

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН и Минздравсоцразвития России
Российская Противозпилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2010 Том 2 №3



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел: +74956495495; e-mail: info@irbis-1.ru
Copyright © 2010 Издательство ИРБИС

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ У ДЕТЕЙ

Айвазян С.О.

**ГУ Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития
черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы ДЗ г. Москвы**

В работе обсуждается целесообразность проведения терапевтического лекарственного мониторинга (фармакомониторинга) антиконвульсантов у детей, страдающих эпилепсией. Приводится описание методики, обсуждаются показания к проведению лекарственного мониторинга антиконвульсантов. Рассматриваются вопросы фармакокинетики противосудорожных препаратов с учетом особенностей детского организма, характер изменений ряда параметров в зависимости от возраста. Обсуждается проблема лекарственных взаимодействий, приводятся примеры взаимодействия различных антиконвульсантов.

Ключевые слова: терапевтический лекарственный мониторинг антиконвульсантов, фармакомониторинг противосудорожных препаратов, антиконвульсанты, эпилепсия у детей.

Целью лечения эпилепсии является предотвращение развития припадков путем длительного применения антиэпилептических препаратов (АЭП). Обеспечение стабильной, адекватной концентрации АЭП в плазме крови в процессе лечения – это, пожалуй, наиболее актуальная задача, выполнение которой способствует достижению продолжительной и устойчивой ремиссии. Назначение неадекватной дозы препарата, игнорирование характера взаимодействия антиконвульсантов в случае их комбинированного применения приводят к снижению или отсутствию эффекта от проводимой терапии, что, в свою очередь, вызывает ряд существенных проблем. Во-первых, это преждевременный отказ от потенциально эффективного препарата, который, при адекватном применении, мог быть полезен. Во-вторых, и это самая главная проблема, отсутствие эффекта от проводимой терапии при некорректном использовании антиконвульсантов, в конечном итоге, приводит к ошибочному выводу о фармакологической резистентности эпилепсии. Такой вариант «ложной» фармакорезистентности называется «относительной» фармакорезистентностью. Причинами «относительной» фармакорезистентности являются неудачный выбор противосудорожных препаратов и их

дозировок, нарушение режима приема, несоблюдение необходимой продолжительности лечения. По нашим данным, «относительная» фармакорезистентность наблюдается в более, чем в 50% случаев у первичных пациентов эпилептологического стационара, поступивших с направляющим диагнозом «Резистентная эпилепсия».

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) – это метод, позволяющий подобрать индивидуальную эффективную дозу антиконвульсанта, не вызывая при этом токсических эффектов. Метод основан на измерении концентрации лекарственного препарата в крови в различные промежутки времени после его введения в организм в целях определения соответствия ее терапевтическому диапазону и выработки рекомендаций по коррекции режима дозирования.

Концентрация АЭП в плазме крови – это количество препарата (в единицах измерения веса), растворенного в единице объема плазмы. Для указания на концентрацию антиконвульсанта также правомочен термин «уровень препарата в плазме». Применяются следующие единицы измерения концентрации антиконвульсантов в плазме крови:

- вес/объем – мкг/мл,
- микроль.

Концепция терапевтического диапазона

Терапевтический диапазон определен для многих АЭП (таб. 1). Необходимо помнить, что терапевтический диапазон разработан на основе популяционной статистической концепции, которая подразумевает, что в случае достижения определенной концентрации препарата в крови, соответствующей терапевтическому диапазону, лечение будет эффективным, а побочные эффекты минимальными. Однако контроль над судорогами часто достигается при концентрации ниже терапевтического коридора. С другой стороны, контроль над приступами у некоторых пациентов может быть успешным только при достижении концентраций выше терапевтического диапазона. Помимо этого, некоторые пациенты испытывают токсические эффекты при концентрациях, не выходящих за рамки терапевтического диапазона, тогда как у других токсические эффекты не наблюдаются при дозах,

CBZ	PB	PHT	PRM	VPA	ETS	CZP	LTG	LEV	OXC	TPM	VGB	CLB
4-12	10-40	10-20	4-13	50-100	40-100	0,02-0,08	1-15	6-20	13-28	2-25	1-36	0,06-0,85

Таблица 1. Терапевтический диапазон концентраций антиконвульсантов (мкг/мл). *CBZ – карбамазепин, PB – фенобарбитал, PHT – фенитоин, PRM – примидон, VPA – вальпроат, ETS – этосуксимид, CZP – клоназепам, LTG – ламотриджин, LEV – леветирацетам, OXC – окскарбазепин, TPM – топирамат, VGB – вигабатрин, CLB – клобазам.*

превышающих терапевтический диапазон. В этой связи, терапевтический диапазон должен рассматриваться как ориентир, а концентрация препарата в плазме оцениваться в контексте клинических симптомов и течения заболевания. Кроме того, имеются основания считать, что терапевтические уровни для детей, особенно в грудном возрасте, могут быть выше, чем для взрослых.

