

Вальпроевая кислота: историческая справка и перспективы применения в ургентной психиатрической практике

В. Л. Козловский^{1,2}, А. С. Забродина²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 6 (стационар с диспансером)», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Расширение показаний к применению вальпроевой кислоты (ВК) отмечено с конца XX в. С одной стороны, это обусловлено фармакодинамикой препарата и благоприятным профилем его клинического действия, а с другой – появлением современных лекарственных форм, определяющих удобство применения. По аналогии с карбамазепином терапевтическая активность ВК стала изучаться при психических расстройствах. Наряду с тимостабилизирующим действием, подобным литию, ВК начали применять для терапии не только аффективных колебаний, но и профилактики вторичных обострений эндогенной прогрессивной патологии шизофренического спектра. С разработкой концепции, основывающейся на взаимодействии нейрональных сетей, при отсутствии первичного влияния на медиаторный гомеостаз перспективы применения ВК в психиатрии не исчерпываются сказанным. Благодаря появлению лекарственной формы для парентерального введения перспективы применения ВК при терапии ургентных состояний имеют значительные перспективы применения в психиатрической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вальпроевая кислота (ВК), фармакодинамика, нейрональные сети, возбудимость нейронов, психическая патология, нейрометаболическое действие.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Конфликт интересов отсутствует.

Valproic acid: historical background and prospects for use in urgent psychiatric practice

V. L. Kozlovskii^{1,2}, A. S. Zabrodina²

¹ The St. Petersburg Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St. Petersburg, Russia

² City psychiatric hospital No 6, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

The expansion of indications for the use of valproic acid (VK) has been noted since the end of the 20th century. On the one hand, this is due to the pharmacodynamics of the drug and the favorable profile of its clinical action, and on the other hand, the emergence of modern dosage forms that determine the ease of use. By analogy with carbamazepine, the therapeutic activity of VK began to be studied in mental disorders. Along with the thymostabilizing effect similar to lithium, VK began to be used for the treatment of not only affective fluctuations, but also for the prevention of secondary exacerbations of endogenous progressive pathology of the schizophrenia spectrum. With the development of a concept based on the interaction of neural networks, in the absence of a primary effect on mediator homeostasis, the prospects for the use of VK in psychiatry are not limited to what has been said. Due to the emergence of a dosage form for parenteral administration, the prospects for the use of VK in the treatment of urgent conditions have significant prospects for application in psychiatric practice. Key words: valproic acid (VA), pharmacodynamics, neural networks, neuronal excitability, mental pathology, neurometabolic action.

KEYWORDS: valproic acid (VA), pharmacodynamics, neuronal networks, neuronal excitability, mental pathology, neurometabolic action.

CONFLICT OF INTEREST. There is no conflict of interest.

Введение

Как известно, вальпроевая кислота (ВК) как антиконвульсант была случайно отобрана в экспериментальных работах на животных, где она применялась в качестве растворителя биологически активных веществ при парентеральном введении [1]. В 1967 г. была зарегистрирована в качестве противоэпилептического препарата, пребывая исключительно в этом статусе до конца XX в. При этом работы о «полезных» свойствах вальпроатов в психиатрической практике уже стали появляться в 80–90 гг. [2–5]. Поначалу фармакологию вальпроатов (вальпроевая

кислота и ее соли) связывали исключительно с ингибированием фермента ГАМК-трансаминазы и, возможно, активацией фермента глутаматдекарбоксилазы, что, по мнению исследователей, приводило к увеличению выработки ГАМК и опосредованному усилению ГАМК-ергического торможения [3, 6]. В последующем появились работы, связанные с влиянием ВК на ионные каналы нейронов и трансмембранное перемещение ионных потоков, с чем, собственно, и связали противоэпилептическое действие вальпроатов [7, 8]. Появление на фармацевтическом

