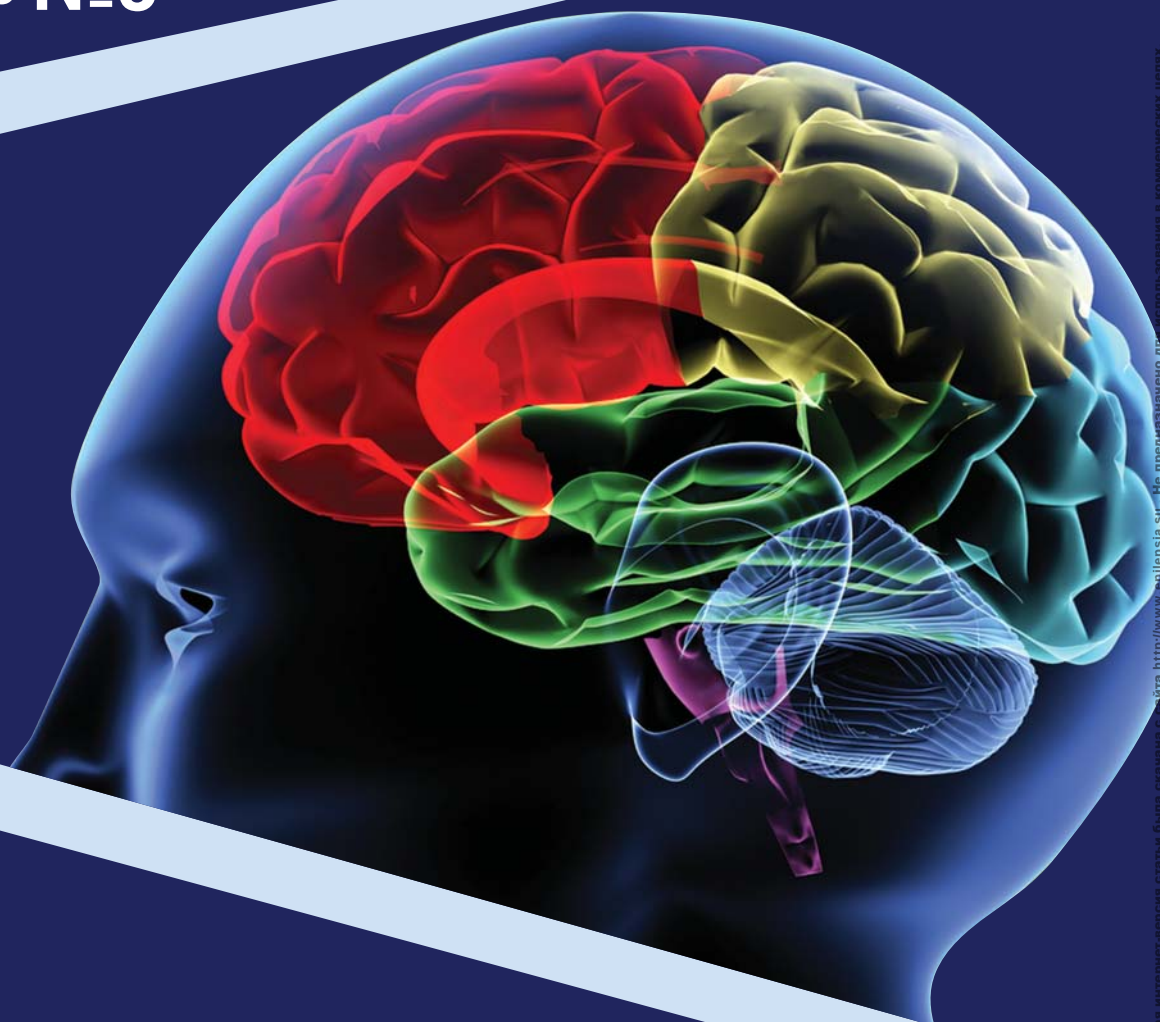


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2013 Том 5 №3



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ

Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Штейнберг Л.Л.,
Тищенко И.Ф., Соколов А.В.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Резюме: в статье представлены результаты терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) антиконвульсантов (вальпроатов и карбамазепина) в реальной практике. Объектом исследования явились данные ТЛМ 614 пациентов с эпилепсией, из которых 295 получали препараты вальпроевой кислоты и 319 – препараты карбамазепина. Частота достижения терапевтического диапазона на фоне применения вальпроатов составила 66,4% при средней суточной дозе 1325,1 мг. Применение препаратов пролонгированного действия (Депакина Хроно и Конвулекс ретард) сопровождалось более высокой частотой достижения терапевтического диапазона концентраций, чем препаратов с немедленным высвобождением. Частота субтерапевтических концентраций составила 16,3%; сверхтерапевтических концентраций – 1%. Использование вальпроатов в дозах менее 500 мг/сут. не обеспечивало терапевтического диапазона концентраций вальпроевой кислоты ни у одного больного; дозировки 1001-1500 мг/сут. способствовали достижению терапевтического диапазона концентраций у 75% пациентов; при использовании доз вальпроатов более 2000 мг/сут. проведение ТЛМ является необходимым для контроля безопасности фармакотерапии ввиду риска передозировки. Частота достижения терапевтического диапазона концентраций в группе карбамазепина составила 78,6% при средней суточной дозе 922,2 мг. Применение препаратов пролонгированного действия (Тегретола CR и Финлепсина ретард) сопровождалось более высокой частотой достижения терапевтического диапазона концентраций, чем

препаратов с немедленным высвобождением. Частота субтерапевтических концентраций составила 6,3% и сверхтерапевтических концентраций – 1,25%. При использовании начальных дозировок (до 600 мг/сут.) достижение терапевтических концентраций отмечалось у 64,3%, при использовании более высоких дозировок (600 мг/сут. и более) их доля возрастала до 87%. В дозах более 600 и более 1200 мг/сут. увеличивалась и частота передозировок (1,3% и 4,1%, соответственно), особенно по уровню Стах (8,8 и 18,4% соответственно).

Ключевые слова: терапевтический лекарственный мониторинг, антиконвульсанты, вальпроаты, карбамазепин, эпилепсия.