Режим забора проб крови

Очень важно, чтобы отбор проб проводился в период стабильно установившейся (равновесной) концентрации (таб. 1). Это происходит через 4-6 периодов полувыведения после начала лечения или изменения дозы. Если образцы крови отобраны до периода равновесной концентрации, то уровни антиконвульсанта в плазме будут занижены и увеличение дозы может привести к нежелательным токсическим эффектам.

Также обязательным является выбор времени забора крови в зависимости от дозы. В случае, когда задача касается эффективности или некомплаентности, идеальным временем забора крови для всех АЭП является непосредственно перед приемом следующей дозы препарата. Естественно при этом учитывать время последнего приема препарата. Если выясняются причины токсичности препарата, оптимальное время забора крови во время появления симптомов, или, в крайнем случае, в момент наступления предполагаемого пика концентрации. Стандартная методика предполагает 2-х кратный забор крови: 1-я проба – непосредственно перед приемом

препарата, 2-я проба – в момент наступления предполагаемого пика концентрации для определения минимального и максимального уровней в плазме (таб. 2) [1,3].

Актуальность проведения терапевтического лекарственного мониторинга АЭП в детском возрасте особенно велика, в связи с тем, что организм ребенка в процессе онтогенеза претерпевает значительные возраст-зависимые физиологические и биохимические изменения, влияющие на фармакокинетику и фармакодинамику антиконвульсантов. В дополнение к этому, многие дети не в состоянии сообщить о побочных эффектах в силу своего возраста. В этой связи, ТЛМ является ценным инструментом в оптимизации противосудорожного лечения у детей. Наиболее полезен ТЛМ для антиконвульсантов, которые имеют ограниченный терапевтический индекс (когда терапевтические дозы близки к токсическим). Фармакологические характеристики некоторых АЭП, например фенитоина, делают практически невозможным адекватный подбор режима дозирования без проведения мониторинга. Имеется недостаточная корреляция между дозами и уровнем концентрации в плазме карбамазепина. Для карбамазепина и вальпроевой кислоты интерпретация результатов ТЛМ осложнена в связи с наличием активных метаболитов, значительными суточными колебаниями концентрации в плазме и широкой вариабельностью концентрации у разных пациентов.

Рассмотрим некоторые особенности детского организма, применительно к основным фармакокинетическим параметрам АЭП (таб. 2). Наиболее

АЭП	Биодоступность (%)	Пик концентрации (ч.)	Связывание белками плазмы (%)	t1/2 (ч.)	Сроки установления стабильной концентрации (сут.)	Элиминация
CBZ	75-85	2-12	75	3-25	5 (20-30)	печень
PB	>90	1-6	45	40-130	20	печень/почки
PHT	>90	2-12	90	12-30	14-28	печень
PRM	>90	2-6	<25	4-15	20	печень/почки
VPA	90-100	1-8	70-93	5-18	2-3	печень
ETS	>90	1-4	<10	20-70	7-12	печень
CZP	>90	1-4	85	20-40	6-17	печень
LTG	>90	1-3	55	12-60	3-13	печень
LEV	90-100	0,6-1,3	0	5-8	2	почки
OXC	>90	1-5	40-60	8-10	2	печень/почки
TPM	>80	1-4	15	12-30	3-5	печень/почки
VGB	>80	0,5-2	0	4-8	2	почки
CLB	>90	1-4	85	10-50	10	печень

Таблица 2. Фармакокинетические параметры антиконвульсантов (A. Fisher, P. Patsalos, 2004; B. Bourgeois, 2006). *CBZ – карбамазепин, PB – фенобарбитал, PHT – фенитоин, PRM – примидон, VPA – вальпроат, ETS – этосуксимид, CZP – клоназепам, LTG – ламотриджин, LEV – леветирацетам, OXC – окскарбазепин, TPM – топирамат, VGB – вигабатрин, CLB – клобазам.*

специфичны в этом плане неонатальный период и грудной возраст. Необходимо также учитывать, что фармакокинетические параметры АЭП могут меняться в результате различных соматических заболеваний и ятрогенных манипуляций.

