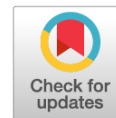


УДК 615.03

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF203255-267>

Обзорная статья



Особенности фармакогенетики карбамазепина и наиболее частые нежелательные лекарственные реакции на фоне его применения (обзор литературы)

В.Ю. Скрыбин^{1, 2}, М.С. Застрожин¹⁻³, Е.А. Брюн^{1, 2}, Д.А. Сычев²¹ Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения Москвы, Россия;² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия;³ Университет Калифорнии, Сан-Франциско, Калифорния, США

Карбамазепин широко применяют для лечения пациентов с эпилепсией, невралгией тройничного нерва и психическими расстройствами, однако терапия нередко оказывается неэффективной, а у части пациентов развиваются нежелательные лекарственные реакции, что отрицательно сказывается как на эффективности, так и на безопасности терапии.

В обзоре систематизирована и представлена актуальная информация, касающаяся фармакокинетики и фармакогенетики карбамазепина, а также наиболее распространенных нежелательных лекарственных реакций, возникающих на фоне его применения. Знание особенностей фармакокинетики, фармакодинамики и фармакогенетики карбамазепина необходимо для оценки влияния генетически детерминированной активности изоферментов цитохромов системы P450 на эффективность и безопасность данного лекарственного средства. Это позволит разработать подходы к персонализации подбора эффективной и безопасной дозы терапии у пациентов на основе индивидуальных клинических и биологических параметров.

Ключевые слова: фармакогенетика; нежелательные лекарственные реакции; НЛР; побочные реакции; карбамазепин.

Как цитировать:

Скрыбин В.Ю., Застрожин М.С., Брюн Е.А., Сычев Д.А. Особенности фармакогенетики карбамазепина и наиболее частые нежелательные лекарственные реакции на фоне его применения (обзор литературы) // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2022. Т. 20. № 3. С. 255–267. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF203255-267>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF203255-267>

Review Article

Peculiarities of carbamazepine pharmacogenetics and the most common adverse drug reactions during its use (literature review)

Valentin Yu. Skryabin^{1, 2}, Mikhail S. Zastrozhin¹⁻³, Evgeny A. Brun^{1, 2}, Dmitry A. Sychev²¹ Moscow Research and Practical Center for Narcology of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia;² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia;³ University of California San Francisco, CA, USA

Carbamazepine is widely used for the treatment of epilepsy, trigeminal neuralgia and psychiatric disorders. However, therapy is often ineffective, and some patients experience adverse drug reactions, which negatively affect both the efficacy and safety of therapy.

This review systematized and presented up-to-date information regarding the pharmacokinetics and pharmacogenetics of carbamazepine, as well as the most common adverse drug reactions arising from its use. Knowledge of the pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics of carbamazepine is necessary to assess the effect of genetically determined activity of cytochrome P450 isoenzymes on the efficacy and safety of this drug. This will make it possible to develop approaches to personalizing the selection of an effective and safe dose of therapy in patients based on individual clinical and biological parameters.

Keywords: pharmacogenetics; adverse drug reactions; ADRs; adverse reactions; carbamazepine.

To cite this article:

Skryabin VYu, Zastrozhin MS, Brun EA, Sychev DA. Peculiarities of carbamazepine pharmacogenetics and the most common adverse drug reactions during its use (literature review). *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(3):255–267. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF203255-267>

Received: 11.07.2022

Accepted: 10.08.2022

Published: 30.09.2022

Карбамазепин ($C_{15}H_{12}N_2O$) — это производное дибензазепина, которое применяется при лечении эпилепсии, невралгии тройничного нерва и психических расстройств [1]. Карбамазепин был открыт в 1953 г. химиком Вальтером Шиндлером в лаборатории «J.R. Geigy AG» (в настоящее время подразделение компании «Novartis») в Базеле, Швейцария [2], а в 1960 г. карбамазепин был зарегистрирован в качестве препарата, причем его антиэпилептические свойства были выявлены позже. К основному спектру эффектов карбамазепина относятся противосудорожный, нормотимический и слабый седативный [3].

Карбамазепин липофилен и слабо растворим в воде, чаще всего его назначают внутрь в форме таблеток, капсул и суспензии, также выпускается в форме суппозитивов. При этом скорость его абсорбции высока при приеме в форме жевательных таблеток или суспензии, и низкая — при приеме капсул или таблеток с пролонгированным высвобождением [4]. Максимальный уровень концентрации в плазме достигается в течение 2 ч после приема карбамазепина внутрь в форме суспензии, и через 12 ч — при приеме внутрь в таблетированной форме [5]. Равновесных концентраций карбамазепина в плазме достигается спустя 5–7 дней лечения; терапевтический диапазон концентраций для контроля эпилептического синдрома составляет 4–12 мкг/мл [6]. Карбамазепин на 70–80 % связывается с белками плазмы [7] и почти полностью метаболизируется в печени [8]. Период полувыведения после приема разовой пероральной дозы карбамазепина составляет 25–65 ч (в среднем около 36 ч), а после повторного приема зависит от длительности лечения и составляет от 12 до 24 ч вследствие аутоиндукции метаболизма монооксигеназной системы печени [7, 9]. После однократного приема внутрь 400 мг карбамазепина 72 % принятой дозы выводится с мочой и 28 % с калом, при этом 2 % принятой дозы выводятся с мочой в виде неизмененного карбамазепина, а около 1 % — в виде карбамазепин-10,11-эпоксида [9].

Метаболизм карбамазепина осуществляется главным образом по эпоксидному пути в печени, при этом образуется активный метаболит карбамазепин-10,11-эпоксид и неактивный конъюгат с глюкуроновой кислотой [9, 10]. Карбамазепин-10,11-эпоксид также проявляет собственную противосудорожную активность и обладает потенциальной токсичностью. Этот метаболит определяется в крови, спинномозговой жидкости и мозге пациентов, получавших карбамазепин [11]. Образование карбамазепин-10,11-эпоксида катализируется преимущественно ферментом CYP3A4, однако, по данным литературы, в этой реакции также участвуют CYP2C8 и CYP3A5 [1, 12]. Карбамазепин-10,11-эпоксид метаболизируется до неактивной водорастворимой молекулы карбамазепин-10,11-транс-дигидродиола, выводящегося с мочой, при участии уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы UGT2B7 и микросомальной эпоксидгидролазы

EPHX1 [5, 6]. Менее значимые метаболические пути карбамазепина — гидроксирование кольца с образованием 2- и 3-гидроксикарбамазепина [6]. При этом основными ферментами, катализирующими образование 3-гидроксикарбамазепина, становятся CYP2B6, CYP3A4 и CYP2A6, а также, в меньшей степени, CYP1A2 [1, 4]. Наконец, около 15 % карбамазепина подвергается глюкуронированию уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазой UGT2B7 [6].

В исследованиях показано, что разные значения соотношений концентраций карбамазепина и его метаболитов (эпоксида и диола) отражают разную скорость индивидуального метаболизма [13]. Установлено, что чем выше значения метаболических отношений, то есть чем выше индивидуальная скорость метаболизма, тем ниже ожидаемый эффект терапии. Таким образом, определение фармакокинетических показателей позволяет прогнозировать эффективность карбамазепина уже на 4-й неделе терапии по завершении процесса аутоиндукции печеночных ферментов [13].

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ КАРБАМАЗЕПИНА

Обобщенная информация о наиболее распространенных полиморфизмах генов, вовлеченных в метаболизм карбамазепина, и их влиянии на его фармакокинетику представлена в табл. 1.

Ген *EPHX1* полиморфен, локализован на хромосоме 1 в локусе *1q42.1* и состоит из 9 экзонов и 8 интронов [14]. Два наиболее распространенных полиморфизма данного гена влияют на активность фермента EPHX1 и уровни карбамазепина в плазме [12]. Первый из двух наиболее значимых аллельных вариантов гена *EPHX1* представляет собой замену цитозина на тимин в экзоне 3 гена (*337T>C*, *rs1051740*), приводящую к аминокислотной замене тирозина на гистидин в положении 113 белка (Tyr113His), что коррелирует со снижением активности фермента EPHX1 [15]. Второй аллельный вариант представляет собой однонуклеотидную замену в экзоне 4 (*416A>G*, *rs2234922*), приводящую к замене гистидина на аргинин в положении 139 полипептида (His139Arg), что сопряжено с повышением активности EPHX1 на 25 % [15]. Соотношение концентраций метаболитов карбамазепина (диол : эпоксид) рассматривается как чувствительный индикатор каталитической активности [12]. Показано, что полиморфизм *rs1051740* связан с более высокими значениями отношения диол : эпоксид, а полиморфизм *rs234922* — с более низкими значениями отношения [16]. Носительство генотипа *CC* полиморфизма *rs1051740* ассоциировано с повышением уровня карбамазепин-10,11-эпоксида по сравнению с носителями генотипов *TT* и *CT+TT* [17]. По данным опубликованного в 2019 г. метаанализа, генотип *GG* полиморфизма *rs2234922* сопряжен со снижением концентрации карбамазепин-10,11-транс-дигидродиола в сыворотке и пониженными значениями отношения диол : эпоксид [18].

