

# Вальпроат-индуцированная тромбоцитопения

Н. В. Изможерова<sup>1</sup>

А. А. Попов<sup>2</sup>

И. П. Антропова<sup>3</sup>

Л. И. Кадников<sup>4</sup>

Д. А. Кружевникова<sup>5</sup>

О. А. Макарова<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия, [nadezhda\\_izm@mail.ru](mailto:nadezhda_izm@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

<sup>2</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия, [art\\_popov@mail.ru](mailto:art_popov@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

<sup>3</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия, [aip.hemolab@mail.ru](mailto:aip.hemolab@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9957-2505>

<sup>4</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия, [kadn-leonid@mail.ru](mailto:kadn-leonid@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2623-2657>

<sup>5</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия, [krugvlinka@mail.ru](mailto:krugvlinka@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0000-6979-2753>

<sup>6</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия, [o.makarova.o@yandex.ru](mailto:o.makarova.o@yandex.ru), <https://orcid.org/0009-0006-4779-2588>

## Резюме

**Введение.** Вальпроевая кислота широко назначается в качестве противоэпилептического препарата и стабилизатора настроения. Несмотря на широту ее назначения, она имеет ряд побочных эффектов: усталость, тремор, седация, гепатотоксичность, увеличение веса, выпадение волос и тромбоцитопения. Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения на фоне применения вальпроевой кислоты развивается при ее использовании в дозе более 1000 мг/сут, сопутствующем применении антиагрегантов, а также у пожилых пациентов. Данный побочный эффект обычно развивается в течение 1-2 недель после приема лекарственного средства, однако симптомы могут возникнуть и непосредственно после приема препарата. У пациентов наблюдаются петехии, экхимозы и пурпура, а также носовое кровотечение, гематурия, кровоточивость десен и гематохезия. **Цель работы.** Провести анализ и систематизацию литературных данных о причинах, механизме и частоте развития тромбоцитопении на препараты вальпроевой кислоты.

**Материалы и методы.** Проведен анализ 42 отечественных и зарубежных публикаций по теме развития тромбоцитопении в ответ на препараты вальпроевой кислоты.

**Результаты.** Частота развития тромбоцитопении в ответ на препараты вальпроевой кислоты составляет от 5% до 31% в общей выборке, до 54% у пожилых людей. Вальпроевая кислота оказывает прямое токсическое воздействие на костный мозг, что снижает выработку нейтрофильного и эритроидного ростков костного мозга посредством ингибирования дифференцировки эритроцитов и активации миеломоноцитарного пути. Помимо того, происходит включение вальпроевой кислоты в мембрану тромбоцитов вследствие структурного и химического сходства с жирными кислотами клеточных мембран. Это способствует выработке аутоантител, направленных против циркулирующих тромбоцитов, и приводит к усиленной деструкции тромбоцитов и тромбоцитопении.

**Вывод.** Тромбоцитопения считается распространенным побочным эффектом при применении препаратов вальпроевой кислоты, но все-таки вызывает меньший интерес в клинических исследованиях, несмотря на важные терапевтические последствия. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение данной проблемы.

**Ключевые слова:** тромбоциты, тромбоцитопения, вальпроевая кислота, гемостаз.

**Для цитирования:** Изможерова Н. В., Попов А. А., Антропова И. П., Кадников Л. И., Кружевникова Д. А., Макарова О. А. Вальпроат-индуцированная тромбоцитопения. Лечащий Врач. 2024; 4 (27): 30-35. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.004>

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

# Valproate-induced thrombocytopenia

Nadezhda V. Izmozherova<sup>1</sup>

Artem A. Popov<sup>2</sup>

Irina P. Antropova<sup>3</sup>

Leonid I. Kadnikov<sup>4</sup>

Daria A. Kruzhevnikova<sup>5</sup>

Olga A. Makarova<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia, Екатеринбург, Россия, [nadezhda\\_izm@mail.ru](mailto:nadezhda_izm@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

<sup>2</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia, Екатеринбург, Россия, [art\\_popov@mail.ru](mailto:art_popov@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

<sup>3</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia, Екатеринбург, Россия, [aip.hemolab@mail.ru](mailto:aip.hemolab@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9957-2505>

<sup>4</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia, Екатеринбург, Россия, [kadn-leonid@mail.ru](mailto:kadn-leonid@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2623-2657>

<sup>5</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia, Екатеринбург, Россия, [krugvlinka@mail.ru](mailto:krugvlinka@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0000-6979-2753>