рынке парентеральной формы ВК в виде раствора для внутривенного введения добавило в группу антиконвульсантов еще один препарат среди иных средств, применяемых для купирования эпилептического статуса [9]. При этом в исследованиях по изучению общебиологического действия производных ВК было установлено, что препарат вовсе не является совсем биологически нейтральным средством. Сравнительно скоро было показано, что ВК обладает определенными свойствами, которые приводят к развитию гепато- и нефротоксичности, вызывают нарушения кроветворения, т.е. помимо нейротропного действия ВК способна модулировать метаболическую активность различных тканей живого организма, что в ряде случаев определяет формирование нежелательных явлений и возможное расширение показаний (кардиология – антиаритмическое действие) [10–14]. В настоящее время вальпроаты активно изучаются в ассоциации с процессами генетического регулирования метаболизма [15, 16].

Нейрональные сети – генераторы нейрофизиологических реакций

Современные представления об антиэпилептическом действии могут быть обусловлены способностью препарата индуцировать нейрогенез и реконструировать работу нейрональных сетей [17, 18], что, вероятно, связано с нейрометаболической активностью.

Понятие нейрональных сетей введено в научный обиход в начале XX в. вслед за получениями нобелевских премий Рамон-и-Кахалом и Гльджи в 1906 г. и в последующем американским нейроанатомом и нейрофизиологом Лоренте де Но, развившим концепцию Рамон-и-Кахала о взаимодействии между нейронами и введением понятия нейрональных сетей, связавших их функцию с формированием физиологических реакций мозга. В XX–XXI вв. огромное значение в развитии физиологического направления исследований роли нейрональных сетей в организации высших функций мозга связано с именем Э. Кендала [18]. С некоторых пор понятие нейрональных сетей претерпело огромную трансформацию благодаря разработкам в области вычислительной техники и сопряжению с ними нейрофизиологии и нейровизуализационных методов исследований в психиатрии [19]. Наиболее отчетливо понятие нейронных (нейрональных) сетей стало эксплуатироваться в экспериментальной неврологии при изучении механизмов эпилептогенеза и формировании аффективных реакций [20–23].

К настоящему времени роль и модуляция функциональных нейрональных сетей установлена в развитии эндогенных психических нарушений [19]. Связь между эндогенными психическими расстройствами и антиэпилептическим действием ВК обнаружилась по многим направлениям [24–27] чуть позже, чем аналогичные исследования по изучению психотропных эффектов карбамазепина.

В последующем ВК наряду с карбамазепином и ламотриджином вошла в состав базовой комбинированной

терапии биполярного расстройства. При этом среди доступных антиконвульсантов небензодиазепиновой структуры в РФ лишь ВК имеет общедоступную форму парентерального введения для купирования эпилептического статуса. Исходя из этого, можно говорить о том, что при таком пути введения в плазме крови создаются концентрации вещества, способные подавлять спонтанные очаги гиперсинхронной активности нейронов с расположением в любой структуре мозга и любой нейрональной сети.

ВК: перспективы применения в психиатрии

В отличие от классических противосудорожных препаратов (производных бензодиазепина и барбитуровой кислоты) действие ВК реализуется при участии кальций-зависимой системы вторичных внутриклеточных посредников [28, 29]. Способностью к модулированию внутриклеточного гомеостаза кальция обладают многие противоэпилептические препараты, некоторые через модуляцию химоуправляемых каналов, регулируемых ВАК, вольтазависимыми или через внутриклеточные системы (вторичные посредники внутриклеточной метаболической активности), определяющие стабильность кальциевого гомеостаза. В психиатрической практике ВК, по аналогии с карбамазепином, испытывалась при эндогенных психических нарушениях в роли стабилизаторов вторичного обострения при эндогенной патологии [30, 31], но не рассматривалась для купирования острых состояний за исключением биполярного аффективного расстройства (БАР).