Таблица 1. Полиморфизмы генов, вовлеченных в метаболизм карбамазепина, и их влияние на его фармакокинетику

Ген	Полиморфизм	Эффекты
<i>EPHX1</i>	337T>C (<i>rs1051740</i>)	Повышение уровня карбамазепин-10,11-эпоксида. Увеличение частоты возникновения кожных НЛР. Увеличение частоты возникновения серьезных НЛР
	416A>G (<i>rs2234922</i>)	Снижение уровня карбамазепин-10,11-диола
<i>CYP3A4</i>	*22 (<i>rs35599367</i>)	Снижение активности фермента
	*3 (<i>rs776746</i>)	Данные отсутствуют
<i>CYP3A5</i>	*3/*3	Повышение плазменной концентрации. Снижение клиренса. Повышенная токсичность
<i>CYP2C19</i>	*2 (<i>rs4244285</i>) *3 (<i>rs4986893</i>)	Повышение вероятности возникновения синдрома Стивенса – Джонсона и синдрома Лайелла
<i>CYP2C8</i>	*3 (<i>rs11572080</i>)	Повышение сывороточной концентрации

Кроме того, носительство аллеля *C* и диплотипа *C-G* полиморфизма 337T>C могут играть важную роль в повышении риска развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР), таких как синдром Стивенса – Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, за счет увеличения концентрации карбамазепин-10,11-эпоксида у пациентов с эпилепсией [19].

Полиморфизм *CYP3A4**22 (*rs35599367*) в значительной степени связан с более низкими значениями отношения диол : эпоксид и с меньшей активностью изофермента, что обуславливает различия в значениях скорости индивидуального метаболизма карбамазепина [20]. Однако в литературе встречаются противоречивые данные о влиянии этих полиморфизмов на фармакокинетику карбамазепина. При сравнении уровней карбамазепин-10,11-эпоксида в сыворотке крови спустя 4 ч после введения лекарства не было обнаружено статистически значимой разницы между носителями генотипов *CC*, *CT* и *TT* по полиморфному маркеру 337T>C (*rs1051740*) гена *EPHX1*. Аналогичным образом, не было выявлено различий в сывороточных уровнях карбамазепин-10,11-эпоксида между носителями генотипов *AA* и *AG* по полиморфному маркеру 416A>G (*rs2234922*) гена *EPHX1*, а также носителями генотипов *CC* и *CT* по полиморфному маркеру *CYP3A4**22. Влияние полиморфизмов генов *EPHX1* и *CYP3A4* на метаболизм карбамазепина все еще исследуется [12, 21].

Изоферменты *CYP3A4* и *CYP3A5* обладают сходной структурой и субстратной специфичностью. Ген *CYP3A5* высокополиморфен и носительство полиморфизма *CYP3A5**3 (*6986A>G*, *rs776746*), наиболее распространенного нефункционального варианта, влияет на концентрацию карбамазепина в плазме [22]. У пациентов-носителей генотипа *CYP3A5**3/*3 отмечались значительно более высокие уровни плазменной концентрации карбамазепина по сравнению с носителями генотипов *CYP3A5**1/*1 или *CYP3A5**1/*3. У гомозигот *CYP3A5**3/*3 обнаруживается потребность в более низких дозировках карбамазепина

и более низкие значения его клиренса по сравнению с гетерозиготами *CYP3A5**1/*3 [23, 24]. Функциональные полиморфизмы *CYP3A5* также играют важную роль в поддержании равновесной концентрации карбамазепина, следовательно, они могут быть непосредственно связаны с токсичностью лекарства [12]. Действительно, у пациентов-гомозигот *CYP3A5**3/*3 часто отмечались проявления токсичности карбамазепина, а также более длительный период его полураспада и более низкая скорость клиренса по сравнению с носителями «дикого» генотипа [25]. Однако в литературе встречаются противоречивые данные, касающиеся влияния полиморфизмов гена *CYP3A5* на метаболизм карбамазепина. В ряде исследований сообщалось, что у пациентов с разными генотипами *CYP3A5* не выявлялось существенных различий с точки зрения требований к дозировке карбамазепина, его нормализованных по дозе плазменных концентраций и клиренса. Кроме того, у афроамериканцев-носителей *CYP3A5**3/*3 отмечался более длительный период полураспада карбамазепина по сравнению с носителями *CYP3A5**1/*1 или *CYP3A5**1/*3, но эта разница не была значительной у представителей европеоидной расы. Таким образом, клиническое влияние генотипов *CYP3A5**3 на показатели фармакокинетики карбамазепина требует дальнейшего изучения [26–28].

Как сказано выше, карбамазепин и его основной активный метаболит карбамазепин-10,11-эпоксид подвергаются глюкуронированию ферментом *UGT2B7*. В исследовании, проведенном с участием 62 пациентов с эпилепсией, получавших карбамазепин в качестве монотерапии, было продемонстрировано, что полиморфизм *UGT2B7**2 (*802C>T*, *rs7439366*) оказывает влияние на уровни равновесной концентрации карбамазепина [29]. У пациентов-носителей *UGT2B7**2 была выявлена значимая корреляция между уровнями концентрации карбамазепина и дозой препарата. У пациентов с генотипами *UGT2B7**1/*2 и *2/*2 наблюдались более низкие нормализованные концентрации карбамазепина и потребность

в более высоких дозировках препарата, чем у носителей «дикого» гено типа. Кроме того, было показано, что полиморфизм *UGT2B7*3* (*211G>T*, *rs12233719*) не влияет на уровень равновесной концентрации карбамазепина. Напротив, другие исследования не выявили какой-либо взаимосвязи между полиморфизмами *UGT2B7* и уровнями концентрации карбамазепина [30, 31].

Дальнейшая биоактивация карбамазепина зависит от фермента *CYP2C19*, а образование 3-гидроксикарбамазепина катализируется *CYP1A2*1F* (*-163C>A*, *rs762551*) [12]. Полиморфизм *-163C>A* гена *CYP1A2* следует рассматривать как предиктор клиренса карбамазепина [32]. Носительство полиморфных вариантов *CYP2C19*2* (*681G>A*, *rs4244285*) и *CYP2C19*3* (*636G>A*, *rs4986893*) сопряжено с предрасположенностью к синдрому Стивенса – Джонсона и токсическому эпидермальному некролизу после приема карбамазепина, а отсутствие полиморфизма *CYP3A5*3* (*rs776746*) может выступать защитным фактором [33, 34].

Фермент *CYP2C8* способствует превращению карбамазепина в его активный метаболит карбамазепин-10,11-эпоксид, хотя и не является основным ферментом, участвующим в этом пути. Полиморфизмы гена *CYP2C8* могут частично объяснить различия в выраженности ответа на терапию карбамазепином у разных людей. Например, у европеоидов вариант *CYP2C8*3* (*416G>A*, *rs11572080*) часто ассоциирован со снижением активности фермента и повышенными концентрациями карбамазепина в сыворотке. Большое значение имеет редкий полиморфный вариант *CYP2C8*5* (*475delA*, *rs72558196*), носительство которого приводит к синтезу неактивного фермента [35].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ НА ФОНЕ ПРИЕМА КАРБАМАЗЕПИНА

Хотя карбамазепин считается одним из наиболее хорошо переносимых антиконвульсантов, его применение сопряжено с развитием ряда НЛР. На сегодняшний день установлено, что метаболизм карбамазепина играет важную роль в возникновении НЛР. Повышение уровня карбамазепина или его метаболитов в плазме крови может привести к токсическим эффектам. Было высказано предположение, что карбамазепин-10,11-эпоксид, основной метаболит карбамазепина, отвечает за возникновение многих НЛР, таких как агранулоцитоз, реакции гиперчувствительности и гепатотоксичность [36]. Типичные НЛР, возникающие при приеме карбамазепина, — сонливость, головокружение, головные боли и мигрени, нарушение координации движений, тошнота, нечеткость или двоение в глазах [37].

Нежелательные лекарственные реакции типа А

К наиболее распространенным НЛР типа А на фоне приема карбамазепина относят гипонатриемию и когнитивные нарушения [36].