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ), или определение концентрации лекарственного препарата в плазме крови служит для повышения клинической эффективности терапии и предупреждения токсичности. ТЛМ в настоящее время является реальным инструментом для персонализированной фармакотерапии. Для проведения ТЛМ в клинической практике учитываются специальные условия: широкая межиндивидуальная вариабельность фармакокинетики лекарственного препарата, тесная корреляция между концентрацией и токсическими эффектами или узкая терапевтическая широта лекарственного препарата, а также наличие доступного и валидированного метода определения концентрации. Эти условия имеют тесное приложение к использованию антиконвульсантов. Более 30 лет ТЛМ применяется для контроля эффективности и безопасности антиконвульсантов: перво-

Уровень рекомендаций		Обоснование и доказательства
Строго рекомендуется	1	Показаны преимущества ТЛМ в контролируемых КИ: значимость сверхтерапевтических концентраций в развитии токсичности и НЛР; субтерапевтические концентрации близки к плацебо
Рекомендуется	2	Подтвержден терапевтический диапазон концентраций в КИ при использовании эффективных доз хотя бы в одном исследовании с данными об интоксикации сверхтерапевтических концентраций. ТЛМ позволяет оптимизировать терапию: сверхтерапевтические концентрации повышают риск развития НЛР и снижают эффективность; субтерапевтические концентрации приводят к низкой эффективности терапии
Используется	3	Подтвержден терапевтический диапазон концентраций в ретроспективных фармакокинетических исследованиях, при описании отдельных случаев или клинических экспериментов. ТЛМ позволяет оптимизировать терапию при использовании в случаях низкой эффективности терапии.
Возможно используется	4	Подтвержден терапевтический диапазон концентраций в фармакокинетических исследованиях с низким уровнем валидности, или несостоятельными результатами. ТЛМ используется для контроля достижения терапевтического диапазона
Не рекомендуется	5	Для препаратов с особой фармакокинетикой/фармакодинамикой: необратимое действие на мишени, гибкое дозирование на основе клинических симптомов

Таблица 1. Уровни доказательности и рекомендаций для проведения ТЛМ в психиатрии (консенсус экспертов по ТЛМ, Германия, 2004).

начально руководства по применению ТЛМ были разработаны в отдельных странах [6,12], а в 2008 г. были приняты международные практические рекомендации Международной Противозепилептической Лигой [17]. В них уровень доказанности для ТЛМ антиконвульсантов был определен как 2 (см. табл. 1).

Два препарата являются наиболее широко используемыми и имеют доказанную эффективность в лечении различных клинических форм эпилепсии у взрослых и детей: карбамазепин и вальпроевая кислота. Оба препарата характеризуются узкой терапевтической широтой и высокой межиндивидуальной вариабельностью плазменной концентрации. Особенностью фармакокинетики карбамазепина является аутоиндукция метаболизма при длительном применении (преимущественно цитохромом P450), что может изменять его эффективность и требует проведения ТЛМ. Вальпроевая кислота имеет концентрационно-зависимую фармакокинетику, обусловленную степенью связывания с белками плазмы крови и клиренса. Так, вальпроевая кислота имеет высокую степень связывания с белками плазмы крови (87-95%) и характеризуется кинетикой насыщения после связывания с белками при достижении концентрации 100 мг/л; дальнейшее повышение дозировки вальпроата может приводить к резкому и непредсказуемому увеличению свободной фракции вальпроевой кислоты. Клиренс вальпроевой кислоты медленный (6-20 мл/ч/кг), осуществляется несколькими путями метаболизма в печени (50% – глюкуронизацией, 40% – β -оксидацией, 10% – цитохромом P450) и также зависит от дозы и концентрации; кроме того, вальпроевая кислота ингибирует метаболизм многих ферментов печени, включая аутоингибирование метаболизма [10,15,22]. Рекомендуется проводить мониторинг концентрации вальпроевой кислоты в первые 6 месяцев терапии.

Показаниями для проведения ТЛМ антиконвульсантов являются следующие [5,17]:

- подозрение на интоксикацию или нежелательные лекарственные реакции (НЛР);
- подозрение в некомплаентности пациентов;
- в начале лечения до достижения равновесной концентрации (первые 72-96 ч);
- во время достижения равновесной концентрации (после 5 T1/2);
- при длительном лечении:
- 1 раз в год для взрослых с хорошей эффективностью и комплаентностью при отсутствии модификации фармакотерапии (изменений дозового режима, замене на другие лекарственные формы или препараты-генерики, добавлении других препаратов);
- 1 раз в 6 мес. для детей с хорошей эффективностью и комплаентностью при отсутствии модификации фармакотерапии;
- 1 раз в 3 мес. при модификации фармакотерапии, подозрении на лекарственные взаимодействия и изменения фармакокинетики препаратов (при заболеваниях печени или ЖКТ, беременности и пр.);
- при недостаточной эффективности или изменениях эффективности на фоне применения адекватных терапевтических дозировок препаратов.

Представляет интерес исследование концентраций антиконвульсантов в реальной практике лечения пациентов с эпилепсией.

Материалы и методы

Данное исследование представляет собой наблюдательное ретроспективное исследование ТЛМ антиконвульсантов в условиях реальной практики.

Характеристики пациентов	Вальпроаты (n=295)	Карбамазепин (n=319)
Средний возраст (лет)	31,2±0,62 (от 18 до 70)	39,4±0,77 (от 18 до 80)
Мужчины/женщины	139/156	154/164
Препараты	Депакин Хроно (n=181) Депакин (n=8) Депакин энтерик (n=4) Депакин Хроносфера (n=2) Конвулекс (n=30) Конвулекс ретард (n=59) Вальпарин ХР (n=7) Энкорат хроно (n=2) Конвульсофин (n=2)	Карбамазепин (n=45) Тегретол (n=20) Тегретол CR (n=51) Финлепсин (n=46) Финлепсин ретард (n=157)
Диапазон суточных доз (мг)	300-3000	150-2000
Число пациентов с монотерапией	165	224
Число пациентов с комбинированной терапией:		
– 2 препарата	– 101	– 66
– 3 препарата	– 24	– 26
– 4 препарата	– 5	– 3

Таблица 2. Общая характеристика пациентов, получавших антиконвульсанты: Депакин, Депакин Хроно, Депакин энтерик, Депакин Хроносфера («Санофи-Синтелабо», Франция); Конвулекс, Конвулекс ретард («Gerot Pharmazeutika», Австрия); Вальпарин ХР («Torrent Pharma LTD», Индия); Энкорат хроно («Сан Фарма», Индия); Конвульсофин («Тева», Израиль); Тегретол, Тегретол CR («Новартис Фарма», Швейцария); Финлепсин, Финлепсин ретард («AWD Pharma», Германия); Карбамазепин (Россия).

Материалом исследования явились результаты ТЛМ у пациентов с эпилепсией, проведенные в лаборатории фармакокинетики на кафедре клинической фармакологии ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова за период с 2009 по 2012 г. Были отобраны результаты ТЛМ 614 пациентов, из которых 295 получали препараты вальпроевой кислоты и 319 получали препараты карбамазепина. Препараты вальпроевой кислоты были представлены 9 торговыми наименованиями, 85% из них относились к лекарственным формам с замедленным высвобождением. Но наиболее часто в клинической практике использовался Депакин Хроно (61%). Из препаратов карбамазепина применялись 5 торговых наименований, 65% были представлены лекарственными формами с замедленным высвобождением; в половине случаев применялся Финлепсин ретард. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Концентрация вальпроевой кислоты и карбамазепина определялась с помощью ВЭЖХ [1]. Исследовались 2 пробы крови при равновесном состоянии (steady state): перед приемом очередной разовой до-

зы препарата (C_{min}) и через 2-2,5 ч после приема очередной дозы (C_{max}). Терапевтический диапазон концентраций вальпроевой кислоты считали 50-150 мг/л [8]; концентрация выше 175 мг/л является нейротоксичной [22]. Терапевтический диапазон концентраций карбамазепина считали в пределах 4-12 мг/л для всех пациентов; при детальном индивидуальном анализе учитывали диапазон при монотерапии карбамазепином – 8-12 мг/л, при комбинированной терапии – 4-8 мг/л [1]; концентрация выше 15 мг/л является токсичной. Рассчитывали отношение C_{max}/C_{min} для оценки степени флюктуации концентрации.