Таким образом, сопряженности патогенеза эндогенных психических нарушений и патофизиологических звеньев формирования эпилептической болезни совпадают на отдельных этапах развития патологии, рассматривая последнюю с позиций формирования и вовлеченности нейрональных сетей в генерализации патологического процесса. В этой связи можно предполагать, что некоторые симптомы патологических состояний являются сходными или неспецифическими, определяя их с позиций транснозологического подхода. Прежде всего речь идет о симптомах выраженного перевозбуждения – «генерализации возбуждения в нейрональных сетях», механизмы развития которого в той или иной степени универсальны. Также универсальный, независимый от медиаторного гомеостаза корригирующий характер подавления активности нейрональных популяций, составляющих нейрональные сети, имеют противосудорожные, противоэпилептические препараты. Среди последних ВК занимает важное место, поскольку доступность парентеральной формы и низкий индекс токсического действия позволяют использовать ее не только на этапе поддерживающего лечения, но потенциально и для купирования обострений (психомоторное возбуждение). Возможно, что подобные эффекты могут быть установлены и у других антиконвульсантов, имеющих парентеральные инъекционные формы для внутривенного введения (например, леветирацетам, лакосамид). Особенности действия таких лекарственных форм позволяют сравнительно быстро достичь в крови концентрации

препарата, необходимой для подавления патологически усиленного возбуждения (действие антиконвульсантов выражено тем легче, чем выше уровень возбуждения нейронов), не сказываясь существенно на нормальной электрической активности нейронов.

Для психиатрической практики крайне важным бывает лишь снятие психомоторного возбуждения, не изменяя ядерные симптомы психического расстройства (например, в практике судебной психиатрии, для определения прогноза и выработки тактики лекарственной терапии). В отличие от психотропных препаратов, обладающих способностью модулировать синаптическую передачу с риском развития диссоциативных реакций на уровне взаимодействия нейрональных сетей, ВК в силу своего механизма действия (диффузное снижение возбудимости) не способна изменять качество сложившихся устойчивых нейрональных взаимодействий, сохраняя прежний характер связей между отдельными системами мозга.

Следует отметить то, что любые проявления психической патологии связаны с нарушением баланса возбуждающих и тормозящих систем мозга. Даже в клинических ситуациях с преобладанием симптомов видимого угнетения отдельных психических и моторных реакций можно полагать, что в основе этого процесса, скорее всего, лежат механизмы снижения тонического торможения и дезингибирование возбуждающих процессов. В норме предупреждение перевозбуждения и развитие симптомов «угнетения» (кататонический и тревожный ступор, выраженный депрессивный аффект и т.п.) – также физиологически активные процессы. Основой для координированной деятельности систем мозга является тонический тормозный контроль, нарушения которого сопровождаются гетерогенной клинической картиной, в том числе с преобладанием симптомов угнетения какого-либо вида деятельности ЦНС [32]. Можно полагать, что как ступор, так и возбуждение по сути активные физиологические состояния, имеющие в своей основе перевозбуждение популяций нейронов. Полярность физиологических проявлений таких нейрональных реакций определяется лишь вовлечением/включением разных нейрональных сетей. Таким образом, можно допустить, что механизм противоэпилептического действия (подавление гипервозбудимости нейронов) может определять универсальность корригирующего действия на развитие нервно-психической патологической активности, предупреждающей диссоциативные взаимодействия в работе нейрональных сетей и генерализованных реакций.

Трудности изучения прикладного действия антиконвульсантов на симптомы возбуждения в структуре различных психических расстройств могут определяться поиском эффективной дозы препарата. При этом вероятно то, что дозы, применяемые в неврологической практике лечения эпилепсии, не могут быть эквивалентными применяемым в рамках терапии пациентов с психической патологией. Вероятно, справедливо также и то, что профилактические и «купирующие» дозы одного препарата различаются в зависимости от цели его назначения.

Одни и те же противоэпилептические препараты в высоких дозах могут проявлять «обрывающее», в том числе и психотическое, возбуждение, а в меньших – оказывать профилактический эффект.