<sup>6</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia, Екатеринбург, Россия, [o.makarova.o@yandex.ru](mailto:o.makarova.o@yandex.ru), <https://orcid.org/0009-0006-4779-2588>

## Abstract

**Background.** Valproic acid is widely prescribed as an antiepileptic drug and mood stabilizer. Fatigue, tremor, sedation, hepatotoxicity, weight gain, hair loss and thrombocytopenia have been reported as side effects. Drug-induced thrombocytopenia occurs as the valproic acid dosage exceeds 1000 mg/day, or during concomitant antiplatelet agents administration, as well as in elderly patients. This side effect usually develops within 1–2 weeks after the drug initiation, but symptoms may also occur immediately after taking the drug. Patients present with petechiae, ecchymosis, and purpura, as well as epistaxis, hematuria, gingival bleeding, and hematochezia. Aim of the review. To analyze and systematize the literature data on the causes, mechanism and incidence of thrombocytopenia in response to valproic acid preparations. **Materials and methods.** An analysis of 42 domestic and foreign publications on the topic of thrombocytopenia due to valproic acid preparations was carried out.

**Results.** The incidence of thrombocytopenia due to valproic acid drugs ranges from 5 to 31% in the general sample, up to 54% in elder people. Valproic acid has a direct toxic effect on the bone marrow, which reduces the production of neutrophil and erythroid lineages in the bone marrow through inhibition of erythrocyte differentiation and activation of the myelomonocytic pathway. In addition, valproic acid is incorporated into the platelet membrane due to its structural and chemical similarity to fatty acids in cell membranes. This promotes the production of autoantibodies directed against circulating platelets and leads to increased platelet destruction and thrombocytopenia.

**Conclusion.** Thrombocytopenia is considered a common side effect of valproic acid drugs but has received less interest in clinical trials despite important therapeutic implications. Further research is needed to address this issue.

**Keywords:** platelets, thrombocytopenia, valproic acid, hemostasis.

**For citation:** Izmozherova N. V., Popov A. A., Antropova I. P., Kadnikov L. I., Kruzhevnikova D. A., Makarova O. A. Valproate-induced thrombocytopenia. *Lechaschi Vrach.* 2024; 4 (27): 30–35. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.004>

**Conflict of interests.** Not declared.

**Т**ромбоцитопения характеризуется снижением количества тромбоцитов менее  $150 \times 10^9/\text{л}$ , которое сопровождается увеличением риска кровотечений. Одной из причин тромбоцитопении могут быть лекарственные средства, в том числе препараты вальпроевой кислоты (ВК). Распространенность лекарственно-индуцированной тромбоцитопении составляет 10 случаев на 1 млн человек в год [1]. Отличительной чертой тромбоцитопении при приеме ВК является клинико-гематологическая вариабельность, что проявляется различной степенью выраженности геморрагического диатеза петехиально-пятнистого типа. Характерно появление на коже и слизистых оболочках мелких безболезненных, без признаков воспаления, мелкоочечных геморрагических высыпаний — петехий (диаметром около 1–2 см) и/или пятнистых, напряженных, не расслаивающих ткани геморрагий — синяков [2]. При этом типе кровоточивости могут возникать повторные носовые кровотечения, кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), метроррагии, гематурия. Наиболее тяжелыми последствиями геморрагического диатеза петехиально-пятни-

стого типа являются кровоизлияния в сетчатку глаз с потерей зрения и кровоизлияния в головной мозг и его оболочки [3].

Побочные эффекты ВК включают усталость, тремор, седацию, гепатотоксичность, увеличение веса, выпадение волос [4]. Эти побочные эффекты зависят от дозы или концентрации в сыворотке крови и могут быть сведены к минимуму путем изменения дозы. Тромбоцитопения часто остается незамеченным побочным эффектом и может внезапно проявиться опасными для жизни событиями, такими как геморрагический инсульт [5].

## ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЕ

ВК, или вальпроат натрия (2-пропилвалериановая кислота), получаемая из эфирного масла травянистого растения валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis*), впервые была синтезирована B. S. Burton в 1882 г. как аналог валериановой кислоты [6]. В течение 80 лет эта молекула использовалась в качестве физиологически инертного растворителя органических соединений. В 1963 г. в ходе исследований молекул с потенциальной противосудорожной активностью было обнаружено,

что все растворы, содержащие вальпроат, обладают искомыми свойствами [7]. В настоящее время ВК широко назначается в качестве противоэпилептического препарата и стабилизатора настроения. Ее эффективность при биполярном расстройстве была впервые продемонстрирована Р. А. Lambert и коллегами в 1966 г. [8], и теперь международные рекомендации предлагают ее использование для лечения данной патологии, причем монотерапия ВК показала такую же эффективность, как литий и атипичные нейролептики для лечения острой мании, но с лучшей переносимостью [9]. ВК можно рассматривать как вариант первой линии лечения почти всех эпилептических синдромов (фокальных приступов с вторичной генерализацией или без нее), в том числе детских [10]. Несмотря на ее давнее применение, механизм действия ВК все еще обсуждается.