Результаты ТЛМ вальпроевой кислоты

Анализ концентраций вальпроевой кислоты во всей группе пациентов показал достижение средних значений C_{min} и C_{max} в терапевтическом диапазоне у 66,4% при средней суточной дозе 1201,4 мг. Частота достижения терапевтического диапазона по уровню C_{max} была высокой и составила 82,7% (см. табл. 3). Среди пациентов, достигших терапевтического диапазона, частота монотерапии составила 55,6%,

Группа	Средняя суточная доза (мг)	Диапазон суточных доз (мг)	C_{min} (мг/л)	C_{max} (мг/л)	Соотношение C_{max}/C_{min}
Все пациенты	1201,4±25,3	300-3000	61,6±1,4	76,3±1,7	1,20±0,03
Пациенты, достигшие терапевтической концентрации (n=196)	1325,1±29,6	600-3000	73,7±1,2	89,1±1,6	1,22±0,01
Пациенты, не достигшие терапевтической концентрации (n=48)	819,8±49,5	300-1500	28,2±1,5	35,0±1,6	1,44±0,15
Пациенты с передозировкой концентраций (n=3)	1800±300	1500-2400	109,6±15,1	164,2±2,4	1,55±0,21

Таблица 3. Сравнение дозировок и концентраций у пациентов, получавших вальпроаты.

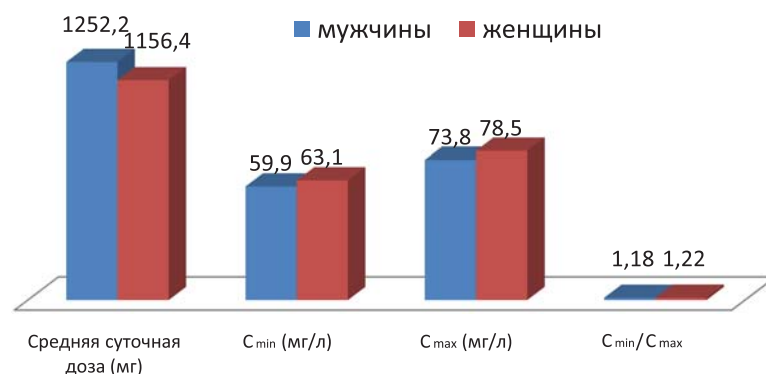


Рисунок 1. Сравнение доз и концентраций вальпроатов у мужчин и женщин.

в 44,4% пациенты получали комбинированную терапию. Показатели C_{min} и C_{max} вальпроевой кислоты не зависели от количества принимаемых антиконвульсантов и были сопоставимыми как при монотерапии вальпроатами, так и при комбинации от 2 до 4 других препаратов, что свидетельствует о стабильности фармакокинетики препаратов вальпроевой кислоты и отсутствии фармакокинетических лекарственных взаимодействий с другими антиконвульсантами. Диапазон доз, обеспечивавших терапевтические концентрации, составил 600-3000 мг, но дозы 600-750 мг были только у 9 (4,5%) человек, а дозы выше 2000 мг, которые превышают терапевтические, – у 20

(10%) человек. У двух женщин использовалась суточная доза 3000 мг, у одной – в комбинации еще с тремя антиконвульсантами.

Интересно, что у женщин средние значения C_{min} и C_{max} были более высокими, чем у мужчин при достоверно меньшей суточной дозе (см. рис. 1). Частота достижения терапевтического диапазона по уровню C_{min} и C_{max} у женщин была более высокой, чем у мужчин и составила 69% (против 63,3%).

Частота достижения терапевтического диапазона концентраций вальпроевой кислоты зависела от препаратов и лекарственных форм (см. табл. 4, рис. 2). Так, применение Депакина хроно и Конвулекса ре-

Группа	Средняя суточная доза (мг)	C_{min} (мг/л)	C_{max} (мг/л)	Соотношение C_{max}/C_{min}
Все пациенты (n=295)	1201,4±25,3	61,6±1,4	76,3±1,7	1,20±0,03
Пациенты, получавшие Депакин Хроно (n=181)	1240,6±32,8	61,3±1,8	75,9±2,1	1,31±0,04
Пациенты, получавшие Депакин (n=8)	1125±88,1	48,8±5,4*	70,8±8,5	1,32±0,08
Пациенты, получавшие Конвулекс (n=30)	1250±86,5	56,4±4,6	68,7±5,2	1,26±0,04
Пациенты, получавшие Конвулекс ретард (n=59)	1131,4±56,0	64,4±3,0	79,5±3,9	1,24±0,16

Таблица 4. Сравнение дозировок и концентраций у пациентов, получавших разные препараты вальпроатов.

Примечание. * $p < 0,05$ при сравнении значений Депакина и Депакина Хроно.

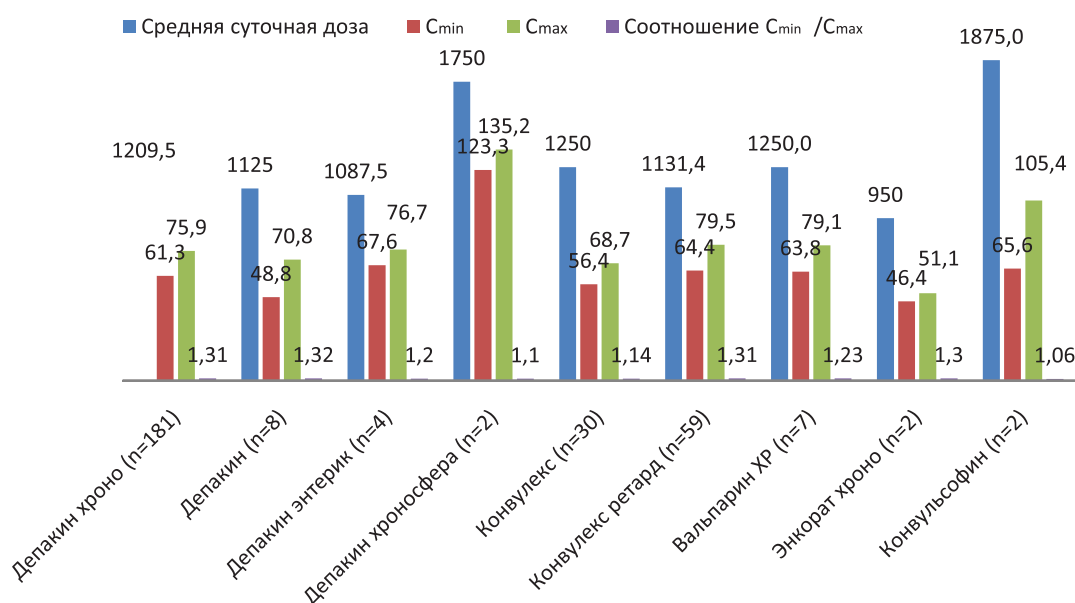


Рисунок 2. Сравнение суточных доз и концентраций при использовании разных препаратов вальпроатов.