Гипонатриемия — это состояние, при котором концентрация ионов натрия в плазме крови составляет менее 135 ммоль/л [38]. По данным исследований, карбамазепин вызывает гипонатриемию у половины пациентов с эпилепсией [36]. Эта НЛР часто считается бессимптомной, но она может привести к возникновению симптомов, варьирующихся от шаткости походки и легкой спутанности до судорог и комы [39]. Исследователи высказывают предположение, что гипонатриемия может быть причиной наиболее часто возникающих на фоне приема карбамазепина НЛР (тошноты, головной боли и головокружения) [36]. Основными механизмами, лежащими в основе лекарственно-индуцированной гипонатриемии, возникающей на фоне применения карбамазепина, являются индукция синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона, стимуляция рецепторов окситоцина и нарушение экспрессии аквапорина-2 [38].

Когнитивные нарушения. Терапия карбамазепином вызывает изменения в процессах возбуждения и торможения в центральной нервной системе, которые могут привести к возникновению когнитивных и поведенческих расстройств. При этом важно учитывать, что у пациентов с эпилепсией в целом отмечается высокая распространенность когнитивных нарушений [40], а у пациентов с зависимостью от алкоголя, перенесших генерализованный тонико-клонический приступ, они проявляются нарушениями памяти, снижением концентрации внимания, способностей к вербальному и невербальному абстрагированию и обучению [41]. Применение карбамазепина сопряжено с различными расстройствами со стороны когнитивной и психомоторной сферы, особенно в доменах внимания и языка [42]: снижением внимания и скорости обработки информации, пагубным влиянием на память и выполнением арифметических вычислений [43, 44]. Исследователями было высказано предположение, что карбамазепин вызывает когнитивные нарушения чаще, чем ламотриджин, тиагабин, окскарбазепин и эсликарбазепина ацетат [45–47], но реже, чем топирамат и фенитоин [48]. Нежелательные реакции со стороны когнитивной сферы могут оказывать негативное влияние на переносимость лечения и комплаентность, а также могут в значительной мере влиять на повседневную деятельность и качество жизни пациентов [36].

Нежелательные лекарственные реакции типа В

Наибольшая частота НЛР типа В при приеме карбамазепина связана с различными проявлениями на кожном покрове, гепатотоксичностью и гематологическими НЛР [36].

НЛР со стороны кожного покрова. Существует несколько гипотез, объясняющих механизм развития НЛР данной разновидности. Считается, что карбамазепин связывается непосредственно с рецепторами клеток иммунной системы, в частности Т-клеточными рецепторами (TCR) и HLA. Репертуар TCR важен, так как для распознавания

карбамазепина требуется наличие определенных клоно-типов, а различные аллели HLA, такие как *HLA-B*15:02*, содержат остатки для связывания карбамазепина [49, 50]. Кроме того, механизм развития НЛР со стороны кожи при приеме карбамазепина связан с его биотрансформацией в токсичные промежуточные метаболиты, такие как карбамазепин-10,11-эпоксид, и их последующим связыванием с клеточными белками [51].

По данным литературы, у 16 % пациентов, получающих противозлепептические препараты, возникают кожные реакции, и в 1 : 10 000 случаев развиваются тяжелые НЛР со стороны кожного покрова [36]. Противозлепептические препараты с ароматическими кольцевыми структурами в своем составе являются наиболее частыми индукторами НЛР со стороны кожи. Относительный риск их возникновения варьирует у разных препаратов: так, считается, что для карбамазепина этот показатель составляет 11 %, что выше, чем риск, сопряженный с приемом фенитоина, фенобарбитала и вальпроевой кислоты [52]. Корейское исследование, основанное на данных, полученных от системы медицинского страхования, показало, что использование карбамазепина было сопряжено с почти десятикратным увеличением частоты возникновения тяжелых НЛР со стороны кожного покрова [53]. Аналогичным образом, по данным многонационального исследования «случай – контроль», проведенного в Европе в период с 1997 по 2001 г., многофакторный риск возникновения тяжелых НЛР со стороны кожи, вызванных приемом карбамазепина, составил 72 [95 %

доверительный интервал (ДИ) 23–225], что представляет собой наиболее высокий уровень риска по сравнению с другими распространенными лекарствами, вызывающими развитие тяжелых кожных НЛР, такими как аллопуринол, фенитоин, фенобарбитал, оксикам и противомикробные лекарственные средства [54]. Кроме того, риск возникновения НЛР со стороны кожного покрова, индуцированных приемом карбамазепина, увеличивается с возрастом. В контролируемом исследовании с участием пожилых пациентов с впервые выявленной эпилепсией 19 % пациентов, получавших карбамазепин, прекратили лечение из-за кожных высыпаний, несмотря на использование низких доз лекарственного средства (100 мг/сут) в течение первых двух недель [55].

Существует несколько типов реакций гиперчувствительности, которые приводят к возникновению НЛР со стороны кожи. Некоторые из них могут быть тяжелыми и опасными для жизни, такие как синдром Стивенса – Джонсона, реакция на лекарства с эозинофилией и системными симптомами (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms — DRESS) и синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), в то время как в других случаях эти реакции могут протекать в легкой форме и исчезают в течение нескольких дней: эта группа включает в себя наиболее распространенные формы кожных НЛР, такие как пятнисто-папулезная экзантема [51]. Клинические особенности различных подтипов НЛР со стороны кожного покрова, вызванных приемом карбамазепина, представлены в табл. 2. Среди этих подтипов

Таблица 2. Клинические проявления различных подтипов нежелательные лекарственные реакции (НЛР) со стороны кожного покрова, вызванных приемом карбамазепина

Подтип НЛР	Степень тяжести	Время возникновения после начала приема карбамазепина	Клинические проявления
Пятнисто-папулезная экзантема	Легкая	3–14 дней	Поражения в виде эритематозной пятнисто-папулезной сыпи, которая появляется на туловище и груди и может распространяться на конечности, слизистые оболочки и лицо. Часто отмечаются кожный зуд и лихорадка <38,5 °С. Разрешается в течение 10 дней
Синдром гиперчувствительности	Средняя	2–6 недель	У 87 % пациентов наблюдаются лихорадка и сыпь, у 75 % развивается лимфаденопатия. Изредка возникают атипичная лимфоидная гиперплазия и псевдолимфома. Некоторые из случаев разрешаются при отмене препарата
DRESS-синдром	Тяжелая	>14 дней	Эозинофилия, распространенная сыпь (часто экзантемная), лихорадка >38,5 °С, лимфаденопатия, вовлечение как минимум одного внутреннего органа: печени (в >80 % случаев), почек, мышц, легких, сердца и/или поджелудочной железы
Синдром Стивенса – Джонсона и синдром Лайелла	Тяжелая	4–21 день	Первоначально сыпь может быть в форме пятнистой эритемы или экзантемы, затем в форме атипичных мишеневидных элементов, появляется симптом Никольского, на слизистых оболочках образуются пузыри и эрозии, лихорадка >38,5 °С. Когда общая площадь отслойки эпидермиса занимает не более 10 %, диагностируется синдром Стивенса – Джонсона, а когда превышает 30 % — синдром Лайелла. Смертность высокая у пациентов с синдромом Лайелла (30 %) и ниже с синдромом Стивенса – Джонсона (5 %)

DRESS-синдром обладает широким спектром клинических особенностей и имеет большое значение для врачей: в частности, при приеме карбамазепина продолжительность латентного периода до возникновения клинических проявлений DRESS-синдрома составляет от 2 до 6 нед. Карбамазепин — одним из наиболее распространенных противосеипептических препаратов-индукторов DRESS-синдрома после фенитоина и фенобарбитала [56]. Результаты проведенных ретроспективных исследований показали, что карбамазепин становится причиной развития 5–20 % случаев DRESS-синдрома [56, 57].

Если предполагается, что карбамазепин становится причиной возникновения НЛР со стороны кожного покрова, следует немедленно прекратить прием препарата [51]. Пациенты с тяжелыми кожными НЛР должны быть госпитализированы для проведения симптоматической и поддерживающей терапии; в частности, пациентам с синдромом Стивенса – Джонсона / синдромом Лайелла целесообразно проходить лечение в ожоговых отделениях для обеспечения адекватного ухода за ранами, гидратации, питания, профилактики инфекций и других осложнений [58]. Для лечения НЛР со стороны кожного покрова, вызванных приемом карбамазепина, также назначают кортикостероиды, иммуноглобулины, иммунодепрессанты и антигистаминные средства [51].