Абсорбция

Гастроинтестинальная абсорбция у новорожденных замедлена и непредсказуема, особенно это касается нерастворимых АЭП, таких, как карбамазепин и фенитоин, которые демонстрируют плохую биодоступность у новорожденных. pH среды желудка, нейтральная в течение первых 10-15 дней жизни, понижается до уровня взрослого примерно к 2-м годам жизни. К тому же, эвакуация желудочного содержимого замедлена и нестабильна на протяжении первых 6-8 мес. жизни.

Распределение

Связывание белками плазмы (СБП).

Многие АЭП связываются белками плазмы крови, в первую очередь альбумином. Фракция препарата, не связанная с белками плазмы, проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает антиконвульсивное действие. Поэтому изменение степени связывания препарата белками имеет важное клиническое значение. СБП таких АЭП, как фенитоин, фенобарбитал и вальпроевая кислота значительно снижено у новорожденных, в особенности, если ребенок незрелый. Это следствие циркуляции фетального альбумина (который обладает меньшей способностью связываться с АЭП), гипоальбуминемии, а также конкурентного действия эндогенного билирубина и свободных жирных кислот по отношению к антиконвульсантам. Указанные особенности вызывают увеличение объема свободной фракции препарата, но с другой стороны приводят к снижению общей его концентрации в плазме. Корректная интерпретация данных ТЛМ у новорожденных возможна в случае понимания этого феномена.

В большинстве клинических исследований соотношение между связанной и не связанной фракциями препаратов постоянно и измерение общей концентрации в крови бывает достаточным. Однако когда связывание белками плазмы изменяется в результате заболевания (например, печени или почек), по причине физиологических изменений (беременность, возраст) или ятрогенных манипуляций (например, хирургия), соотношение общей концентрации и свободной фракции препарата существенно меняется. СБП может также изменяться при политерапии препаратами, обладающими высокой степенью связывания белками. Например, фенитоин вытесняется из процесса связывания белками салицилатами и вальпроевой кислотой. При таких обстоятельствах измерение концентрации свободной фракции может быть более информативно.

Таким образом, проведение мониторинга

свободной фракции антиконвульсанта может быть целесообразно в периоде новорожденности, в случае ряда заболеваний печени и почек, хирургических вмешательствах, а также при назначении препаратов, обладающих высокой степенью связывания белками плазмы (>90%), таких, как фенитоин и, возможно, вальпроевая кислота и тиагабин.

Распределение в тканях и мозге.

В организме лекарственное вещество распределяется между кровью, межклеточной жидкостью и клетками тканей. Распределение зависит от относительного сродства молекул лекарственного вещества к биомакромолекулам крови и тканей. Необходимое условие реализации фармакологического действия лекарственного вещества – его проникновение в ткани-мишени; напротив, попадание лекарственного вещества в индифферентные ткани снижает действующую концентрацию и может привести к нежелательным побочным эффектам. Распределение лекарственных веществ в организме в большинстве случаев оказывается неравномерным и зависит от состояния биологических барьеров – стенки капилляров, клеточных мембран, плацентарного и гематоэнцефалического барьеров. Трудности преодоления последнего обусловлены его структурными особенностями: эндотелий капилляров мозга не имеет пор, в них отсутствует пиноцитоз, они покрыты глиальными элементами, выполняющими функцию дополнительной липидной мембраны (в ткань мозга легко проникают липофильные молекулы).

Печень и мозг составляют большую часть массы тела новорожденного, которое состоит из малого количества жира и значительной части воды., вследствие чего распределение препарата снижено у новорожденных и младенцев в сравнении со старшими детьми и взрослыми. Исследования на новорожденных животных свидетельствуют также, что наибольшая часть связанной белками фракции антиконвульсанта может проникать через гематоэнцефалический барьер, достигая мозга новорожденного, тем самым, усиливая нейротоксичность АЭП у новорожденных [1].

Объем распределения (Vd).