Группа	Средняя суточная доза (мг)	$C_{\min}$ (мг/л)	$C_{\max}$ (мг/л)	Соотношение $C_{\max}/C_{\min}$	Доля пациентов, достигших терапевтической концентрации
Все пациенты (n=196)	1325,1±29,6	73,7±1,2	89,1±1,6	1,22±0,17	66,4%
Пациенты, получавшие Депакин Хроно (n=119)	1335,1±37,1	73,2±1,5	87,4±1,9	1,20±0,014	65,7%
Пациенты, получавшие Депакин (n=4)	1225±160,1	60,9±1,6	85,0±8,3	1,4±0,15	50%
Пациенты, получавшие Конвулекс (n=19)	1423,7±96,3	71,4±3,9	85,2±4,4	1,20±0,044	63,3%
Пациенты, получавшие Конвулекс ретард (n=42)	1232,1±64,0	75,7±2,5	93,8±3,4	1,24±0,027	71,2%

Таблица 5. Сравнение дозировок и концентраций у пациентов, достигших терапевтического диапазона на фоне разных препаратов вальпроатов.

тард, обеспечивающих замедленное высвобождение вещества, сопровождалось более высокой частотой достижения терапевтического диапазона концентраций – 65,7 и 71,2% соответственно. Причем Конвулекс ретард имел меньшее значение средней суточной дозы и более высокие показатели $C_{\max}$ в сравнении с другими препаратами как в общей группе пациентов, так и у пациентов, достигших терапевтического диапазона (см. табл. 5).

Анализ случаев недостижения терапевтического диапазона концентраций показал, что у 96 пациентов $C_{\min}$ составила 35,3±1,1 мг/л и у 48 из них уровень $C_{\max}$ оставался 35±1,6 мг/л, что меньше нижней границы диапазона (16,3%). Средняя суточная доза вальпроатов, не обеспечившая терапевтического диапазона, составила 819,8 мг и не зависела от препарата или лекарственной формы и кратности приема. В то же время у 21 (43%) из 48 пациентов с субтерапевтическими концентрациями вальпроевой кислоты суточная доза препаратов была в пределах средней терапевтической (более 1000 мг/сут.). Необходимо отметить, что у трех пациентов (все женщины) на фоне приема вальпроатов в дозах 500, 1000 и 1500 мг/сут. в монотерапии уровень концентраций $C_{\max}$ и $C_{\min}$ оставался крайне низким – менее 11 мг/л, что может свидетельствовать о фармакогенетических нарушениях метаболизма вальпроевой кислоты (особенно UGT1A) [4,10,19]. Среди пациентов с субтерапевтической концентрацией вальпроевой кислоты частота комбинированной терапии составила 39,6%, что существенно меньше, чем в группе достигших терапевтического диапазона, и не может объяснять низкие

концентрации фармакокинетическими взаимодействиями с другими антиконвульсантами.

Случаи передозировки вальпроатов отмечены у 3 (1%) пациентов на фоне приема Депакина Хроно в дозах 1500 и 2400 мг/сут. ($C_{\max}$ достигала 160, 164 и 168,6 мг/л). Однако токсическая концентрация для ЦНС (выше 175 мг/л) не была достигнута ни в одном случае. Интересно, что все эти пациенты были женщинами среднего возраста. Важно отметить, что диапазоны дозировок у пациентов с сверхтерапевтическими и терапевтическими концентрациями полностью совпали, а диапазоны дозировок у пациентов со сверхтерапевтическими и субтерапевтическими концентрациями не совпали совсем.

Результаты ТЛМ были дополнительно проанализированы с учетом средних терапевтических дозировок вальпроатов, применяемых в клинической практике. Обычно начальные дозы препаратов не превышают 1000 мг/сут. (из расчета 10-15 мг/кг для взрослых), в дальнейшем дозы титруются по клинической эффективности и в среднем составляют 1000-2000 мг/сут. (из расчета 20-30 мг/кг). Соответственно достижение терапевтического диапазона концентраций вальпроевой кислоты при использовании начальных дозировок отмечалось только у 8% пациентов, а в диапазоне средних терапевтических доз их доля возрастала до 58%. Более детальная характеристика результатов ТЛМ в разных диапазонах дозировок вальпроатов представлена в таблице 6. Из данных таблицы видно, что при использовании доз менее 500 мг/сут., которые применялись у 6% пациентов, не обеспечивался терапевтический диапазон концентраций

Диапазон суточных доз вальпроатов	Средняя суточная доза (мг/сут.)	$C_{\min}$ (мг/л)	$C_{\max}$ (мг/л)	Частота достижения терапевтической концентрации	Частота передозировки концентрации
Менее 500 мг (n=18)	452,8	27,2±2,5	35,1±3,0	0%	-
501-1000 мг (n=124)	915,7	55,8±1,8	69,7±2,3	60%	-
1001-1500 мг (n=115)	1372,0	65,8±2,1	81,8±2,6	75%	1,7%
1501-2000 мг (n=31)	1835,5	81,5±3,5	96,8±4,0	97%	-
2001 и более (n=7)	2578,6	95,7±11,5	117,2±9,8	86%	4%

Таблица 6. Анализ концентраций вальпроевой кислоты в разных диапазонах суточных дозировок.

вальпроевой кислоты ни у одного больного. В этих случаях проведение ТЛМ совершенно неоправданно, так как наблюдаются низкие концентрации вальпроевой кислоты, даже на фоне комбинированной терапии с другими антиконвульсантами (она применялась у половины этих пациентов). Применение вальпроатов в диапазоне доз 501-2000 мг/сут. показало наилучший результат терапевтических концентраций у подавляющего большинства пациентов. Причем, даже при использовании доз 501-1000 мг/сут., которые применялись у 42% пациентов, частота достижения терапевтического диапазона концентраций вальпроевой кислоты составила 60%. Применение доз 1001-1500 мг/сут. обеспечивало достижение терапевтического диапазона концентраций у 75% пациентов. В то же время, в этой группе у двух женщин (31 и 38 лет) имела место передозировка: на фоне приема Депакина Хроно в дозе 1500 мг/сут. в комбинации с другими антиконвульсантами (клоназепамом, топамаксом, ламолепом) C_{max} достигла 168,5 и 164 мг/л. Эти случаи могут объясняться фармакокинетическими взаимодействиями с другими препаратами, которые являются субстратами для тех же метаболизирующих ферментов печени, что и вальпроевая кислота, и изменяют их активность (ламотрижин – UGT, топирамат – β -оксидация и CYP2C19) [5]. Кроме того, возможны и фармакогенетические нарушения активности печеночных ферментов, участвующих в метаболизме вальпроевой кислоты, как причина развития передозировки даже на фоне средних терапевтических доз препаратов [4,10].

Самая высокая частота достижения терапевтического диапазона концентраций отмечалась в дозах 1501-2000 мг/сут. и составила 97%. В этой группе только у одного пациента при использовании Депакина Хроно в дозе 1650 мг/сут. в комбинации с ламикталом C_{min} оказалась ниже границы терапевтического диапазона (составила 35 мг/л), хотя C_{max} достигла 59,7 мг/л. Более высокие дозы вальпроатов (более 2000 мг/сут.) хотя и создают терапевтические концентрации вальпроевой кислоты (они были у всех пациентов данной группы), но повышают риск передозировки – у одной женщины 29 лет при использовании суточной дозы Депакина хроно 2400 мг в монотерапии C_{max} превысила границу терапевтического диапазона (составила 160 мг/л). В клинических слу-

чаях, когда необходимо применение доз вальпроатов более 2000 мг, требуется проведение ТЛМ для контроля безопасности терапии.