Гепатотоксичность. Проведенные исследования показывают, что у 1–22 % пациентов отмечается временное повышение уровней аминотрансфераз в биохимическом анализе крови на фоне применения карбамазепина, которое обычно носит доброкачественный характер и самопроизвольно разрешается даже при продолжении приема лекарства в той же дозе [59]. У большинства пациентов, получающих карбамазепин, также отмечается повышение уровней гамма-глутамилтранспептидазы от легкой до умеренной степени. Клинически выраженное повреждение печени вследствие приема карбамазепина встречается редко, однако его последствия могут быть чрезвычайно серьезными, приводя к смерти или трансплантации печени по причине острой печеночной недостаточности [60]. Согласно литературным данным, при развитии гепатотоксичности метаболит карбамазепина выступает в роли гаптена, вызывая иммунное поражение тканей в местах его образования, включая печень [61, 62]. Типичные симптомы серьезного повреждения печени, вызванного применением карбамазепина, такие как лихорадка, тошнота, общее недомогание и боли в правом подреберье, разрешаются в течение нескольких дней после прекращения приема лекарства. Нормализация уровня ферментов печени обычно происходит в течение 4 нед. [63].

Гематологические НЛР. Тяжелые гематологические нарушения, связанные с применением карбамазепина, включают апластическую анемию, агранулоцитоз и панцитопению и возникают с частотой от 1 : 38 000 до 1 : 10 800 [64]. Апластическая анемия характеризуется панцитопенией периферической крови и гипоцеллюлярным костным

мозгом. Согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению апластической анемии в редакции 2019 г. к критериям диагноза относятся: 1) трехростковая цитопения: анемия (гемоглобин <110 г/л), гранулоцитопения (гранулоциты <2,0 · 10⁹/л), тромбоцитопения (тромбоциты <100 · 10⁹/л); 2) уменьшение клеточности костного мозга <25 % (по отношению к возрастной норме) или клеточность >25 %, но <50 % при содержании миелоидных элементов (то есть исключая лимфоциты и плазматические клетки) <30 % и отсутствие мегакариоцитов по данным пунктата костного мозга (стерильная пункция); 3) аплазия костного мозга (преобладание жирового костного мозга) в биоптате подвздошной кости (билатеральная трепанобиопсия) [65]. Хотя апластическая анемия развивается редко, она считается одним из наиболее опасных осложнений медикаментозного лечения с уровнем смертности 10 % [66]. Карбамазепин — один из наиболее распространенных противосеипептических препаратов, вызывающих развитие лекарственно-индуцированной апластической анемии [36]. Результаты ретроспективного исследования «случай – контроль» показали, что применение противосеипептических препаратов, в частности карбамазепина и вальпроевой кислоты, сопряжено с девятикратным увеличением риска апластической анемии [67].

Агранулоцитоз и истинная эритроцитарная аплазия являются другими редкими, но серьезными гематологическими НЛР, индуцированными приемом карбамазепина. Агранулоцитоз на фоне приема карбамазепина может развиваться в течение 7 дней после начала лечения, а через 1 мес. после прекращения приема лекарства количество нейтрофилов должно достигать значений >1,5 · 10⁹/л [68]. Истинная эритроцитарная аплазия встречается крайне редко и развивается преимущественно через несколько месяцев (2–7 мес.) после начала терапии карбамазепином [36].

Нежелательные лекарственные реакции типа С

К наиболее распространенным НЛР типа С, возникающим на фоне приема карбамазепина, относят НЛР со стороны костно-мышечной системы, а также нарушения слуха и вестибулярная дисфункция [36].

НЛР со стороны костно-мышечной системы. Согласно опубликованным данным, одним из механизмов развития НЛР со стороны костно-мышечной системы на фоне приема карбамазепина является индукция ферментов системы цитохрома Р450, приводящая к ускорению катаболизма витамина D до полярных неактивных метаболитов и уменьшению количества активных форм витамина D [69], которые необходимы для роста и ремоделирования костей, а также для всасывания кальция из кишечника [70]. Другие возможные механизмы предполагают прямое воздействие противосеипептических препаратов на костные клетки, включая интерференцию роста остеобластов и ингибирование секреции кальцитонина [71, 72].

Большинство НЛР со стороны костно-мышечной системы, индуцированных приемом карбамазепина, остаются субклиническими и могут клинически проявиться спустя годы [70]. Однако в исследованиях установлено, что среди взрослых пациентов с эпилепсией распространенность сниженной минеральной плотности костной ткани составляет 80 %, остеопении — 48,2 %, остеопороза — 31,8 % [73]. Кроме того, сообщалось о значительном увеличении риска переломов среди пациентов, получавших противоэпилептические препараты, причем он выше для фенитоина [отношение шансов (ОШ) = 1,91; 95 % ДИ 1,58–2,30] и карбамазепина (ОШ = 1,81; 95 % ДИ = 1,46–2,23), чем для габапентина, клоназепама и фенобарбитала (ОШ < 1,60) [74].

Нарушения слуха и вестибулярная дисфункция. В некоторых работах приведены случаи обратимой или необратимой потери слуха на фоне применения противоэпилептических препаратов, включая вальпроат, вигабатрин, габапентин, окскарбазепин и карбамазепин. Кроме того, с лечением карбамазепином и окскарбазепином сопряжены нарушения восприятия музыкальных звуков [75, 76]. Некоторые распространенные НЛР, индуцированные приемом карбамазепина, такие как головокружение, атаксия, нарушения равновесия и нистагм, можно рассматривать как проявления токсического воздействия лекарственного средства на мозжечок, а также на центральную и периферическую вестибулярные системы [76].

Точные механизмы развития нарушений слуха и вестибулярной дисфункции на фоне терапии различными противоэпилептическими препаратами до сих пор неизвестны. Вероятно, эти НЛР обусловлены снижением проводимости в путях центральной нервной системы

(слуховые и вестибулярные проводящие пути), включая блокирование чувствительных к напряжению натриевых каналов [76].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: В.Ю. Скрябин, М.С. Застрожин, Е.А. Брюн — написание статьи, анализ данных; Д.А. Сычев — рецензирование статьи, разработка общей концепции.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: V.Yu. Skryabin, M.S. Zastrozhin, E.A. Brun — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; D.A. Sychev — paper re-conceptualization and general concept discussion

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Pearce R.E., Lu W., Wang Y., et al. Pathways of carbamazepine bioactivation *in vitro*. III. The role of human cytochrome P450 enzymes in the formation of 2,3-dihydroxycarbamazepine // *Drug Metab Dispos.* 2008. Vol. 36, No. 8. P. 1637–49. DOI: 10.1124/dmd.107.019562
- Schindler W., Häfliger F. Über Derivate des Iminodibenzyls // *Helvetica Chimica Acta.* 1954. Vol. 37, No. 2. P. 472–83.
- Кремец К.Г. Карбамазепин в лечении синдрома отмены алкоголя // *Международный неврологический журнал.* 2012. № 2(48). С. 163–166.
- Шнайдер Н.А., Бочанова Е.Н., Дмитренко Д.В., и др. Фармакогенетика карбамазепина // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2019. Т. 11, № 4. С. 364–378. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.364-378
- Нечаев М.О., Сычев Д.А., Застрожин М.С., и др. Фармакогенетические аспекты применения карбамазепина (обзор литературы) // *Наркология.* 2019. Т. 18, № 4. С. 68–82. DOI: 10.25557/1682-8313.2019.04.68-82
- Карлов В.А., Власов П.Н., Кожокару А.Б., и др. Эффективность и переносимость терапии пролонгированным карбамазепином

- впервые выявленной фокальной эпилепсии у взрослых с учетом индекса эпилептиформной активности // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021. Т. 121, № 3. С. 31–38. DOI: 10.17116/jnevro202112103131
- TolouGhamari Z., Zare M., Habibabadi J.M., et al. A quick review of carbamazepine pharmacokinetics in epilepsy from 1953 to 2012 // *J Res Med Sci.* 2013. Vol. 18, Supple 1. P. S81–S85.
 - Kim K.A., Oh S.O., Park P.W., et al. Effect of probenecid on the pharmacokinetics of carbamazepine in healthy subjects // *Eur J Clin Pharmacol.* 2005. Vol. 61, No. 4. P. 275–280. DOI: 10.1007/s00228-005-0940-7
 - Пилюгина М.С. Пути метаболизма препаратов вальпроевой кислоты и карбамазепина // *Вестник Клинической больницы № 51.* 2010. Т. 3, № 10. С. 52.
 - Yip V.L.M., Pertinez H., Meng X., et al. Evaluation of clinical and genetic factors in the population pharmacokinetics of carbamazepine // *Br J Clin Pharmacol.* 2021. Vol. 87, No. 6. P. 2572–2588. DOI: 10.1111/bcp.14667