Помимо сказанного, следует подчеркнуть, что профилактическое действие ВК и, вероятно, других антиконвульсантов не исключает специфической базовой терапии, показанной для лечения основной психической патологии. Однако применение антиконвульсантов с профилактической целью имеет особенности, связанные с начальным периодом назначения. Учитывая фармакодинамику препаратов, «профилактические дозы» (средний диапазон), вероятно, можно рассматривать как нейростабилизирующий фактор, консолидирующий характер межструктурных взаимодействий в ЦНС. В связи с этим необходимость назначения антиконвульсантов актуальна в период ремиссии на этапе состоявшейся коррекции основных симптомов заболевания. Применение препаратов на этапах обострения и/или созревания ремиссии, скорее всего, никак не скажется на течении патологического процесса или даже может отодвинуть период наступления ремиссии, модулируя развитие патологии. Ранее авторами отмечалось терапевтическое действие антиконвульсантов при фазных психотических расстройствах, обращалось внимание на аффективную составляющую (откуда и пошло – тимостабилизаторы), однако, сообразуясь с представленным выше, более адекватным может быть использование термина «психостабилизаторы». При этом, как уже отмечалось, можно полагать, что подобными свойствами способны обладать и другие представители группы антиконвульсантов, прямо действующие на процессы клеточного электрогенеза, а также некоторые представители блокаторов кальциевых каналов, вмешивающиеся в генерацию электрической активности не только кардиомиоцитов [33–35]. Таким образом, изучение ВК для купирования симптомов возбуждения при психических расстройствах психотического уровня является вполне обоснованной тактикой неотложной адъювантной терапии. Этому благоприятствует доступность разных форм препарата и относительно низкая токсичность веществ, особенно при проведении кратковременных курсов купирующей терапии у пациентов, резистентных к принятому «стандартному» лечению в психиатрической практике (антипсихотики, антидепрессанты).

Заключение

Таким образом, парентеральная лекарственная форма антиконвульсантов, и в частности ВК, может иметь значительные преимущества перед использованием базовых психотропных препаратов при оказании неотложной помощи психически больным. Купирование неспецифических симптомов возбуждения антиконвульсантами позволяет избежать индукции лекарственного патоморфоза в развитии болезни, способствуя уточнению диагностики и адекватному подходу к выбору базовой терапии.

Статья выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России 2024–2026 гг. (XSOZ 2024 0012).