Таким образом, проведенный анализ данных ТЛМ вальпроатов в рутинной клинической практике показал значимость этого метода для оптимизации фармакотерапии взрослых пациентов с эпилепсией. Выявлены случаи неоправданного назначения ТЛМ при использовании невысоких доз препаратов (до 500 мг/сут.). Показан средний терапевтический диапазон дозировок в реальной практике, обеспечивающий терапевтический уровень концентраций вальпроевой кислоты, который не отличался для разных препаратов и лекарственных форм вальпроатов. Вместе с тем выявлены редкие случаи парадоксально низких значений концентраций даже при использовании средних суточных дозировок и редкие случаи передозировки даже при приеме невысоких дозировок вальпроатов (интересно, что все эти случаи относились к женщинам), что оправдывает проведение ТЛМ на фоне фармакотерапии в терапевтических дозах 500-1500 мг/сут. При использовании доз вальпроатов более 2000 мг/сут. проведение ТЛМ является необходимым для контроля безопасности фармакотерапии ввиду риска передозировки.

Результаты ТЛМ карбамазепина

Анализ концентраций карбамазепина во всей группе пациентов показал достижение средних значений C_{min} и C_{max} в терапевтическом диапазоне при средней суточной дозе 881,5 мг. Частота достижения терапевтического диапазона концентраций в отличие от группы вальпроатов оказалась более высокой и составила 78,6% (см. табл. 7), причем по показателю C_{max} достигли терапевтического значения еще большее число пациентов – 86,5%. Для достижения терапевтического диапазона концентраций пациентам требовались более высокие суточные дозы препаратов карбамазепина – 922,2 мг. Диапазон дозировок у пациентов с терапевтическими концентрациями был очень широким и составил 200-2000 мг/сут.; у 24 человек (9,5%) суточная доза была менее 400 мг, причем у двух пациентов она составила 200 мг и у двух пациентов – 300 мг.

Важно отметить, что препараты карбамазепина короткого действия применялись в достоверно мень-

Группа	Средняя суточная доза (мг)	Диапазон суточных доз (мг)	C_{min} (мг/л)	C_{max} (мг/л)	Соотношение C_{max}/C_{min}
Все пациенты (n=319)	881,5±21,8	150-2000	6,7±0,1	7,9±0,15	1,21±0,013
Пациенты, достигшие терапевтической концентрации (n=252)	922,2±23,0	200-2000	6,9±0,1	8,1±0,1	1,18±0,01
Пациенты, не достигшие терапевтической концентрации (n=20)	517,5±85,0	150-2000	2,4±0,2	3,0±0,2	1,29±0,10
Пациенты с передозировкой концентрации (n=4)	1250,0 ±170,8	800-1600	13,5±0,2	15,1±0,7	1,11±0,047

Таблица 7. Сравнение дозировок и концентраций у пациентов, получавших карбамазепин.

Группа	Средняя суточная доза (мг)	$C_{\min}$ (мг/л)	$C_{\max}$ (мг/л)	Соотношение $C_{\max}/C_{\min}$	Доля пациентов, достигших терапев- тической концентрации
Все пациенты (n=252)	922,2±23,0	6,9±0,1	8,1±0,1	1,18±0,01	79%
Пациенты, получавшие Карбама- зепин (n=26)	644,2±59,8	6,0±0,3	6,5±0,4	1,26±0,04	57,8%
Пациенты, получавшие Тегретол (n=20)	877,5±60,3	6,9±0,4	8,3±0,4	1,23±0,05	100%
Пациенты, получавшие Тегретол CR (n=45)	1124,4±59,9	7,8±0,3	8,8±0,3	1,18±0,02	88,2%
Пациенты, получавшие Финлеп- син (n=33)	701,5±47,8	6,9±0,3	7,7±0,3	1,18±0,04	71,7%
Пациенты, получавшие Финлеп- син ретард (n=128)	971,5±29,7	7,3±0,2	7,8±0,2	1,15±0,01	81,5%

Таблица 8. Сравнение дозировок и концентраций у пациентов, достигших терапевтического диапазона на фоне разных препаратов карбамазепина.

ших дозировках (почти в 1,5 раза), чем лекарственные формы пролонгированного действия (Тегретол CR, Финлепсин ретард), соответственно и средний уровень концентраций $C_{\min}$ и $C_{\max}$ был достоверно меньший (см. рис. 3). В результате частота достижения терапевтического диапазона также была на 50% больше для препаратов пролонгированного действия: 88,2 и 81,5% для Тегретола CR и Финлепсина ретард против 57,8 и 71,7% для Карбамазепина и Финлепсина (см. табл. 8).

Среди пациентов, достигших терапевтического диапазона концентраций карбамазепина, частота монотерапии составила 67,7%. Средние суточные дозы и показатели $C_{\min}$ и $C_{\max}$ карбамазепина на фоне применения комбинированной терапии были существенно выше, чем при монотерапии (см. табл. 9).

Доля пациентов, не достигших терапевтического диапазона концентраций по уровню $C_{\min}$ и $C_{\max}$ в группе получавших препараты карбамазепина, составила 20 (6,3%) человек, причем субтерапевтичес-

Группа	Средняя суточная доза (мг)	$C_{\min}$ (мг/л)	$C_{\max}$ (мг/л)	Соотношение $C_{\max}/C_{\min}$
Пациенты, получавшие монотерапию (n=224)	797,3±26,4	6,1±0,26	7,3±0,2	1,22±0,02
Пациенты, получавшие комбинированную тера- пию (n=95)	1080,0±30,3	8,0±0,2	9,4±0,2	1,18±0,02
Пациенты, достигшие терапевтической концент- рации при монотерапии (n=170)	843,5±28,7	6,5±0,1	7,6±0,1	1,18±0,01
Пациенты, достигшие терапевтической концент- рации при комбинированной терапии (n=82)	1085,4±31,3	7,8±0,2	9,1±0,2	1,18±0,02

Таблица 9. Сравнение дозировок и концентраций у пациентов, получавших монотерапию карбамазепином или в комбинации с другими антиконвульсантами.