11. Лисовик Ж.А., Ильяшенко К.К., Рожков П.Г., и др. Острые отравления карбамазепином с позиции эпоксиддиольного пути биотрансформации // *Токсикологический вестник*. 2013. № 2 (119). С. 30–33.
12. Iannaccone T., Sellitto C., Manzo V., et al. Pharmacogenetics of carbamazepine and valproate: focus on polymorphisms of drug metabolizing enzymes and transporters // *pharmaceuticals* (Basel). 2021. Vol. 14, No. 3. P. 204. DOI: 10.3390/ph14030204
13. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Клинические рекомендации по фармакопрофилактике рецидивов биполярного расстройства. Часть 2 // *Современная терапия психических расстройств*. 2008. № 3. С. 44–57.
14. Рембовский В.Р., Могиленкова Л.А. Процессы детоксикации при воздействии химических веществ на организм. Санкт-Петербург: Изд-во Политехнического ун-та, 2017. 384 с.
15. Баранов В.С. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В.С. Баранова. Санкт-Петербург: Изд-во Н-Л, 2009. 528 с.
16. Makmor-Bakry M., Sills G.J., Hitiris N., et al. Genetic variants in microsomal epoxide hydrolase influence carbamazepine dosing // *Clin Neuropharmacol*. 2009. Vol. 32, No. 4. P. 205–12. DOI: 10.1097/WNF.0b013e318187972a
17. Daci A., Beretta G., Vllasaliu D., et al. Polymorphic variants of SCN1A and EPHX1 influence plasma carbamazepine concentration, metabolism and pharmacoresistance in a population of Kosovar Albanian epileptic patients // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, No. 11. P. e0142408. DOI: 10.1371/journal.pone.0142408
18. Zhao G.X., Shen M.L., Zhang Z., et al. Association between EPHX1 polymorphisms and carbamazepine metabolism in epilepsy: A meta-analysis // *Int J Clin Pharm*. 2019. Vol. 41, No. 6. P. 1414–1428. DOI: 10.1007/s11096-019-00919-y
19. He X.J., Jian L.Y., He X.L., et al. Association of ABCB1, CYP3A4, EPHX1, FAS, SCN1A, MICA, and BAG6 polymorphisms with the risk of carbamazepine-induced Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in Chinese Han patients with epilepsy // *Epilepsia*. 2014. Vol. 55, No. 8. P. 1301–1306. DOI: 10.1111/epi.12655
20. Chbili C., Fathallah N., Laouani A., et al. Effects of EPHX1 and CYP3A4*22 genetic polymorphisms on carbamazepine metabolism and drug response among Tunisian epileptic patients // *J Neurogenet*. 2016. Vol. 30, No. 1. P. 16–21. DOI: 10.1007/01677063.2016.1155571
21. Caruso A., Bellia C., Pivetti A., et al. Effects of EPHX1 and CYP3A4 polymorphisms on carbamazepine metabolism in epileptic patients // *Pharmgenomics Pers Med*. 2014. Vol. 7. P. 117–120. DOI: 10.2147/PGPM.S55548
22. Saiz-Rodríguez M., Almenara S., Navares-Gómez M., et al. Effect of the most relevant CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms on the pharmacokinetic parameters of 10 CYP3A substrates // *Biomedicines*. 2020. Vol. 8, No. 4. P. 94. DOI: 10.3390/biomedicines8040094
23. Park P.W., Seo Y.H., Ahn J.Y., et al. Effect of CYP3A5*3 genotype on serum carbamazepine concentrations at steady state in Korean epileptic patients // *J Clin Pharm Ther*. 2009. Vol. 34, No. 5. P. 569–574. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2009.01057.x
24. Ganesapandian M., Ramasamy K., Adithan S., et al. Influence of cytochrome P4503A5 (CYP3A5) genetic polymorphism on dose-adjusted plasma levels of carbamazepine in epileptic patients in South Indian population // *Indian J Pharmacol*. 2019. Vol. 51, No. 6. P. 384–388. DOI: 10.4103/ijp.IJP_122_19
25. Al-Gahtany M., Karunakaran G., Munisamy M. Pharmacogenetics of CYP3A5 on carbamazepine pharmacokinetics in epileptic patients developing toxicity // *BMC Genom*. 2014. P. 2. DOI: 10.1186/1471-2164-15-S2-P2
26. Puranik Y.G., Birnbaum A.K., Marino S.E., et al. Association of carbamazepine major metabolism and transport pathway gene polymorphisms and pharmacokinetics in patients with epilepsy // *Pharmacogenomics*. 2013. Vol. 14, No. 1. P. 35–45. DOI: 10.2217/pgs.12.180
27. Milovanovic D.D., Radosavljevic I., Radovanovic M., et al. CYP3A5 polymorphism in Serbian paediatric epileptic patients on carbamazepine treatment // *Ser J Exp Clin Res*. 2015. Vol. 16. P. 93–99.
28. Hong T.P., Huynh Hieu T.M., Vo T., et al. Effect of CYP3A5 genotypes on serum carbamazepine concentrations at steady-state in Vietnamese epileptic patients // *Res J Pharm Technol*. 2020. Vol. 13. P. 2802.
29. Lu Q., Huang Y.T., Shu Y., et al. Effects of CYP3A5 and UGT2B7 variants on steady-state carbamazepine concentrations in Chinese epileptic patients // *Medicine* (Baltimore). 2018. Vol. 97, No. 30. P. e11662. DOI: 10.1097/MD.00000000000011662.
30. Hung C.C., Chang W.L., Ho J.L., et al. Association of polymorphisms in EPHX1, UGT2B7, ABCB1, ABCC2, SCN1A and SCN2A genes with carbamazepine therapy optimization // *Pharmacogenomics*. 2012. Vol. 13, No. 2. P. 159–169. DOI: 10.2217/pgs.11.141
31. Ma C.L., Jiao Z., Wu X.Y., et al. Association between PK/PD-involved gene polymorphisms and carbamazepine-individualized therapy // *Pharmacogenomics*. 2015. Vol. 16, No. 13. P. 1499–1512. DOI: 10.2217/pgs.15.94
32. Djordjevic N., Milovanovic D.D., Radovanovic M., et al. CYP1A2 genotype affects carbamazepine pharmacokinetics in children with epilepsy // *Eur J Clin Pharmacol*. 2016. Vol. 72, No. 4. P. 439–445. DOI: 10.1007/s00228-015-2006-9
33. Tanno L.K., Kerr D.S., dos Santos B., et al. The absence of CYP3A5*3 is a protective factor to anticonvulsants hypersensitivity reactions: a case-control study in Brazilian subjects // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, No. 8. P. e0136141. DOI: 10.1371/journal.pone.0136141
34. Laska A.J., Han M.J., Lospinoso J.A., et al. CYP2C19*2 status in patients with Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis // *Pharmgenomics Pers Med*. 2017. Vol. 10. P. 183–186. DOI: 10.2147/PGPM.S129908
35. Milovanovic D.D., Milovanovic J.R., Radovanovic M., et al. The influence of CYP2C8*3 on carbamazepine serum concentration in epileptic pediatric patients // *Balkan J Med Genet*. 2016. Vol. 19, No. 11. P. 21–28. DOI: 10.1515/bjmg-2016-0003
36. Fricke-Galindo I., Lerena A., Jung-Cook H., et al. Carbamazepine adverse drug reactions // *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018. Vol. 7. P. 705–718. DOI: 10.1080/17512433.2018.1486707
37. Алфимов П.В., Павличенко А.В. Фармакотерапия: нормотимики // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2021. Т. 23, № 6. С. 4–9.
38. Остроумова О.Д., Листратов А.И., Кочетков А.И., и др. Лекарственно-индуцированная гипонатриемия // *Сибирское медицинское обозрение*. 2021. № 6(132). С. 22–34. DOI: 10.20333/25000136-2021-6-22-34
39. Lu X., Wang X. Hyponatremia induced by antiepileptic drugs in patients with epilepsy // *Expert Opin Drug Saf*. 2017. Vol. 16, No. 1. P. 77–87. DOI: 10.1080/14740338.2017.1248399
40. Witt J.A., Helmstaedter C. Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients // *J Neurol*. 2012. Vol. 259, No. 8. P. 1727–1731. DOI: 10.1007/s00415-012-6526-2
41. Максимова И.В. Клинико-динамические особенности и терапия когнитивных расстройств при алкоголизме и алкоголь-

ных психозах с судорожным синдромом: дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2019.