Известно, что ВК способна ослаблять гипервозбудимость нейронов путем изменения активности нейротрансммиттера гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) несколькими путями: ингибированием деградации ГАМК, ингибированием ГАМК-трансаминазы, увеличением синтеза ГАМК и снижением оборота последней. Кроме того, ВК способна регулировать возбуждающую активность NMDA-рецепторов, модулировать эпигенетическую регуляцию экспрессии нейрональных генов путем неселективного ингибирования гистондеацетилазы, блокировать  $\text{Na}^+$ - и  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы и зависящие от напряжения каналы  $\text{K}^+$  [11].

ВК является лекарственным средством (ЛС) с высокой степенью связывания с белками сыворотки, достигающей 87-95%, что обуславливает низкий клиренс препарата, поэтому мониторинг уровней в сыворотке имеет решающее значение для контроля содержания ЛС в крови. Общий уровень в сыворотке 50-100 мкг/мл считается терапевтическим, более 100 мкг/мл — ассоциирован со значительной токсичностью [12, 13].

Концентрация свободной (активной) фракции ВК является более точным предиктором неблагоприятных побочных эффектов, в том числе тромбоцитопении [14]. Тем не менее на свободную фракцию препарата могут оказывать воздействие следующие факторы: повышенное содержание мочевины в крови, низкий уровень альбумина в сыворотке крови и конкуренция ВК за его связывание с другими препаратами (нестероидные противовоспалительные препараты, варфарин, ацетилсалициловая кислота и др.) [15, 16]. Концентрации свободной и общей фракций ВК в сыворотке не имеют четкой корреляции из-за непредсказуемости уровня свободной фракции, особенно в случае высоких концентраций общей фракции ВК в сыворотке (свыше 60 мкг/мл) и гипоальбуминемии [17-19]. Определение свободной фракции ВК достаточно сложно и затратно, поэтому чаще всего измеряют ее общую концентрацию в крови. Вместе с тем необходимо учитывать, что если для пациентов с нормальным уровнем альбумина допустимо использовать значения концентрации общей фракции [18], то при наличии гипоальбуминемии может потребоваться непосредственный мониторинг концентрации свободной фракции ВК [17].

### ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ ПРИ ПРИЕМЕ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ

Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения на фоне применения ВК развивается при ее использовании в дозе более 1000 мг/сут, сопутствующем применении антиагрегантов, а также у пожилых пациентов [20].

По данным Y. J. Tseng и соавт., общий уровень ВК в крови, при котором возможно появление тромбоцитопении, составляет 59,4 мкг/мл; концентрация свободной фракции ВК в сыворотке крови более 14,67 мкг/мл также провоцирует развитие тромбоцитопенического состояния [16]. Данный

побочный эффект обычно развивается в течение 1-2 недель после приема ЛС, однако симптомы могут возникнуть и непосредственно после приема препарата. У пациентов наблюдаются петехии, экхимозы и пурпура, а также носовое кровотечение, гематурия, кровотоочивость десен и гематохезия [20].

Две гипотезы могут объяснить развивающуюся тромбоцитопению и дисфункцию тромбоцитов. Во-первых, ВК оказывает прямое токсическое воздействие на костный мозг, что снижает выработку его нейтрофильного и эритроидного ростков. Лабораторные исследования показали, что препарат нарушает гемопоэтический гомеостаз посредством ингибирования дифференцировки эритроцитов и активации миеломоноцитарного пути [21]. Вторая гипотеза предполагает включение ВК в мембрану тромбоцитов вследствие структурного и химического сходства с жирными кислотами клеточных мембран. Такая модификация мембраны может вызвать выработку аутоантител, направленных против циркулирующих тромбоцитов, что приводит к усиленной деструкции тромбоцитов и тромбоцитопении [11, 22].