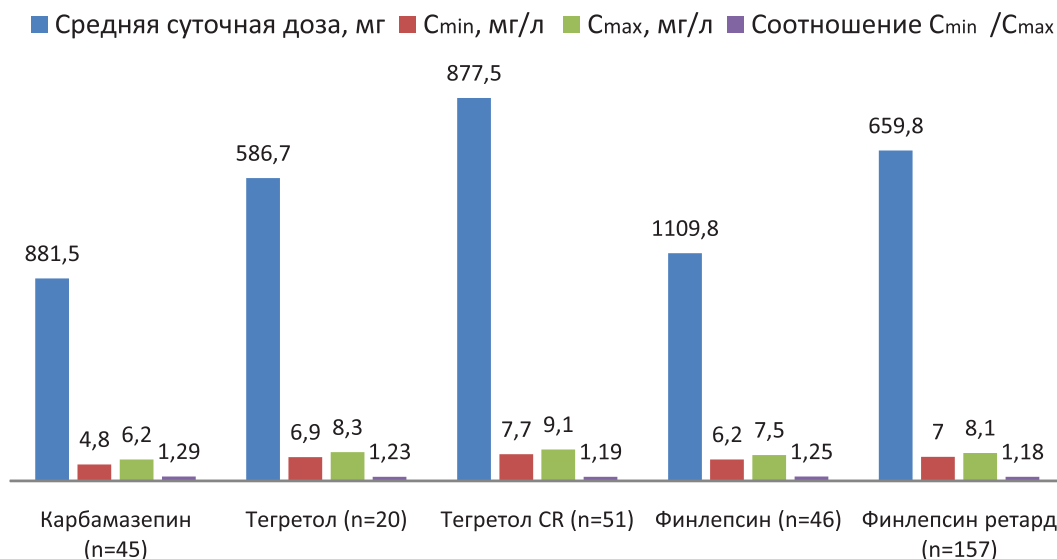


Рисунок 3. Сравнение суточных доз и концентраций при использовании разных препаратов карбамазепина.

кая концентрация $C_{\min}$ имела место у 44 (13,8%) пациентов. У подавляющего большинства (88,6%) пациентов с субтерапевтическими концентрациями карбамазепина суточные дозы были в диапазоне 150-600 мг/сут., которые относятся к начальным и только в одном случае – 2000 мг/сут. (см. ниже). Вместе с тем необходимо отметить, что диапазоны дозирования у пациентов с субтерапевтическими и терапевтическими концентрациями карбамазепина тесно пересекаются, что делает непрогнозируемыми концентрации и создает проблемы при индивидуальном подборе доз. В этой группе пациентов подавляющее большинство получали монотерапию (только 3 человека комбинацию двух препаратов), причем преимущественно препаратами короткого действия – 15,6 и 13% на фоне приема Карбамазепина и Финлепсина соответственно; в то же время на фоне приема Тегретола все пациенты достигали терапевтического диапазона. У пациентов, принимавших Финлепсин ретард, недостижение терапевтического диапазона по уровню $C_{\min}$ отмечалось у 15 человек (9,5%) (средняя концентрация 2,9 мг/л), при этом уровень $C_{\max}$ у половины из них достигал терапевтического диапазона. В этой группе пациенты принимали Финлепсин ретард в диапазоне доз 150-2000 мг/сут. (средняя доза 576,7 мг/сут.), но подавляющее большинство принимали 400-600 мг. Среди пациентов, принимавших Тегретол CR, недостижение терапевтического диапазона наблюдалось только по уровню $C_{\min}$ у 2 (3,9%) мужчин в дозе 400 мг/сут. ($C_{\min}$ 3,4 и 3,8 мг/л), при этом уровень $C_{\max}$ у всех пациентов группы достигал терапевтического диапазона (средняя концентрация 9,1 мг/л).

В группе пациентов с субтерапевтическими концентрациями карбамазепина соотношение $C_{\max}/C_{\min}$ было несколько большим в сравнении с группой пациентов, достигших терапевтического диапазона (1,29 против 1,18 соответственно), что свидетельствует о нестабильности плазменной концентрации.

При анализе индивидуальных показателей пациентов с субтерапевтическими концентрациями выявлено четыре особых случая: у женщины 38 лет на фоне приема Карбамазепина в дозе 600 мг/сут. вовсе не отмечено накопление препарата в крови ($C_{\min}$ и $C_{\max}$ оказались равны 0); у женщины 37 лет отмечены субтерапевтические концентрации, несмотря на высокую дозу Финлепсина ретард – 2000 мг/сут. ($C_{\min}$ 3,0 мг/л и $C_{\max}$ 3,9 мг/л); двое мужчин 42 и 21 лет на фоне приема Финлепсина ретард – 400 мг/сут. имели крайне низкие концентрации карбамазепина

($C_{\min}$ 0,7 и 1,1 мг/л, $C_{\max}$ 1,6 и 1,5 мг/л, соответственно). Все случаи отличаются парадоксально низкими концентрациями карбамазепина и связаны с дозой препарата, что может объясняться фармакогенетическими нарушениями метаболизма (преимущественно CYP3A4 и CYP3A5) [14].

В одном фармакогенетическом исследовании, проведенном в Китае у 84 пациентов с эпилепсией, было показано влияние полиморфизма CYP3A5 в метаболизме карбамазепина. Так, было выявлено, что 20,8% были носители CYP3A5*1 аллеля (генотипы AA или AG) и имели более низкие концентрации карбамазепина при использовании достоверно более высоких доз препарата, чем носители CYP3A5*3 аллеля (генотип GG) (512,5 против 441 мг/сут.) [11]. Аналогичные результаты роли генетического полиморфизма CYP3A5 для карбамазепина получены и другими авторами на других популяциях [16,21].

Число случаев передозировки терапевтического диапазона у пациентов, принимавших препараты карбамазепина, составило 4 (1,25%) женщины; диапазон дозирования – 800-1600 мг/сут. (средняя 1250 мг/сут.) при монотерапии. Вместе с тем, передозировка по уровню $C_{\max}$ имела место у 23 больных и составила 13,2 мг/л; только у двух пациентов концентрация превышала токсическую (более 15 мг/л). Диапазон доз во всех случаях передозировки составил 750-1600 мг/сут. (средняя доза 1193 мг/сут.), но у подавляющего большинства пациентов (82,6%) передозировка имела место при приеме суточных доз выше 1000 мг; у 10 пациентов применялась комбинация двух препаратов (клоназепам, кеппра, ламиктал, топамакс). Таким образом, диапазон дозирования у пациентов с передозировкой полностью укладывался в диапазон доз пациентов с терапевтическими концентрациями карбамазепина, что делает дозы непредсказуемыми для развития токсичности.

Результаты ТЛМ были дополнительно проанализированы с учетом средних терапевтических дозирования карбамазепина, применяемых в клинической практике. Обычно начальные дозы препаратов составляют до 600 мг/сут., которые в дальнейшем титруются по клинической эффективности и в среднем составляют 1000-2000 мг/сут. Соответственно, достижение терапевтического диапазона концентраций карбамазепина при использовании начальных дозирования (до 600 мг/сут.) отмечалось у 64,3% пациентов, а при использовании более высоких дозирования (600 мг/сут. и более) их доля возрастала до 87%. Более детальный анализ результатов ТЛМ в разных

Диапазон суточных доз карбамазепина	Средняя суточная доза (мг/сут.)	$C_{\min}$ (мг/л)	$C_{\max}$ (мг/л)	Частота достижения терапевтической концентрации	Частота передозировки концентрации
Менее 600 мг (n=112)	485,3	4,9±0,18	5,96±0,19	64,3%	-
601-1200 мг (n=158)	955,4	7,4±1,16	8,6±0,18	89,2%	1,3%
1201 и более (n=49)	1549	8,6±0,3	10,0±0,35	79,6%	4,1%

Таблица 10. Анализ концентраций карбамазепина в разных диапазонах суточных дозирования.