- 42.** Witt J.A., Helmstaedter C. Monitoring the cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy — approaching the individual patient // *Epilepsy Behav.* 2013. Vol. 26, No. 3. P. 450–456. DOI: 10.1016/j.yebeh.2012.09.015
- 43.** Shehata G.A., Bateh A.E.M., Hamed S.A., et al. Neuropsychological effects of antiepileptic drugs (carbamazepine versus valproate) in adult males with epilepsy // *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2009. Vol. 5. P. 527–533. DOI: 10.2147/ndt.s5903
- 44.** Eddy C.M., Rickards H.E., Cavanna A.E. The cognitive impact of antiepileptic drugs // *Ther Adv Neurol Disord.* 2011. Vol. 4, No. 6. P. 385–407. DOI: 10.1177/1756285611417920
- 45.** Meador K.J., Loring D.W., Ray P.G., et al. Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine // *Neurology.* 2001. Vol. 56, No. 9. P. 1177–1182. DOI: 10.1212/wnl.56.9.1177
- 46.** Äikiä M., Jutila L., Salmenperä T., et al. Long-term effects of tiagabine monotherapy on cognition and mood in adult patients with chronic partial epilepsy // *Epilepsy Behav.* 2006. Vol. 8, No. 4. P. 750–755. DOI: 10.1016/j.yebeh.2006.03.007
- 47.** Shorvon S.D., Trinka E., Steinhoff B.J., et al. Eslicarbazepine acetate: its effectiveness as adjunctive therapy in clinical trials and open studies // *J Neurol.* 2017. Vol. 264, No. 3. P. 421–431. DOI: 10.1007/s00415-016-8338-2
- 48.** Park S.P., Kwon S.H. Cognitive effects of antiepileptic drugs // *J Clin Neurol.* 2008. Vol. 4, No. 3. P. 99–106. DOI: 10.3988/jcn.2008.4.3.99
- 49.** Khor A.H., Lim K.S., Tan C.T., et al. HLA-B*15:02 association with carbamazepine-induced Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in an Indian population: a pooled-data analysis and meta-analysis // *Epilepsia.* 2014. Vol. 55, No. 11. P. e120–e124. DOI: 10.1111/epi.12802
- 50.** Yun J., Cai F., Lee F.J., et al. T-cell-mediated drug hypersensitivity: immune mechanisms and their clinical relevance // *Asia Pac Allergy.* 2016. Vol. 6, No. 2. P. 77–89. DOI: 10.5415/apallergy.2016.6.2.77
- 51.** Błaszczuk B., Lasoń W., Czuczwar S.J. Antiepileptic drugs and adverse skin reactions: an update // *Pharmacol Rep.* 2015. Vol. 67, No. 3. P. 426–434.
- 52.** Roujeau J.C., Kelly J.P., Naldi L., et al. Medication use and the risk of Stevens–Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis // *N Engl J Med.* 1995. Vol. 333, No. 24. P. 1600–1607. DOI: 10.1056/NEJM199512143332404
- 53.** Kim J.Y., Lee J., Ko Y.J., et al. Multi-indication carbamazepine and the risk of severe cutaneous adverse drug reactions in Korean elderly patients: a Korean health insurance data-based study // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, No.12. P.e83849. DOI: 10.1371/journal.pone.0083849
- 54.** Mockenhaupt M., Viboud C., Dunant A., et al. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study // *J Invest Dermatol.* 2008. Vol. 128, No. 1. P. 35–44. DOI: 10.1038/sj.jid.5701033
- 55.** Brodie M.J., Overstall P.W., Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK lamotrigine elderly study group // *Epilepsy Res.* 1999. Vol. 37, No. 1. P. 81–87.
- 56.** Choudhary S., McLeod M., Torchia D., et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome // *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013. Vol. 6, No. 6. P. 31–37.
- 57.** Chen Y.C., Chiu H.C., Chu C.Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms // *Arch Dermatol.* 2010. Vol. 146, No. 12. P. 1373–1379.
- 58.** Letko E., Papaliadis D.N., Papaliadis G.N., et al. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005. Vol. 94, No. 4. P. 419–436. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61112-X
- 59.** Остроумова О.Д., Ших Е.В., Ших Н.В., и др. Лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом в практике невролога и психиатра // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022. Т. 14, № 1. С. 14 DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61112-X 21. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-14-21
- 60.** Björnsson E. Hepatotoxicity associated with antiepileptic drugs // *Acta Neurol Scand.* 2008. Vol. 118, No. 5. P. 281–290. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2008.01009.x
- 61.** Pirmohamed M., Kitteringham N., Breckenridge A., et al. Detection of an autoantibody directed against human liver microsomal protein in a patient with carbamazepine hypersensitivity // *Br J Clin Pharmacol.* 1992. Vol. 33, No. 2. P. 183–186. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1992.tb04022.x
- 62.** Pandit A., Sachdeva T., Bafna P. Drug-induced hepatotoxicity: a review // *J Appl Pharm Sci.* 2011. Vol. 2, No. 5. P. 233–243. DOI: 10.7324/JAPS.2012.2541
- 63.** Forbes G.M., Jeffrey G.P., Shilkin K.B., et al. Carbamazepine hepatotoxicity: another cause of the vanishing bile duct syndrome // *Gastroenterology.* 1992. Vol. 102. P. 1385–1388. DOI: 10.1016/0016-5085(92)90780-3
- 64.** Asadi-Pooya A., Sperling M. Antiepileptic drugs in patients with hematological disorders. In: *Antiepileptic drugs a Clinician’s Manual.* New York: Oxford University Press, 2009. P. 165–170. DOI: 10.1093/med/9780190214968.003.0018
- 65.** Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Троицкая В.В., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению апластической анемии (редакция 2019 г.) // *Гематология и трансфузиология.* 2020. Т. 65, № 2. С. 208–226. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-2-208-226
- 66.** Young N.S., Scheinberg P., Calado R.T. Aplastic anemia // *Curr Opin Hematol.* 2008. Vol. 15, No. 3. P. 162–168. DOI: 10.1097/MOH.0b013e3282fa7470
- 67.** Handoko K.B., Souverein P.C., van Staa T.P., et al. Risk of aplastic anemia in patients using antiepileptic drugs // *Epilepsia.* 2006. Vol. 47, No.7. P. 1232–1236. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00596.x
- 68.** Koutsavlis I., Lasebai M. Dose-dependent carbamazepine-induced agranulocytosis following bariatric surgery (sleeve gastrectomy): a possible mechanism // *Bariatr Surg Pract Patient Care.* 2015. Vol. 10, No. 3. P. 130–134. DOI: 10.1089/bari.2015.0020
- 69.** Andress D.L., Ozuna J., Tirschwell D., et al. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures // *Arch Neurol.* 2002. Vol. 59, No. 5. P. 781–786. DOI: 10.1001/archneur.59.5.781
- 70.** Arora E., Singh H., Gupta Y. Impact of antiepileptic drugs on bone health: need for monitoring, treatment, and prevention strategies // *J Fam Med Prim Care.* 2016. Vol. 5, No. 2. P. 248. DOI: 10.4103/2249-4863.192338
- 71.** Fitzpatrick L.A. Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy // *Epilepsy Behav.* 2004. Vol. 5. P. 3–15. DOI: 10.1016/j.yebeh.2003.11.026
- 72.** Lee R.H., Lyles K.W., Colón-Emeric C. A review of the effect of anticonvulsant medications on bone mineral density and fracture risk // *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010. Vol. 8, No. 1. P. 34–46. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2010.02.003
- 73.** Beerhorst K., Tan I.Y., De Krom M., et al. Antiepileptic drugs and high prevalence of low bone mineral density in a group of inpatients

with chronic epilepsy // *Acta Neurol Scand.* 2013. Vol. 128, No. 4. P. 273–280. DOI: 10.1111/ane.12118

74. Jetté N., Lix L.M., Metge C.J., et al. Association of anti-epileptic drugs with nontraumatic fractures: a population-based analysis // *Arch Neurol.* 2011. Vol. 68, No. 1. P. 107–112. DOI: 10.1001/archneurol.2010.341