Список литературы / References

- Карпова В.И., Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Вальпровая кислота и ее соли – от истории открытия до клинической практики (исторический очерк). *Рус. жур. дет. невр.* 2011; VI (3): 36–46.
- Karpova V.I., Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu., Petruhin A.S. Valproic acid and its salts – from the history of discovery to clinical practice (historical essay). *Rus. jour. det. nev.* 2011; VI (3): 36–46. (In Russ.).
- Bruni J, Wilder BJ. Valproic acid. Review of a new antiepileptic drug. *Arch Neurol.* 1979 Jul;36(7):393–8. DOI: 10.1001/archneur.1979.00500430023002. PMID: 110294.
- Löscher W, Frey HH. On the mechanism of action of valproic acid.
- Post RM, Weiss SR, Chuang DM. Mechanisms of action of anticonvulsants in affective disorders: comparisons with lithium. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1992 Feb; 12 (1 Suppl): 23S–35S. DOI: 10.1097/00004714-199202001-00005. PMID: 1541715.
- Grunze HC. The effectiveness of anticonvulsants in psychiatric disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008; 10 (1): 77–89. DOI: 10.31887/DCNS.2008.10.1/hcgrunze. PMID: 18472486. *Arzneimittelforschung.* 1977; 27 (5): 1081–2. PMID: 328017.
- Battistini L, Varotto M, Berlese G, Roman G. Effects of some anticonvulsant drugs on brain GABA level and GAD and GABA-T activities. *Neurochem Res.* 1984 Feb; 9 (2): 225–31. DOI: 10.1007/BF00964170. PMID: 6429560.
- Kelly KM, Gross RA, Macdonald RL. Valproic acid selectively reduces the low-threshold (T) calcium current in rat nodose neurons. *Neurosci Lett.* 1990 Aug 14; 116 (1–2): 233–8. DOI: 10.1016/0304-3940(90)90416-7. PMID: 2175404.
- Zona C, Avoli M. Effects induced by the antiepileptic drug valproic acid upon the ionic currents recorded in rat neocortical neurons in cell culture. *Exp Brain Res.* 1990; 81 (2): 313–7. DOI: 10.1007/BF00228121. PMID: 2168843.
- Карлов В.А., Лебедева А.В., Степаненко А.Ю., Рудакова И.Г., Власов П.Н., Липатова Л.В., Попугаев К.А., Головлев А.Л., Гехт А.Б. Возможности применения внутривенных форм противэпилептических препаратов при эпилептических приступах. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2014; 4 (2): 66–75.
- Karlov V.A., Lebedeva A.V., Stepanenko A.Yu., Rudakova I.G., Vlasov P.N., Lipatova L.V., Popugaev K.A., Golovlev A.L., Gekht A.B. Possibilities of using intravenous forms of antiepileptic drugs in epileptic seizures. *Journal of Neurology and Psychiatry.* 2014; 4 (2): 66–75. (In Russ.).
- Veitch K, Van Hoof F. In vitro effects of eight-carbon fatty acids on oxidations in rat liver mitochondria. *Biochem Pharmacol.* 1990 Nov 1; 40 (9): 2153–9. DOI: 10.1016/0006-2952(90)90248-j. PMID: 2242043.
- Rumbach L, Cremel G, Marescaux C, Warter JM, Waksman A. Succinate transport inhibition by valproate in rat renal mitochondria. *Eur. J. Pharmacol.* 1989 May 30; 164 (3): 577–81. DOI: 10.1016/0014-2999(89)90267-7. PMID: 2504612.
- Strolin Benedetti M, Rumigny JF, Dostert P. Mechanisms of action and biochemical toxicology of valproic acid. *Encephale.* 1984; 10 (4): 177–88. PMID: 6094147.
- Shnayder NA, Grechikina VV, Khasanova AK, Bochanova EN, Dontceva EA, Petrova MM, Asadullin AR, Shipulin GA, Alfyntbekov KS, Al-Zamil M, Nasrrova RF. Therapeutic and Toxic Effects of Valproic Acid Metabolites. *Metabolites.* 2023 Jan 16; 13 (1): 134. DOI: 10.3390/metabo13010134. PMID: 36677060.
- Jia L, Verkerk AO, Tan HL. The Anti-Epileptic Drugs Lamotrigine and Valproic Acid Reduce the Cardiac Sodium Current. *Biomedicines.* 2023 Feb 7; 11 (2): 477. DOI: 10.3390/biomedicines11020477. PMID: 36831014.
- Wolking S, Moreau C, Nies AT, Schaeffeler E, McCormack M, Auce P, Avbersek A, Becker F, Krenn M, Möller RS, Nikanorova M, Weber YG, Weckhuysen S, Cavallieri GL, Delanty N, Depoat C, Johnson MR, Koeleman BPC, Kunz WS, Marson SG, Sander JW, Sills GJ, Striano P, Zaza F, Zimprich F, Schwab M, Krause R, Sisodiya SM, Cosslette P, Girard SL, Lerche H; EpiPGX. Testing association of rare genetic variants with resistance to three common antiseizure medications. *Consortium. Epilepsia.* 2020 Apr; 61 (4): 657–666. DOI: 10.1111/epi.16467. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32141622.
- Reynolds GP, Fachim HA. Does DNA methylation influence the effects of psychiatric drugs? *Epigenomics.* 2016 Mar; 8 (3): 309–12. DOI: 10.2217/epi.15.116. Epub 2016 Feb 26. PMID: 26918935.
- Higgins GA, Georgoff P, Nikolian V, Allyn-Feuer A, Pauls B, Higgins R, Athey BD, Alam HE. Network Reconstruction Reveals that Valproic Acid Activates Neurogenic Transcriptional Programs in Adult Brain Following Traumatic Injury. *Pharm Res.* 2017 Aug; 34 (8): 1658–1672. DOI: 10.1007/s11095-017-2130-6. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28271248.
- Kandel ER. Eric Kandel: a life in learning and memory. *Drug Discov Today.* 2005 Mar 1; 10 (5): 302–4. DOI: 10.1016/S1359-6446(04)03331-8. PMID: 15749276.