Обнаружено, что женщины значительно более склонны к развитию тромбоцитопении по сравнению с мужчинами. Вероятность развития тромбоцитопении существенно возрастает при минимальных уровнях ВК выше 100 мкг/мл у женщин и 130 мкг/мл у мужчин [23]. В литературе существуют значительные разногласия относительно данных о связи между уровнями ВК в плазме и терапевтическим эффектом. Так называемый терапевтический диапазон 50-100 мкг/мл (345-695 мкмоль/л) был основан на двух небольших, плохо контролируемых исследованиях пациентов, получающих политерапию [24, 25]. В некоторых случаях эта связь может быть не причинно-следственной, а скорее отражать индукцию тромбоцитопении в результате, например, случайной вирусной инфекции [26]. В связи с этим всем принимающим ВК следует контролировать количество тромбоцитов, особенно женщинам. Пациентам следует объяснить важность регулярного мониторинга количества тромбоцитов и немедленного информирования врача о легких кровоподтеках и кровотечениях [22].

В исследовании, проведенном с января 2014 по декабрь 2018 г., среди 283 пациентов ( $61,0 \pm 14,9$  года, 181 мужчина), которых лечили внутривенным введением ВК, тромбоцитопения наблюдалась у 104 больных (36,7%) [27]. Многофакторный анализ выявил несколько независимых факторов риска тромбоцитопении при внутривенной терапии ВК, включая более низкое исходное количество тромбоцитов, этиологии, отличные от внутричерепного или субарахноидального кровоизлияния, использование ВК более 3 дней, высокая суточная доза (более 1000 мг), одновременное применение ВК с другими противоэпилептическими препаратами, инфекция и искусственная вентиляция легких [27].

В другом исследовании с большим объемом выборки (более 150 субъектов) тромбоцитопения наблюдалась у 12-18% получавших лечение вальпроатом, причем пожилой возраст, женский пол и высокие дозы были факторами риска ее развития [28]. Проведенное в Италии изучение профиля безопасности противоэпилептических препаратов показало, что самый высокий процент гематологических реакций (включая тромбоцитопению) был связан с приемом ВК [29].

Анализируя выборку пациентов с эпилепсией, R. B. May и T. R. Sunder [30] обнаружили, что тромбоцитопения была наиболее частым побочным эффектом применения ВК, тем не менее гематологическая токсичность никогда не была достаточно серьезной, чтобы прекратить терапию, и она всегда регрессировала после небольшого снижения дозы препарата. W. Nasreddine и A. Beydoun [23] также сообщили, что

Таблица. Частота развития тромбоцитопении у принимающих препараты вальпроевой кислоты [таблица составлена авторами] / The frequency of thrombocytopenia on valproic acid [table compiled by the authors]

Авторы	Размер выборки	Дизайн исследования	Контингент (патология)	Уровень вальпроата в плазме (мкг/мл)	Частота тромбоцитопении (< 150 000/мкл)
R. B. May, T. R. Sunder [30]	60	Проспективное исследование	Эпилепсия	30-145	20% (тромбоцитопения < 130 000/мкл)
E. L. Conley и соавт. [32]	264	Ретроспективное исследование	Пациенты психиатрической клиники	Нет данных	12%
T. J. Tranel и соавт. [33]	39	Ретроспективное исследование	Психиатрические стационарные пациенты	16-161	28% (общая выборка) 54% (пожилые пациенты) (тромбоцитопения < 100 000/мкл)
W. Nasreddine, A. Beydoun [23]	265	Двойное слепое, многоцентровое, проспективное исследование	Рефрактерная частичная эпилепсия	13-257 Повышенный риск > 100 для женщин и > 130 для мужчин	18% (тромбоцитопения < 100 000/мкл)
K. Vasudev и соавт. [31]	126	Ретроспективное	Пациенты психиатрической клиники	11-138 Повышенный риск > 80	5%
M. L. Zighetti и соавт. [34]	20 случаев, 20 контрольных	Случай-контроль	Эпилепсия	67°	10%
D. S. Post и соавт. [35]	73	Ретроспективное	После плановой операции	Нет данных	9,6% (тромбоцитопения < 150 000/мкл)
Y. J. Tseng и соавт. [16]	51	Проспективное когортное исследование	Пациенты, принимающие ВК	Общий уровень: 11-121 Свободная фракция препарата: 2-58	28% (тромбоцитопения < 150 000/мкл)
W. Nasreddine и соавт. [36]	264	Проспективное исследование	Пациенты, принимающие ВК	2-124	31% (тромбоцитопения < 150 000/мкл) 17% (тромбоцитопения < 100 000/мкл)
M. T. Martínez-Lazcano и соавт. [37]	53	Перекрестное исследование	Пациенты психиатрической клиники	Данных нет	18%
D. J. Gagnon и соавт. [38]	53	Ретроспективное когортное исследование	Пациенты отделения интенсивной терапии	Данных нет	13%

Примечание: \* С — средние концентрации в плазме ( $SD \pm 38$ ).