REFERENCES

1. Pearce RE, Lu W, Wang Y, et al. Pathways of carbamazepine bio-activation *in vitro*. III. The role of human cytochrome P450 enzymes in the formation of 2,3-dihydroxycarbamazepine. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(8):1637–1649. DOI: 10.1124/dmd.107.019562
2. Schindler W., Häfliger F. Über Derivate des Iminodibenzyls. *Helvetica Chimica Acta.* 1954;37(2):472–483. (In Germ.)
3. Kremets KG. Carbamazepine for treatment of alcohol withdrawal. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal.* 2012;(2(48)):163–166. (In Russ.)
4. Shnaider NA, Bochanova EN, Dmitrenko DV, et al. Pharmacogenetics of carbamazepine. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2019;11(4): 364–378. (In Russ.) DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.364-378
5. Nechaev MO, Sychev DA, Zastrozhin MS, et al. Pharmacogenetic aspects of efficacy and safety profile of carbamazepine (review). *Narcology.* 2019;18(4):68–82. (In Russ.)
6. Karlov VA, Vlasov PN, Kozhokaru AB, et al. Dynamics of epileptiform activity and the efficacy and tolerance of valproic acid formulations in adolescents and adults with newly diagnosed epilepsy. *SS. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2021;121(3):31–38. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro202112103131
7. Tolou-Ghamari Z, Zare M, Habibabadi JM, et al. A quick review of carbamazepine pharmacokinetics in epilepsy from 1953 to 2012. *J Res Med Sci.* 2013;18(Suppl 1):S81–S85.
8. Kim KA, Oh SO, Park PW, et al. Effect of probenecid on the pharmacokinetics of carbamazepine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61(4):275–280. DOI: 10.1007/s00228-005-0940-7
9. Ways of metabolism of valproic acid and carbamazepine preparations. *Vestnik Klinicheskoi bol'nitsy № 51.* 2010;3(10):52. (In Russ.)
10. Yip VLM, Pertinez H, Meng X, et al. Evaluation of clinical and genetic factors in the population pharmacokinetics of carbamazepine. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(6):2572–2588. DOI: 10.1111/bcp.14667
11. Acute intoxications with carbamazepine from the point of view of epoxide-diol pathway of biotransformation. *Toxicological Review.* 2013;(2(119)):30–33. (In Russ.)
12. Iannaccone T, Sellitto C, Manzo V, et al. Pharmacogenetics of carbamazepine and valproate: focus on polymorphisms of drug metabolizing enzymes and transporters. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(3):204. DOI: 10.3390/ph14030204
13. Mosolov SN, Kostyukova EG. Klinicheskie rekomendatsii po farmakoprofilaktike retsidivov bipolyarnogo rasstroistva. Part 2. *Sovremennaya Terapiya Psikhicheskikh Rasstroistv.* 2008;(3):44–57. (In Russ.)
14. Rembovskii VR, Mogilenkova LA. Protsessy detoksikatsii pri vozdeistvii khimicheskikh veshchestv na organizm. Saint Petersburg: izd-vo Politekhnikeskogo un-ta; 2017. 384 p.
15. Baranov VS. Geneticheskii pasport — osnova individual'noi i prediktivnoi meditsiny. Baranov V.S., editor. Saint Petersburg: Izd-vo N-L, 2009. 528 p.

75. Kashiwara K., Imai K., Shiro Y., et al. Reversible pitch perception deficit due to carbamazepine // *Intern Med.* 1998. Vol. 37, No. 9. P. 774–775. DOI: 10.2169/internalmedicine.37.774

76. Hamed S.A. The auditory and vestibular toxicities induced by antiepileptic drugs // *Expert Opin Drug Saf.* 2017. Vol. 16, No. 11. P. 1281–1294. DOI: 10.1080/14740338.2017.1372420

16. Makmor-Bakry M, Sills GJ, Hitiris N, et al. Genetic variants in microsomal epoxide hydrolase influence carbamazepine dosing. *Clin Neuropharmacol.* 2009;32(4):205–212. DOI: 10.1097/WNF.0b013e318187972a
17. Daci A, Beretta G, Vllasaliu D, et al. Polymorphic variants of SCN1A and EPHX1 influence plasma carbamazepine concentration, metabolism and pharmacoresistance in a population of Kosovar Albanian epileptic patients. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142408. DOI: 10.1371/journal.pone.0142408
18. Zhao GX, Shen ML, Zhang Z, et al. Association between EPHX1 polymorphisms and carbamazepine metabolism in epilepsy: A meta-analysis. *Int J Clin Pharm.* 2019;41(6):1414–1428. DOI: 10.1007/s11096-019-00919-y
19. He XJ, Jian LY, He XL, et al. Association of ABCB1, CYP3A4, EPHX1, FAS, SCN1A, MICA, and BAG6 polymorphisms with the risk of carbamazepine-induced Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in Chinese Han patients with epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(8):1301–1306. DOI: 10.1111/epi.12655
20. Chbili C, Fathallah N, Laouani A, et al. Effects of EPHX1 and CYP3A4*22 genetic polymorphisms on carbamazepine metabolism and drug response among Tunisian epileptic patients. *J Neurogenet.* 2016;30(1)16–21. DOI: 10.3109/01677063.2016.1155571
21. Caruso A, Bellia C, Pivetti A, et al. Effects of EPHX1 and CYP3A4 polymorphisms on carbamazepine metabolism in epileptic patients. *Pharmgenomics Pers Med.* 2014;7:117–120. DOI: 10.2147/PGPM.S55548
22. Saiz-Rodríguez M, Almenara S, Navares-Gómez M, et al. Effect of the most relevant CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms on the pharmacokinetic parameters of 10 CYP3A substrates. *Biomedicines.* 2020;8(4):94. DOI: 10.3390/biomedicines8040094
23. Park PW, Seo YH, Ahn JY, et al. Effect of CYP3A5*3 genotype on serum carbamazepine concentrations at steady state in Korean epileptic patients. *J Clin Pharm Ther.* 2009;34(5):569–574. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2009.01057.x
24. Ganesapandian M, Ramasamy K, Adithan S, et al. Influence of cytochrome P4503A5 (CYP3A5) genetic polymorphism on dose-adjusted plasma levels of carbamazepine in epileptic patients in South Indian population. *Indian J Pharmacol.* 2019;51(6):384–388. DOI: 10.4103/ijp.IJP_122_19
25. Al-Gahtany M, Karunakaran G, Munisamy M. Pharmacogenetics of CYP3A5 on Carbamazepine pharmacokinetics in epileptic patients developing toxicity. *BMC Genom.* 2014;2. DOI: 10.1186/1471-2164-15-S2-P2
26. Puranik YG, Birnbaum AK, Marino SE, et al. Association of carbamazepine major metabolism and transport pathway gene polymorphisms and pharmacokinetics in patients with epilepsy. *Pharmacogenomics.* 2013;14(1):35–45. DOI: 10.2217/pgs.12.180
27. Milovanovic DD, Radosavljevic I, Radovanovic M, et al. CYP3A5 polymorphism in Serbian paediatric epileptic patients on carbamazepine treatment. *Ser J Exp Clin Res.* 2015;16:93–99.
28. Hong TP, Huynh Hieu TM, Vo T, et al. Effect of CYP3A5 genotypes on serum carbamazepine concentrations at steady-