Объем распределения лекарственного вещества – гипотетический объем жидкостей организма, необходимый для равномерного распределения всего количества данного вещества в концентрации, равной его концентрации в плазме крови. Объем распределения зависит от физико-химических свойств препарата (молекулярная масса, уровень ионизации и полярности, растворимость в воде и жирах), которые влияют на его прохождение через мембраны, возраста, пола больного, общего количества жиров в организме. Например, у новорожденных и пожилых людей объем распределения снижен. Кроме того, объем распределения изменяется при некоторых патологических состояниях, особенно при заболеваниях печени, почек, сердечно-сосудистой системы и

т.д. Для некоторых водорастворимых лекарственных веществ величина объема распределения может принимать реальные значения, соответствующие объему крови, внеклеточной жидкости или всей водной части организма. Для жирорастворимых лекарственных средств эти оценки могут превышать на 1-2 порядка реальный объем организма благодаря избирательной кумуляции лекарственного вещества жировыми и другими тканями.

Концентрация в плазме, которая является результатом приема дозы препарата, обратно пропорциональна его объему распределения. Возраст-зависимые изменения Vd будут изменять требуемую дозу. Изменения Vd зависят от характеристик, описанных ранее (соотношение воды и жира в организме, связывание белками и тканями), а также физико-химических характеристик препарата. Так, Vd фенобарбитала и фенитоина выше у новорожденных, чем у старших детей и взрослых, тогда как Vd диазепама и лоразепама приблизительно такие же. Следовательно, новорожденные будут нуждаться в более высоких дозах (мг/кг) фенитоина и фенобарбитала для достижения аналогичных взрослым терапевтических концентраций.

Элиминация

Метаболическая элиминация.

Большинство давно применяемых АЭП выводятся из организма почти исключительно в результате печеночного метаболизма, осуществляемого микросомальными ферментами гепатоцитов. Среди «новых» АЭП исключением являются габапентин, леветирацетам и вигабатрин. Новые сведения об изоферментах, вовлекающих АЭП в метаболизм, полученные в течение последних лет, значительно улучшили понимание лекарственных взаимодействий (таб. 3) [2]. Имеется два основных семейства ферментов: цитохром P-450 (CYP) и уридин дифосфат глюкуронилтрансфераза (UGT). Система фермента P450 вовлечена в 1 фазу метаболизма большинства АЭП. Шесть основных изоферментов CYP (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4) осуществляют метаболизм большинства АЭП в печени. Фаза реакций 2 (конъюгация) обычно запускается семейством фермента уридин глюкуронил

трансферазы (UGTs), в котором идентифицировано 16 подтипов. UGT осуществляет глюкуронидацию и имеет два семейства изоферментов UGT1 и UGT2. Изоферменты UGT1A и UGT1A4 ответственны за глюкуронидацию ламотриджина, а семейство UGT2 – вальпроевой кислоты. У новорожденных, в особенности родившихся незрелыми, ферментативная активность в печени (CYP) недостаточна (около 50-70% от уровня взрослого), и, следовательно, АЭП, которые подвергаются метаболизму перед выведением из организма, элиминируются очень медленно. Однако те новорожденные, которые, возможно, трансплацентарно подвергались энзиминдуцирующему действию АЭП (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал или примидон), будут иметь более зрелую ферментативную активность в печени.

В течение постнатального развития активность печеночных ферментов быстро возрастает и обнаруживает пик к 6 месяцам жизни, в 2-6 раз превышающий уровень взрослого человека. Уровень активности печеночного метаболизма снижается постепенно к 6 годам, тем не менее, превышая показатели взрослого приблизительно в 2 раза. И только к моменту пубертата активность печеночных ферментов понижается до уровня взрослого. Поэтому дети, получающие терапию АЭП в этом возрасте, должны быть тщательно мониторированы во избежание токсических эффектов. Например, концентрация фенитоина может возрасти в пубертатном возрасте без каких-либо изменений дозировок и вызвать в результате токсическое действие. Метаболические процессы, которые включают глюкуронидацию, достигают относительной зрелости к 3-4 годам жизни, что имеет значение для тех АЭП, которые элиминируются подобным образом (например, ламотриджин и вальпроевая кислота).

Элиминация через почки.

Недавно применяемые (или «новые») АЭП выводятся из организма преимущественно путем почечной экскреции, а леветирацетам, габапентин и вигабатрин – исключительно через почки в неизменном виде. Этот факт необходимо учитывать в периоде новорожденности, когда почечная экскреция снижена, и АЭП, элиминирующиеся через почки, имеют, соответственно, больший период полураспада.