Группа	Средняя суточная доза (мг/сут.)	$C_{\min}$ (мг/л)	$C_{\max}$ (мг/л)	Частота достижения терапевтической концентрации	Частота передозировки концентрации
Дети, получавшие вальпроаты (n=33)	1047,1	85,7±4,9	105,2±6,2	70,6%	11,8% (4 чел)
Дети, получавшие карбамазепин (n=10)	825	6,6±0,3	8,2±0,35	80,0%	10,0% (1 чел)

Таблица 11. Анализ концентраций вальпроатов и карбамазепина у детей.

диапазонах дозировок карбамазепина представлен в таблице 10. Из данных таблицы видно, что наибольшая частота достижения терапевтических концентраций наблюдалась в диапазоне дозировок 601-1200 мг/сут., которые применялись у 50% пациентов. По мере наращивания доз карбамазепина увеличивалась частота передозировки: в дозах менее 600 мг/сут. передозировки не было отмечено, тогда как в дозах более 600 и более 1200 мг/сут. их частота составила уже 1,3 и 4,1% соответственно, причем частота передозировки по уровню $C_{\max}$ – 8,8 и 18,4% соответственно.

Таким образом, результаты проведенного ТЛМ карбамазепина в реальной практике показали, что индивидуальное дозирование препаратов карбамазепина трудно предсказуемо по достижению терапевтического диапазона концентраций. Несмотря на более высокую частоту достижения терапевтических концентраций в сравнении с использованием вальпроатов, диапазоны дозировок карбамазепина, обеспечивающие терапевтические, субтерапевтические и сверхтерапевтические концентрации, практически совпадают и имеют слишком широкий диапазон (200-2000). Поэтому число случаев недостижения терапевтических концентраций было в 2,5 раза меньшим, а число случаев передозировки – в 10 раз большим в сравнении с применением вальпроатов. Кроме того, для карбамазепина оказалось существенным применение в комбинации с другими антиконвульсантами, с которыми наблюдаются фармакокинетические взаимодействия.

Результаты ТЛМ у детей

ТЛМ проводился также у детей с эпилепсией. Для анализа результатов были отобраны данные ТЛМ 43 детей среднего возраста 11,8 лет (диапазон от 6 мес. до 17 лет), из них – 23 мальчика и 20 девочек. Препараты вальпроовой кислоты получали 33 человека, препараты карбамазепина – 10 человек. Результаты ТЛМ у детей представлены в таблице 11.

В группе детей, получавших препараты вальпроовой кислоты, средняя суточная доза не отличалась от группы взрослых, большинство детей принимали Депакин Хроно (58%). Не было достоверных отличий по частоте достижения терапевтического диапазона концентраций по уровню $C_{\min}$ и $C_{\max}$ в сравнении с группой взрослых. Случаи передозировки отмечались только по показателю $C_{\max}$ (средняя концентрация 164,5 мг/л, диапазон – 154-173 мг/л) у че-

тырех детей в возрасте от 12 до 17 лет, принимавших Депакин Хроно в дозах 1000-2000 мг/сут. при монотерапии.

В группе детей, получавших препараты карбамазепина, средняя суточная доза не отличалась от группы взрослых, половина детей принимали Финлепсин ПД. Частота достижения терапевтического диапазона концентраций по уровню $C_{\min}$ и $C_{\max}$ у детей была сопоставима с группой взрослых и составила 80%. Передозировка отмечена у одного подростка 14 лет, получавшего тегретол в дозе 1650 мг/сут.: $C_{\min}$ и $C_{\max}$ соответствовали 12,2 и 15 мг/л.

Обсуждение результатов

Результаты данной работы отражают реальную практику применения антиконвульсантов у пациентов с эпилепсией и важны для практического применения ТЛМ. Известно, что в 20-25% не удается достичь клинической эффективности терапии у пациентов с эпилепсией; часто имеют место нежелательные реакции как со стороны нервной системы, так и другие токсические эффекты (например, гепатотоксичность) [9]. ТЛМ является важным инструментом персонализированного подхода к фармакотерапии антиконвульсантами в связи с наличием выраженной концентрационно-зависимой эффективностью и безопасностью/токсичностью. ТЛМ позволяет объективизировать терапевтический уровень концентраций препаратов, контролировать безопасность, а также выявлять более сложные случаи, связанные с рефрактерностью к терапии и проблемами фармакогенетического характера, требующими замены препаратов. Так, фармакогенетические нарушения антиконвульсантов в настоящее время активно изучаются, им отводится немалое значение в межиндивидуальной вариабельности фармакокинетики (особенно клиренса препаратов); поэтому толчком для них послужили данные популяционной фармакокинетики антиконвульсантов [19].

Несмотря на значимость ТЛМ антиконвульсантов, публикаций о результатах исследования концентраций этой группы лекарственных средств в реальной клинической практике очень мало. Основные фармакокинетические исследования относятся к 80-90-м годам XX века, результаты проводились с научной целью и позволили построить фармакокинетические популяционные модели, а также определить терапевтические диапазоны концентраций антиконвульсантов [6,17]. Вместе с тем в настоящее время имеет-

ся достаточно большой спектр препаратов и современных лекарственных форм вальпроевой кислоты и карбамазепина, созданных для оптимизации фармакотерапии пациентов с эпилепсией. Таким образом, представляется важным, насколько они в реальной практике улучшают результаты лечения и обеспечивают терапевтический диапазон концентраций.

Среди современных публикаций, относящихся к 2000-м годам, нам удалось найти несколько сообщений из азиатских стран. Так, по результатам исследования из Национальной лаборатории Непала (2008), посвященного оценке результатов ТЛМ антиконвульсантов у 417 пациентов (взрослых и детей) с эпилепсией в реальной практике, частота достижения терапевтического диапазона концентраций составила 79,3% при приеме карбамазепина и 62% при приеме вальпроатов (терапевтический диапазон 50-100 мг/л), что согласуется с результатами нашей работы [20]. Вместе с тем случаи передозировки с сверхтерапевтическими концентрациями наблюдались в группе карбамазепина у 4,9%, а в группе вальпроатов – значительно выше (18%), чем в нашей работе. Эти различия могут объясняться более узким диапазоном концентраций вальпроевой кислоты: в нашем исследовании применяли более высокую верхнюю границу концентраций вальпроевой кислоты (до 150 мг/л), в соответствии с отечественными популяционными исследованиями антиконвульсантов [3]. Кроме того, некоторые зарубежные исследователи также используют такой диапазон концентраций [8,13]. Если использовать диапазон 50-100 мг/л, то частота достижения терапевтических концентраций вальпроатов составит всего 49% при средней дозе 1274 мг/сут.; а частота передозировки возрастет до 17,6%, как и в вышеупомянутом исследовании. Кроме того, известно, что в азиатской популяции чаще

встречается генетический полиморфизм метаболизирующих ферментов печени (в частности, цитохрома P450), что могло быть причиной более высокой частоты передозировки вальпроатов.