- Jones MW. Errant ensembles: dysfunctional neuronal network dynamics in schizophrenia. *Biochem Soc Trans.* 2010 Apr; 38 (2): 516–21. DOI: 10.1042/BST0380516. PMID: 20298213.
- Pototskiy E, Dellinger JR, Bumgarner S, Patel J, Sherrerd-Smith W, Musto AE. Brain injuries can set up an epileptogenic neuronal network. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021 Oct; 129: 351–366. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.08.003. Epub 2021 Aug 9. PMID: 34384843.
- Cooray GK, Rosch RE, Friston KJ. Modelling cortical network dynamics. *SN Appl Sci.* 2024; 6 (2): 36. DOI: 10.1007/s42452-024-05624-8. Epub 2024 Jan 29. PMID: 38299095.
- Sloviter RS. Status epilepticus-induced neuronal injury and network reorganization. *Epilepsia.* 1999; 40 (Suppl 1): S34–9; discussion S40–1. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00876.x. PMID: 10421559.
- Cotovio G, Oliveira-Maia AJ. Functional neuroanatomy of mania. *Transl Psychiatry.* 2022 Jan 24; 12 (1): 29. DOI: 10.1038/s41398-022-01786-4. PMID: 35075120.
- Daniels SD, Boison D. Bipolar mania and epilepsy pathophysiology and treatment may converge in purine metabolism: A new perspective on available evidence. *Neuropharmacology.* 2023 Dec 15; 241: 109756. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2023.109756. Epub 2023 Oct 9. PMID: 37820933.
- Oros MM. Genetic performance criteria for valproate in patients with epilepsy. *Lik Sprava.* 2011 Apr-Jun; (3–4): 113–9. PMID: 2241637.
- Zhu MM, Li HL, Shi LH, Chen XP, Luo J, Zhang ZL. The pharmacogenomics of valproic acid. *J Hum Genet.* 2017 Dec; 62 (12): 1009–1014. DOI: 10.1038/jhg.2017.91. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28878340.
- Ho AM, Coombes BJ, Nguyen TTL, Liu D, McElroy SL, Singh B, Nassan M, Colby CL, Larrabee BR, Weinshilboum RM, Frye MA, Biernacka JM. Mood-Stabilizing Antiepileptic Treatment Response in Bipolar Disorder: A Genome-Wide Association Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Dec; 108 (6): 1233–1242. DOI: 10.1002/cpt.1982. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32627186.
- Kurita M, Nishino S, Ohtomo K, Rai M, Shirakawa H, Mashiko H, Niwa S, Nakahata N. Sodium valproate at therapeutic concentrations changes Ca²⁺ response accompanied with its weak inhibition of protein kinase C in human astrocytoma cells. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007 Apr 13; 31 (3): 600–4. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2006.11.019. Epub 2007 Jan 25. PMID: 17258372.
- Akimoto T, Kusumi I, Suzuki K, Masui T, Koyama T. Effects of valproate on serotonin-induced intracellular calcium mobilization in human platelets. *J. Psychiatry Neurosci.* 2007 Jan; 32 (1): 17–22. PMID: 17245470.
- Вовин Р.Я. Вторичная профилактика карбамазепином аффективных нарушений при эндогенных психозах // В кн.: Антikonвульсанты в психиатрической практике. С. 50–71 / под ред. А.М. Вейна, С.Н. Мосолова. Санкт-Петербург, Медицинское информационное агентство, 1994. 336 с. ISBN 5-85619-072-6.
- Vovin R. Ya. Secondary prevention of affective disorders in endogenous psychoses with carbamazepine // In the book *Anticonvulsants in psychiatric practice*. Pp. 50–71 / edited by A.M. Vein, S.N. Mosolov. St. Petersburg, Medical Information Agency, 1994. 336 p. (In Russ.). ISBN 5-85619-072-6.
- Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Профилактическое применение антikonвульсантов при фазнопротекающих эндогенных психозах (сравнительное изучение карбамазепина, вальпроата натрия и солей лития) // В кн.: Антikonвульсанты в психиатрической практике. С. 72–128 / под ред. А.М. Вейна, С.Н. Мосолова. Санкт-Петербург, Медицинское информационное агентство, 1994. 336 с. ISBN 5-85619-072-6.
- Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Kuzavkova M.V. Prophylactic use of anticonvulsants in phase-proceeding endogenous psychoses (a comparative study of carbamazepine, sodium valproate and lithium salts) // In the book *Anticonvulsants in Psychiatric Practice*. Pp. 72–128 / edited by A.M. Vein, S.N. Mosolov. St. Petersburg, Medical Information Agency, 1994. 336 p. (In Russ.). ISBN 5-85619-072-6.
- Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. М.: Медицина, 1980. 359 с.
- Kryzhanovsky G.N. Determinant structures in the pathology of the nervous system. M.: Medicine, 1980. 359 p. (In Russ.).
- Strain JJ, Karim A, Caliendo G, Alexis JD, Lowe RS3rd, Fuster V. Cardiac drug-psychotropic drug update. *Gen Hosp Psychiatry.* 2002 Sep-Oct; 24 (5): 283–9. DOI: 10.1016/S0163-8343(02)00184-6. PMID: 12220794.
- Hollister LE, Trevino ES. Calcium channel blockers in psychiatric disorders: a review of the literature. *Can J. Psychiatry.* 1999 Sep; 44 (7): 658–64. DOI: 10.1177/070674379904400702. PMID: 10500866.
- Dubovsky SL, Marshall D. Calcium Channel Antagonists for Mood Disorders. *J. Clin Psychopharmacol.* 2022 Mar-Apr 01; 42 (2): 188–197. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001534. PMID: 35185116.

