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.03.016>.
 49. Talh AK, Sulaiman M, Joshi D, Hamed S. Development of Parkinsonism symptoms immediately after severe head injury. *Neurosciences (Riyadh).* 2017;22(4):308-310. <https://doi.org/10.17712/nsj.2017.4.20170240>.
 50. Vaiman EE, Shnayder NA, Khasanova AK, Strel'nik AI, Gayduk AJ, Al-Zamil M, Saprionova MR, Zhukova NG, Smirnova DA, Nasyrova RF. Pathophysiological Mechanisms of Antipsychotic-Induced Parkinsonism. *Biomedicines.* 2022;10(8):2010. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10082010>.
 51. Váradi C. Clinical Features of Parkinson's Disease: The Evolution of Critical Symptoms. *Biology (Basel).* 2020;9(5):103. <https://doi.org/10.3390/biology9050103>.
 52. Weil RS, Reeves S. Hallucinations in Parkinson's disease: new insights into mechanisms and treatments. *Adv Clin Neurosci Rehabil.* 2020;19(4):ONNS5189. <https://doi.org/10.47795/ONNS5189>.
 53. Zhang C, Yuan X, Hu Z, Liu S, Li H, Wu M, Yuan J, Zhao Z, Su J, Wang X, Liao Y, Liu Q. Valproic Acid Protects Primary Dopamine Neurons from MPP+-Induced Neurotoxicity: Involvement of GSK3β Phosphorylation by Akt and ERK through the Mitochondrial Intrinsic Apoptotic Pathway. *Biomed Res Int.* 2017;2017:8124501. <https://doi.org/10.1155/2017/8124501>.
 54. Zhang Cq, He Bm, Hu Ml and Sun Hb. Risk of Valproic Acid-Related Tremor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Neurol.* 2020;11:576579. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.576579>.

Сведения об авторах

Шнайдер Наталья Алексеевна — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Института персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Минздрава России, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3.; ведущий научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: naschnaider@yandex.ru

Гречкина Виолетта Владимировна — младший научный сотрудник Института персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Минздрава России. E-mail: grechkina.vv@mail.ru

Киссин Михаил Яковлевич — д.м.н., профессор кафедры психиатрии и наркологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: kissin.m@yandex.ru

Насырова Регина Фаритовна — д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель Института персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Минздрава России, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3.; профессор кафедры психиатрии, общей и клинической психологии Тульского государственного университета, 300012, г.Тула, пр.Ленина, д.92, E-mail:regina_nmrcpn@mail.ru

Поступила 05.04.2024

Received 5.04.2024

Принята в печать 25.10.2024

Accepted 25.10.2024

Дата публикации 27.06.2025

Date of publication 27.06.2025