В ряде других азиатских исследований ТЛМ антиконвульсантов в реальной практике получены близкие результаты по частоте достижения терапевтического диапазона концентраций: 74% для карбамазепина (Иран, 2007 г.) [7]; 73% для карбамазепина и 45% для вальпроатов (Саудовская Аравия, 2003 г.) [11]; 50% для карбамазепина и 40% для вальпроатов (Ирак, 2012 г.) [18]. Однако используемые средние дозы вальпроатов составляли не более 500 мг/сут., что почти в 2 раза меньше, чем в нашей практике.

В публикации украинских исследователей по ТЛМ антиконвульсантов в реальной практике (2008 г.) представлены результаты исследований 521 ребенка с эпилепсией, 90% которых получали вальпроаты и карбамазепин [2]. Основными показаниями для проведения ТЛМ были следующие: неэффективность терапии, полипрагмазия и токсические эффекты. Результаты показали, что в группе вальпроатов субтерапевтическая концентрация выявлена в 7,16%, а токсическая – в 4,3%; в группе карбамазепина – 7,9 и 6,35% соответственно. Эти данные согласуются с результатами нашей работы.

Заключение

Таким образом, проведение ТЛМ антиконвульсантов в реальной практике является актуальным методом контроля эффективности и безопасности лечения пациентов с эпилепсией. Повышение информированности специалистов о результатах ТЛМ в реальной практике имеет важное практическое значение для оптимизации фармакотерапии эпилепсии и способствует рациональному использованию ТЛМ.

Литература:

1. Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б., Бондарева И.Б., Соколов А.В., Тищенко И.Ф. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов. 2000; 203 с.
2. Евтушенко С.К., Иванова Н.Ю., Омеляненко А.А., Евтушенко И.С. Мониторинг уровня антиконвульсантов в крови как протокольная необходимость в контроле терапии больных эпилепсией. Международный неврологический журнал. 2008; 5 (21): 15-21.
3. Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. М.: Издательство РАМН, 2003, 208 с.
4. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Пилюгина М.С. Фармакогенетика антиэпилептических препаратов. Бюллетень сибирской медицины 2008; 4: 111-9.
5. Aldaz A., Ferriols R., Aumente D. et al. Pharmacokinetic Monitoring of Antiepileptic Drugs. Farm Hosp. 2011; 35: 326-39.
6. Baumann P., Hiemke C., Ulrich S. et al. AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. Pharmacopsychiatry. 2004; 37 (6): 243-65.
7. Babaei A., Eslamai M.H. Evaluation of therapeutic drug level monitoring of phenobarbital, phenytoin and carbamazepine in Iranian epileptic patients. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2007; 45 (2): 121-5.
8. Brunton L.L., Chabner B.A., Knollmann B.C., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Pharmacotherapy of the Epilepsies, Valproic Acid. The McGraw-Hill Companies. 2011; 12e: Chapter 21.
9. Duncan J.S., Sander J.W., Sisodiya S.M., Walker M.C. Adult epilepsy. Lancet 2006; 367: 1087-1100.
10. Ghodke-Puranik Y., Thorn C.F., Lamba J.K. et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. Pharmacogenetics and genomics 2013; 23 (4): 236-41.
11. Irshaid Y.M., Hamdi A.A., Al Homrany M. Evaluation of therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2003; 41 (3): 126-31.
12. Johannessen S.I., Landmark C.J. Value of therapeutic drug monitoring in epilepsy. Expert Rev. Neurother. 2008; 8 (6): 929-39.
13. Juvany R., Leiva E., Gasol M. et al. Safety of expanded therapeutic range of valproic acid. Eur. J. Hosp. Pharm. 2012; 19: 196-7.
14. Meng H., Ren J., Lv Y. et al. Association study of CYP3A5 genetic polymorphism with serum concentrations of carbamazepine in Chinese epilepsy patients. Neurology Asia. 2011; 16 (1): 39-45.
15. Neels H.M., Sierens A.C., Naeyaerts K. et al. Therapeutic drug monitoring of old and newer antiepileptic drugs. Clin. Chem. Lab. Med. 2004; 42 (11): 1228-55.
16. 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; 34 (5): 569-74.
17. Patsalos P.N., Berry D.J., Bourgeois B.F. et al. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring:

- a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008; 49 (7): 1239-76.
18. Radeef M.Y., Al-Shamma K., Hammash B.M. Therapeutic drug monitoring and evaluation of therapeutic effectiveness and adverse effects of antiepileptic drugs in Iraqi epileptic patients. *Glob. J. Med. Res.* 2012; 12 (8): 11-34.
 19. Saruwatari J., Ishitsu T., Nakagawa K. Update on the genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes in antiepileptic drug therapy. *Pharmaceuticals* 2010;3:2709-32.
 20. Shakya G., Malla S., Shakya K.N., Shrestha R. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs. *J. Nepal. Med. Assoc.* 2008; 47 (171): 94-7.
 21. Seo T., Nakada N., Ueda N. et al. Effect of CYP3A5*3 on carbamazepine pharmacokinetics in Japanese patients with epilepsy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 79 (5): 509-10.
 22. Warner A., Privitera M., David B. Standards of laboratory practice: antiepileptic drug monitoring. *Clinical Chemistry* 1998; 44 (5): 1085-95.

THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF ANTICONVULSANTS IN CLINICAL PRACTICES

Belousov Yu.B., Leonova M.V., Shteinberg L.L., Tischenkova I.F., Sokolov A.V.

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)

Abstract: this paper presents the results of therapeutic drug monitoring (TDM) of anticonvulsants (valproates and carbamazepines) in 614 patients with epilepsy in clinical practices. 295 patients were treated with different drugs of valproates and 314 patients were treated with different drugs of carbamazepine. The frequency of achievement the therapeutic concentrations on valproat treatment was 66,4%, the average daily dose was 1325,1 mg. The frequency of achievement the therapeutic concentrations on treatment with drug forms with prolong release (Depakin chrono, Convulex retard) was higher, than on drug forms with immediate release. The frequency of subtherapeutic concentrations on valproat treatment was 16,3% and overtherapeutic concentrations – 1%. In doses of valproates less then 500 mg there was no patients with therapeutic concentrations, in doses 1001-1500 mg/day the therapeutic concentrations have 75% patients, in doses higher than 2000 mg/day – there was a risk of overdose. The frequency of achievement the therapeutic concentrations on carbamazepine treatment was 78,6%, the average daily dose was 922,2 mg. The frequency of achievement the therapeutic concentrations on treatment with drug forms with prolong release (Tedretol CR, Finlepsin retard) was higher, than on drug forms with immediate release. The frequency of subtherapeutic concentrations on carbamazepine treatment was 6,3% and overtherapeutic concentrations – 1,25%. When used initial daily doses (less then 600 mg) 64,3% patients have therapeutic concentrations, when used highly doses (high than 600 mg) 87% patients have therapeutic concentrations. In daily doses of carbamazepine higher then 600 mg and 1200 mg the frequency of the overtherapeutic concentrations were 1,3% and 4,1% both by Cmin and Cmax, only by overtherapeutic Cmax – 8,8% and 18,4%.

Key words: therapeutic drug monitoring, anticonvulsants, valproates, carbamazepine, epilepsy.