Статья поступила / Received 21.01.2025
Получена после рецензирования / Revised 24.01.2025
Принята к публикации / Accepted 29.01.2025

Сведения об авторах

Козловский Владимир Леонидович, ведущий научный сотрудник¹, врач клинической фармаколог². ORCID: 0000-0003-2972-235X
Забродина Алина Сергеевна, врач-психиатр². ORCID: 0009-0003-9638-1468

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
² СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 6 (стационар с диспансером)», Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Козловский Владимир Леонидович. E-mail: kv1958@mail.ru

About authors

Kozlovsky Vladimir L., leading researcher¹, clinical pharmacologist². ORCID: 0000-0003-2972-235X
Zbrodina Alina S., psychiatrist². ORCID: 0009-0003-9638-1468

¹ The St. Petersburg Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St. Petersburg, Russia
² City psychiatric hospital No 6, St. Petersburg, Russia

Corresponding author. Kozlovskii Vladimir L. E-mail: kv1958@mail.ru

Для цитирования: Козловский В.Л., Забродина А.С. Вальпровая кислота: историческая справка и перспективы применения в ургентной психиатрической практике. *Медицинский алфавит.* 2025; (2): 52–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-2-52-55>

For citation: Kozlovskii V.L., Zbrodina A.S. Valproic acid: historical background and prospects for use in urgent psychiatric practice. *Medical alphabet.* 2025; (2): 52–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-2-52-55>