около 17,7% пациентов с эпилепсией испытывали по крайней мере один эпизод тромбоцитопении во время лечения ВК.

Исследование под руководством K. Vasudev с выборкой из 126 взрослых психиатрических пациентов обнаружило значительное увеличение частоты развития тромбоцитопении у женщин в случае концентрации ВК в сыворотке свыше 80 мкг/мл. Более того, каждое увеличение уровня препарата в сыворотке на 10 мкг/мл было связано со снижением количества тромбоцитов на 17 ед/мкл [31]. В других исследованиях с участием психиатрических пациентов обнаружена более высокая частота тромбоцитопении среди пожилых [32, 33].

Согласно данным, приведенным в табл., частота тромбоцитопении у принимающих препараты ВК составляет от 5% до 31% в общей выборке и до 54% у пожилых людей.

Трудность выявления непосредственного воздействия ВК на функцию тромбоцитов, а также неустойчивость характера клинических реакций у больных эпилепсией и психиатрических пациентов обуславливают необходимость тщательного мониторинга количества тромбоцитов и коррекции дозы препарата [39-41]. Для коррекции дозы, как уже было сказано выше, может потребоваться определение концентрации свободной фракции ВК в крови с использованием современных лабораторных методов.

На рис. представлены результаты исследования в поддержку регулярного мониторинга уровня тромбоцитов у пациентов, принимающих ВК [33]. Графики показывают, что у психиатрических пациентов, принимающих препараты ВК,

снижается уровень тромбоцитов, причем этот эффект более выражен у пожилых. Отмечено, что существенное влияние препарата на уровень тромбоцитов начинается с 3 месяцев.

Коррекция тромбоцитопении может проводиться снижением дозы ВК или ее заменой на другие противоэпилептические средства. Так, тромбоцитопения в среднем устраняется в течение двух недель [42].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время вальпроевая кислота рассматривается в качестве варианта лечения первой линии как при биполярном

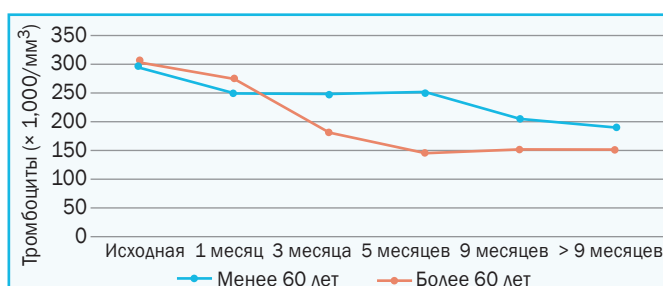


Рис. Средние показатели уровня тромбоцитов у психиатрических больных, принимающих ВК [33] / Mean platelet count in psychiatric patients taking valproic acid [33]



расстройстве, так и при различных формах эпилепсии в свете ее эффективности и относительной безопасности. Более чем 40-летний клинический опыт четко установил общие побочные эффекты, связанные с ВК, включая гепатотоксичность и тератогенные риски. Удивительно, что тромбоцитопения считается распространенным побочным эффектом в соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения, но все-таки вызывает меньший интерес в клинических исследованиях, несмотря на важные терапевтические последствия. Развитие тромбоцитопении под действием ВК наблюдается у 5-54% пациентов и может иметь различные патогенетические механизмы. Проведенные исследования подтверждают причинно-следственную связь между приемом препарата и снижением уровня тромбоцитов, более того, обнаружена обратная зависимость между дозой ВК и количеством циркулирующих тромбоцитов. Вместе с тем нужно учитывать фармакокинетические данные, которые свидетельствуют о том, что концентрация ВК в крови нестабильна и плохо предсказуема. Пожилой возраст, женский пол и исходно низкое число тромбоцитов является дополнительным фактором риска тромбоцитопении. Следует также помнить, что пожилые пациенты часто получают несколько лекарственных средств, которые могут увеличить риск тромбоцитопении и кровотечения (антиагреганты, нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды и другие). Именно поэтому необходимо проявлять особую осторожность при назначении данного препарата пациентам пожилого возраста, особенно в дозе > 1000 мг/день. **ЛВ**

## Вклад авторов:

Концепция статьи — Н. В. Изможерова, Л. И. Кадников.  
Написание текста — Н. В. Изможерова, А. А. Попов, И. П. Антропова, Л. И. Кадников, Д. А. Кружевникова, О. А. Макарова.  
Сбор и обработка материала — Н. В. Изможерова, А. А. Попов, И. П. Антропова, Л. И. Кадников, Д. А. Кружевникова, О. А. Макарова.  
Обзор литературы — Н. В. Изможерова, А. А. Попов, И. П. Антропова, Л. И. Кадников, Д. А. Кружевникова, О. А. Макарова.  
Анализ материала — Н. В. Изможерова, А. А. Попов, И. П. Антропова, Л. И. Кадников, Д. А. Кружевникова, О. А. Макарова.  
Редактирование — Н. В. Изможерова, А. А. Попов, И. П. Антропова, Л. И. Кадников.