- state in Vietnamese epileptic patients. *Res J Pharm Technol*. 2020;13:2802.
29. Lu Q, Huang YT, Shu Y, et al. Effects of CYP3A5 and UGT2B7 variants on steady-state carbamazepine concentrations in Chinese epileptic patients. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(30):e11662. DOI: 10.1097/MD.00000000000011662
30. Hung CC, Chang WL, Ho JL, et al. Association of polymorphisms in EPHX1, UGT2B7, ABCB1, ABCB2, SCN1A and SCN2A genes with carbamazepine therapy optimization. *Pharmacogenomics*. 2012;13(2):159–169. DOI: 10.2217/pgs.11.141
31. Ma CL, Jiao Z, Wu XY, et al. Association between PK/PD-involved gene polymorphisms and carbamazepine-individualized therapy. *Pharmacogenomics*. 2015;16(13):1499–1512. DOI: 10.2217/pgs.15.94
32. Djordjevic N, Milovanovic DD, Radovanovic M, et al. CYP1A2 genotype affects carbamazepine pharmacokinetics in children with epilepsy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(4):439–445. DOI: 10.1007/s00228-015-2006-9
33. Tanno LK, Kerr DS, dos Santos B, et al. The absence of CYP3A5*3 is a protective factor to anticonvulsants hypersensitivity reactions: a case-control study in Brazilian subjects. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136141. DOI: 10.1371/journal.pone.0136141
34. Laska AJ, Han MJ, Lospinoso JA, et al. CYP2C19*2 status in patients with Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2017;10:183–186. DOI: 10.2147/PGPM.S129908
35. Milovanovic DD, Milovanovic JR, Radovanovic M, et al. The influence of CYP2C8*3 on carbamazepine serum concentration in epileptic pediatric patients. *Balkan J Med Genet*. 2016;19(11):21–28. DOI: 10.1515/bjmg-2016-0003
36. Fricke-Galindo I, Lerena A, Jung-Cook H, et al. Carbamazepine adverse drug reactions. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;7:705–718. DOI: 10.1080/17512433.2018.1486707
37. Alfimov PV, Pavlichenko AV. Pharmacotherapy: normotimics. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2021;23(6):4–9. (In Russ.)
38. Ostroumova OD, Listratov AI, Kochetkov AI, et al. Drug-induced hyponatremia. 2021;(6(132)):22–34. (In Russ.) DOI: 10.20333/25000136-2021-6-22-34
39. Lu X, Wang X. Hyponatremia induced by antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(1):77–87. DOI: 10.1080/14740338.2017.1248399
40. Witt JA, Helmstaedter C. Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. *J Neurol*. 2012;259(8):1727–1731. DOI: 10.1007/s00415-012-6526-2
41. Maksimova I.B. Kliniko-dinamicheskie osobennosti i terapiya kognitivnykh rasstroistv pri alkoholizme i alkohol'nykh psikhozakh s sudorozhnyim sindromom [dissertation]. Tomsk; 2019.
42. Witt JA, Helmstaedter C. Monitoring the cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy — approaching the individual patient. *Epilepsy Behav*. 2013;26(3):450–456. DOI: 10.1016/j.yebeh.2012.09.015
43. Shehata GA, Bateh AEM, Hamed SA, et al. Neuropsychological effects of antiepileptic drugs (carbamazepine versus valproate) in adult males with epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:527–533. DOI: 10.2147/ndt.s5903
44. Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011;4(6):385–407. DOI: 10.1177/1756285611417920
45. Meador KJ, Loring DW, Ray PG, et al. Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine. *Neurology*. 2001;56(9):1177–1182. DOI: 10.1212/wnl.56.9.1177
46. Äikiä M, Jutila L, Salmenperä T, et al. Long-term effects of tiagabine monotherapy on cognition and mood in adult patients with chronic partial epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2006;8(4):750–755. DOI: 10.1016/j.yebeh.2006.03.007
47. Shorvon SD, Trinka E, Steinhoff BJ, et al. Eslicarbazepine acetate: its effectiveness as adjunctive therapy in clinical trials and open studies. *J Neurol*. 2017;264(3):421–431. DOI: 10.1007/s00415-016-8338-2
48. Park SP, Kwon SH. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol*. 2008;4(3):99–106. DOI: 10.3988/jcn.2008.4.3.99
49. Khor AH, Lim KS, Tan CT, et al. HLA-B*15:02 association with carbamazepine-induced Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in an Indian population: a pooled-data analysis and meta-analysis. *Epilepsia*. 2014;55(11):e120–e124. DOI: 10.1111/epi.12802
50. Yun J, Cai F, Lee FJ, et al. T-cell-mediated drug hypersensitivity: immune mechanisms and their clinical relevance. *Asia Pac Allergy*. 2016;6(2):77–89. DOI: 10.5415/apallergy.2016.6.2.77
51. Błaszczuk B, Lasoń W, Czuczwar SJ. Antiepileptic drugs and adverse skin reactions: an update. *Pharmacol Rep*. 2015;67(3):426–434.
52. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens–Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1600–1607. DOI: 10.1056/NEJM199512143332404
53. Kim JY, Lee J, Ko YJ, et al. Multi-indication carbamazepine and the risk of severe cutaneous adverse drug reactions in Korean elderly patients: a Korean health insurance data-based study. *PLoS One*. 2013;8(12):e83849. DOI: 10.1371/journal.pone.0083849
54. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol*. 2008;128(1):35–44. DOI: 10.1038/sj.jid.5701033
55. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK lamotrigine elderly study group. *Epilepsy Res*. 1999;37(1):81–87.
56. Choudhary S, McLeod M, Torchia D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(6):31–37.
57. Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol*. 2010;146(12):1373–1379.
58. Letko E, Papaliodis DN, Papaliodis GN, et al. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94(4):419–436. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61112-X
59. Ostroumova OD, Shikh EV, Shikh NV, et al. Drug-induced liver injury with cholestasis in the neurologist and psychiatric practice. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):14–21. (In Russ.) DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-14-21
60. Björnsson E. Hepatotoxicity associated with anti-epileptic drugs. *Acta Neurol Scand*. 2008;118(5):281–290. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2008.01009.x
61. Pirmohamed M, Kitteringham N, Breckenridge A, et al. Detection of an autoantibody directed against human liver microsomal protein in a patient with carbamazepine hypersensitivity. *Br J Clin Pharmacol*. 1992;33(2):183–186. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1992.tb04022.x
62. Pandit A, Sachdeva T, Bafna P. Drug-induced hepatotoxicity: a review. *J Appl Pharm Sci*. 2011;2(5):233–243. DOI: 10.7324/JAPS.2012.2541

63. Forbes GM, Jeffrey GP, Shilkin KB, et al. Carbamazepine hepatotoxicity: another cause of the vanishing bile duct syndrome. *Gastroenterology*. 1992;102:1385–1388. DOI: 10.1016/0016-5085(92)90780-3
64. Asadi-Pooya A, Sperling M. Antiepileptic drugs in patients with hematological disorders. In: *Antiepileptic drugs a Clinician's Manual*. New York: Oxford University Press; 2009. P. 165–170. DOI: 10.1093/med/9780190214968.003.0018
65. Mihailova EA, Fidarova ZT, Troitskaya VV, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of aplastic anemia (2019 edition). *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2020;65(2):208–226. (In Russ.) DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-2-208-226
66. Young NS, Scheinberg P, Calado RT. Aplastic anemia. *Curr Opin Hematol*. 2008;15(3):162–168. DOI: 10.1097/MOH.0b013e32828fa7470
67. Handoko KB, Souverein PC, van Staa TP, et al. Risk of aplastic anemia in patients using antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2006;47(7):1232–1236. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00596.x
68. Koutsavlis I, Lasebai M. Dose-dependent carbamazepine-induced agranulocytosis following bariatric surgery (sleeve gastrectomy): a possible mechanism. *Bariatr Surg Pract Patient Care*. 2015;10(3):130–134. DOI: 10.1089/bari.2015.0020
69. Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, et al. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol*. 2002;59(5):781–786. DOI: 10.1001/archneur.59.5.781
70. Arora E, Singh H, Gupta Y. Impact of antiepileptic drugs on bone health: need for monitoring, treatment, and prevention strategies. *J Fam Med Prim Care*. 2016;5(2):248. DOI: 10.4103/2249-4863.192338
71. Fitzpatrick LA. Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy. *Epilepsy Behav*. 2004;5:3–15. DOI: 10.1016/j.yebeh.2003.11.026
72. Lee RH, Lyles KW, Colón-Emeric C. A review of the effect of anticonvulsant medications on bone mineral density and fracture risk. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8(1):34–46. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2010.02.003
73. Beerhorst K, Tan IY, De Krom M, et al. Antiepileptic drugs and high prevalence of low bone mineral density in a group of inpatients with chronic epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2013;128(4):273–280. DOI: 10.1111/ane.12118
74. Jetté N, Lix LM, Metge CJ, et al. Association of antiepileptic drugs with nontraumatic fractures: a population-based analysis. *Arch Neurol*. 2011;68(1):107–112. DOI: 10.1001/archneurol.2010.341
75. Kashihara K, Imai K, Shiro Y, et al. Reversible pitch perception deficit due to carbamazepine. *Intern Med*. 1998;37(9):774–775. DOI: 10.2169/internalmedicine.37.774
76. Hamed SA. The auditory and vestibular toxicities induced by antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(11):1281–1294. DOI: 10.1080/14740338.2017.1372420

ОБ АВТОРАХ

***Валентин Юрьевич Скрыбин**, канд. мед. наук, заведующий филиалом, доцент кафедры наркологии; адрес: Россия, 109390, Москва, Люблинская ул., д. 37/1; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4942-8556>; eLibrary SPIN: 4895-5285; e-mail: sardonios@yandex.ru

Михаил Сергеевич Застрожин, д-р мед. наук, доцент, руководитель лаборатории генетики и фундаментальных исследований, доцент кафедры наркологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3964-9726>; e-mail: m.s.zastrozhin@gmail.com

Евгений Алексеевич Брюн, д-р. мед. наук, профессор, президент Академии, заведующий кафедрой наркологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8366-9732>; e-mail: e.a.bryun.mnpcn@rambler.ru

Дмитрий Алексеевич Сычев, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; e-mail: d.a.sychev.rmapo@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Valentin Yu. Skryabin**, Cand. Sci. (Med.), Clinical Branch Head, Associate Professor of Narcology Department; address: 37/1, Lyublinskaya st., Moscow, 109390, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4942-8556>; eLibrary SPIN: 4895-5285; e-mail: sardonios@yandex.ru

Mikhail S. Zastrozhin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Laboratory of genetics and basic research, Associate Professor of Narcology Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3964-9726>; e-mail: m.s.zastrozhin@gmail.com

Evgeny A. Brun, Dr. Sci. (Med.), Professor, President, Head of the Department of Narcology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8366-9732>; e-mail: e.a.bryun.mnpcn@rambler.ru

Dmitry A. Sychev, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Clinical Pharmacology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; e-mail: d.a.sychev.rmapo@rambler.ru