Утверждение окончательного варианта статьи — Н. В. Изможерова, А. А. Попов, И. П. Антропова, Л. И. Кадников.

## Contribution of authors:

Concept of the article — Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov.  
Text development — Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov, Irina P. Antropova, Leonid I. Kadnikov, Daria A. Kruzhevnikova, Olga A. Makarova.  
Collection and processing of material — Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov, Irina P. Antropova, Leonid I. Kadnikov, Daria A. Kruzhevnikova, Olga A. Makarova.  
Literature review — Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov, Irina P. Antropova, Leonid I. Kadnikov, Daria A. Kruzhevnikova, Olga A. Makarova.  
Material analysis — Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov, Irina P. Antropova, Leonid I. Kadnikov, Daria A. Kruzhevnikova, Olga A. Makarova.  
Editing — Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov, Irina P. Antropova, Leonid I. Kadnikov.  
Approval of the final version of the article — Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov, Irina P. Antropova, Leonid I. Kadnikov.

## Литература/References

1. Al-Nouri Z. L., George J. N. Drug-induced thrombocytopenia: an updated systematic review, 2012. *Drug Saf.* 2012; 35 (8): 693-694. <https://doi.org/10.2165/11633310-000000000-00000>.
2. Verrotti A., Greco R., Matera V., et al. Platelet count and function in children receiving sodium valproate. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 611-614. DOI: 10.1016/s0887-8994(99)00060-0.

3. Chen H. F., Xu L. P., Luo Z. Y., et al. Valproic acid-associated low fibrinogen and delayed intracranial hemorrhage: case report and mini literature review. *Drug Des Devel Ther.* 2013; 7: 767-770. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S47718>.
4. Kakunje A., Prabhu A., Sindhu Priya E. S., et al. Valproate: It's Effects on Hair. *Int J Trichology.* 2018; 10 (4): 150-153. [https://doi.org/10.4103/ijt.ijt\\_10\\_18](https://doi.org/10.4103/ijt.ijt_10_18).
5. Nanau R. M., Neuman M. G. Adverse drug reactions induced by valproic acid. *Clin Biochem.* 2013; 46 (15): 1323-1338. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.06.012>.
6. Burton B. On the propyl derivatives and decomposition products of ethylacetacetate. *J Am Chem Soc.* 1882; 3: 385-395.
7. López-Muñoz F., Baumeister A. A., Hawkins M. F., Alamo C. The role of serendipity in the discovery of the clinical effects of psychotropic drugs: beyond of the myth. *Actas Esp Psiquiatr.* 2012; 40 (1): 34-42. PMID: 22344494.
8. Tomson T., Battino D., Perucca E. The remarkable story of valproic acid. *Lancet Neurol.* 2016; 15 (2): 141. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00398-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00398-1).
9. Fountoulakis K. N., Grunze H., Vieta E., et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) treatment guidelines for Bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), part 3: the clinical guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016; 20: 180-195. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw109>.
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; 6 (3): 36-44. *Karpova V. I., Pylaeva O. A., Mukhin K. Yu., Petrukhin A. S. Valproic acid and its salts — from history of discovery to clinical practice (a historical review). Russkii zhurnal detskoi nevrologii.* 2011; 6 (3): 36-44. (In Russ.)
11. Chateauvieux S., Morceau F., Dicato M., Diederich M. Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid. *J Biomed Biotechnol.* 2010; 2010: 479364. <https://doi.org/10.1155/2010/479364>.
12. Smetana K. S., Cook A. M., Bastin M. L., Oyler D. R. Antiepileptic dosing for critically ill adult patients receiving renal replacement therapy. *J Crit Care.* 2016; 36: 116-124. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.06.023>.
13. Bentué-Ferrer D., Tribut O., Verdier M. C.; Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. *Suivi thérapeutique pharmacologique du valproate [Therapeutic drug monitoring of valproate]. Therapie.* 2010; 65 (3): 233-240. French. <https://doi.org/10.2515/therapie/2010029>.
14. Lin K., Cao V. F. S., Au C., Dahri K. Clinical Pharmacokinetic Monitoring of Free Valproic Acid Levels: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2022; 61 (10): 1345-1363. <https://doi.org/10.1007/s40262-022-01171-w>.
15. Wallenburg E., Klok B., de Jong K., et al. Monitoring Protein-Unbound Valproic Acid Serum Concentrations in Clinical Practice. *Ther Drug Monit.* 2017; 39 (3): 269-272. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000405>.
16. Tseng Y. J., Huang S. Y., Kuo C. H., et al. Safety range of free valproic acid serum concentration in adult patients. *PLoS One.* 2020; 15 (9): e0238201. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238201>.
17. Doré M., San Juan A. E., Frenette A. J., Williamson D. Clinical Importance of Monitoring Unbound Valproic Acid Concentration in Patients with Hypoalbuminemia. *Pharmacotherapy.* 2017; 37 (8): 900-907. <https://doi.org/10.1002/phar.1965>.
18. Nasreddine W., Dirani M., Atweh S., et al. Determinants of free serum valproate concentration: A prospective study in patients on divalproex sodium monotherapy. *Seizure.* 2018; 59: 24-27. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.04.012>.
19. Riker R. R., Gagnon D. J., Hatton C., et al. Valproate Protein Binding Is Highly Variable in ICU Patients and Not Predicted by Total Serum Concentrations: A Case Series and Literature Review. *Pharmacotherapy.* 2017; 37 (4): 500-508. <https://doi.org/10.1002/phar.1912>.
20. Остроумова О. Д., Кравченко Е. В., Кочетков А. И. Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения. *Клиническая фармакология и терапия.* 2019; 28 (4): 56-64. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-4-56-64>. *Ostroumova O. D., Kravchenko E. V., Kochetkov A. I. Drug-induced thrombocytopenia. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2019; 28 (4): 56-64. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-4-56-64>.
21. Verrotti A., Scaparrotta A., Grosso S., et al. Anticonvulsant drugs and hematological disease. *Neurol Sci.* 2014; 35: 983-993. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1701-0>.
22. Ibadova R. Valproic acid-induced thrombocytopenia. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017; 21 (1): E31. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.04.792>.

23. Nasreddine W., Beydoun A. Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study. *Epilepsia*. 2008; 49 (3): 438–445. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01429.x>.
24. Schobben F., van Der Kleijn E. Determination of sodium di-n-propylacetate in plasma by gas-liquid chromatography. *Pharmacol Week*. 1974; 109: 30–33.
25. Vajda F., Morris P., Drummer O., Bladin P. Clinical and pharmacological aspects of sodium valproate. In Legg NJ (Ed). *Treatment of epilepsy*. MCS Consultants, Tunbridge Wells, Kent, United Kingdom. 1976: 91–100.
26. Barr R. D., Copeland S. A., Stockwell M. L., et al. Valproic acid and immune thrombocytopenia. *Arch Dis Child*. 1982; 57 (9): 681–684. <https://doi.org/10.1136/adc.57.9.681>.
27. Kim D. W., Kim W., Lee C. H., Chun Y. I. Thrombocytopenia during intravenous valproic acid therapy in the neurological intensive care unit. *J Clin Pharm Ther*. 2020; 45 (5): 1014–1020. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13125>.
28. Buoli M., Serati M., Botturi A., Altamura A. C. The Risk of Thrombocytopenia During Valproic Acid Therapy: A Critical Summary of Available Clinical Data. *Drugs R D*. 2018; 18 (1): 1–5. <https://doi.org/10.1007/s40268-017-0224-6>.
29. Iorio M. L., Moretti U., Colcler S., et al. Use and safety profile of antiepileptic drugs in Italy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 63 (4): 409–415. <https://doi.org/10.1007/s00228-006-0236-6>.
30. May R. B., Sunder T. R. Hematologic manifestations of long-term valproate therapy. *Epilepsia*. 1993; 34 (6): 1098–1101. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02139.x>.
31. Vasudev K., Keown P., Gibb I., McAllister-Williams R. H. Hematological effects of valproate in psychiatric patients: what are the risk factors? *J Clin Psychopharmacol*. 2010; 30 (3): 282–285. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181db2684>.
32. Conley E. L., Coley K. G., Pollock B. G., et al. Prevalence and risk of thrombocytopenia with valproic acid: experience at a psychiatric teaching hospital. *Pharmacotherapy*. 2001; 21 (11): 1325–1330. <https://doi.org/10.1592/phco.21.11.1325.34418>.
33. Tranel T. J., Ahmed I., Goebert D. Occurrence of thrombocytopenia in psychiatric patients taking valproate. *Am J Psychiatry*. 2001; 158 (1): 128–130. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.1.128>.
34. Zighetti M. L., Fontana G., Lussana F., et al. Effects of chronic administration of valproic acid to epileptic patients on coagulation tests and primary hemostasis. *Epilepsia*. 2015; 56 (5): e49–52. <https://doi.org/10.1111/epi.12952>.
35. Post D. S., van der Veer A., Schijns O. E. M. G., et al. Assessment of need for hemostatic evaluation in patients taking valproic acid: A retrospective cross-sectional study. *PLoS One*. 2022; 17 (2): e0264351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264351>.
36. Nasreddine W., Atweh S. F., Beydoun A. A., et al. Predicting the occurrence of thrombocytopenia from free valproate levels: A prospective study. *Seizure*. 2022; 94: 33–38. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.11.018>.
37. Martínez-Lazcano M. T., Esplá-González S., Herráiz-Robles P., et al. Uso de ácido valproico en unidades de psiquiatría de estancia prolongada [Use of valproic acid in long stay units of psychiatry]. *Farm Hosp*. 2015; 39 (2): 92–101. Spanish. <https://doi.org/10.7399/fh.2015.39.2.8460>.
38. Gagnon D. J., Fontaine G. V., Smith K. E., et al. Valproate for agitation in critically ill patients: A retrospective study. *J Crit Care*. 2017; 37: 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.09.006>.
39. Tohen M., Castillo J., Baldessarini R. J., et al. Blood dyscrasias with carbamazepine and valproate: a pharmacoepidemiological study of 2,228 patients at risk. *Am J Psychiatry*. 1995; 152: 413–418. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.3.413>.
40. Gidal B., Spencer N., Maly M., et al. Valproate-mediated disturbances of hemostasis: relationship to dose and plasma concentration. *Neurology*. 1994; 44: 1418–1422. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.8.1418>.
41. Shaikh A. S., Liu H., Li Y., et al. Therapeutic drug monitoring of valproic acid. *Pak J Pharm Sci*. 2018; 31 (4(Special)): 1773–1776. PMID: 30203778.
42. Riahi-Zanjani B., Delirrad M., Fazeli-Bakhtiyari R., et al. Hematological Consequences of Valproic Acid in Pediatric Patients: A Systematic Review with a Mechanistic Approach. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2022; 21 (4): 316–325. <https://doi.org/10.2174/1871527320666210811162345>.

#### Сведения об авторах:

**Измозерова Надежда Владимировна**, д.м.н., заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; главный внештатный специ-

алист — клинический фармаколог, Министерство здравоохранения Свердловской области; [nadezhda\\_izm@mail.ru](mailto:nadezhda_izm@mail.ru)

**Попов Артем Анатольевич**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; [art\\_popov@mail.ru](mailto:art_popov@mail.ru)

**Антропова Ирина Петровна**, д.б.н., ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Ключевская, 5; [aip.hemolab@mail.ru](mailto:aip.hemolab@mail.ru)

**Кадников Леонид Игоревич**, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; [kadn-leonid@mail.ru](mailto:kadn-leonid@mail.ru)

**Кружевникова Дарья Александровна**, студентка лечебно-профилактического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; [krugvlinka@mail.ru](mailto:krugvlinka@mail.ru)

**Макарова Ольга Александровна**, студентка лечебно-профилактического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; [o.makarova.o@yandex.ru](mailto:o.makarova.o@yandex.ru)

#### Information about the authors:

**Nadezhda V. Izmozherova**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology and clinical pharmacology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; Chief freelance specialist-clinical pharmacologist, Ministry of Health of the Sverdlovsk region; [nadezhda\\_izm@mail.ru](mailto:nadezhda_izm@mail.ru)

**Artem A. Popov**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy and Urgent Medical Care Service, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; [art\\_popov@mail.ru](mailto:art_popov@mail.ru)

**Irina P. Antropova**, Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher of the Central Research Laboratory, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Klyuchevskaya str., Ekaterinburg, 620109, Russia; [aip.hemolab@mail.ru](mailto:aip.hemolab@mail.ru)

**Leonid I. Kadnikov**, PhD student, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; [kadn-leonid@mail.ru](mailto:kadn-leonid@mail.ru)

**Daria A. Kruzhevnikova**, Student of Faculty of General Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; [krugvlinka@mail.ru](mailto:krugvlinka@mail.ru)

**Olga A. Makarova**, Student of Faculty of General Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; [o.makarova.o@yandex.ru](mailto:o.makarova.o@yandex.ru)

Поступила/Received 02.11.2023

Поступила после рецензирования/Revised 05.12.2023

Принята в печать/Accepted 08.12.2023