Фермент	АЭП, метаболизирующиеся ферментами печени	АЭП, индукторы	АЭП, ингибиторы	Другие индукторы	Другие ингибиторы
CYP3A4	CBZ, CZP, ETS, PHT, TGB, ZNS, Medazolam	CBZ, FBM, OXC, PB, PHT, PRM, TPM		Глюкокортикоиды, Рифампицин	Множество. Грейп-фрутовый сок
CYP2C9	PHT, PB, VPA	CBZ, PHT, PB, PRM	VPA	Рифампицин	...
CYP2C19	DZP, PHT, PB, VPA	CBZ, PHT, PB, PRM	FBM, OXC, TPM	Рифампицин	...
CYP2E1	FBM, PB		VPA	Алкоголь, Изониазид	
UGT1A4	LTG, OXC, PB, VPA				

Таблица 3. Особенности метаболизма и влияние АЭП на активность ферментов печени (S. Shorvon, 2005). CBZ – карбамазепин, PB – фенобарбитал, PHT – фенитоин, PRM – примидон, VPA – вальпроат, ETS – этосуксимид, CZP – клоназепам, LTG – ламотриджин, LEV – леветирацетам, OXC – окскарбазепин, TPM – топирамат, VGB – вигабатрин.

Лекарственные взаимодействия, как результат индукции или ингибиции печеночных ферментов

Большинство наиболее важных лекарственных взаимодействий АЭП обусловлены, как указывалось выше, изменениями в системе фермента P450. Этот метаболический процесс может быть индуцирован или ингибирован в результате применения разных АЭП, или в результате аутоиндукции (индуцирован собственным метаболизмом препарата). Известно, что карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал и примидон являются одними из самых мощных индукторов ферментов печени в фармакопее. По этой причине фармакокинетические взаимодействия между АЭП (и др. препаратами) являются очень частыми и могут существенно влиять на уровень препаратов в плазме крови (таб. 4) [1,3].

Как видно из таблицы, существуют абсолютно «безобидные» антиконвульсанты, не оказывающие никакого влияния на уровень других АЭП с одной стороны, и не меняющие своей концентрации под действием прочих с другой стороны. К ним относятся леветирацетам и габапентин. Вигабатрин не подвержен влияниям со стороны, хотя сам снижает концентрацию фенитоина. Не оказывают какого-либо существенного воздействия на другие антиконвульсанты этосуксимид, ламотриджин и топирамат, но сами подвержены этому влиянию.

Леветирацетам (Кеппра производства компании UCB Pharma) – противосудорожный препарат, производное пирролидона (S-энантиомер α -этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамида), по химической структуре отличается от известных противоэпилептических лекарственных средств. Механизм действия леветирацетама до конца не изучен, но очевидно, что он отличается от механизма действия известных противоэпилептических препаратов. На основании проведенных исследований *in vitro* и *in vivo* предполагается, что леветирацетам не изменяет основные

клеточные характеристики и нормальную нейротрансмиссию. Активность препарата подтверждена как при фокальных, так и при генерализованных эпилептических припадках (эпилептиформные проявления/фотопароксизмальная реакция).

Образование первичного фармакологически неактивного метаболита (ucb L057) происходит без участия изоферментов цитохрома P450 в печени. Леветирацетам не влияет на ферментативную активность гепатоцитов. У взрослых T1/2 из плазмы крови составляет 7±1 ч и не изменяется в зависимости от дозы, способа применения или повторного приема. Средняя величина клиренса составляет 0,96 мл/мин/кг. 95% дозы выводится почками. Почечный клиренс леветирацетама и его неактивного метаболита составляет 0,6 мл/мин/кг и 4,2 мл/мин/кг, соответственно. Фармакокинетика леветирацетама у детей носит линейный характер в диапазоне доз от 20 до 60 мг/кг/сут. Стах достигается через 0,5-1 ч. T1/2 у детей после однократного приема внутрь в дозе 20 мг/кг массы тела составляет 5-6 ч. Общий клиренс леветирацетама у детей примерно на 40% выше, чем у взрослых и находится в прямой зависимости от массы тела. Показаниями к применению препарата Кеппра являются: парциальные припадки с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и подростков старше 16 лет со вновь диагностированной эпилепсией (в качестве монотерапии); парциальные припадки с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и детей старше 4 лет с эпилепсией; миоклонические судороги у взрослых и подростков старше 12 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией; первично-генерализованные судорожные (тонико-клонические) припадки у взрослых и подростков старше 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией (в составе комплексной терапии).

Примеры наиболее частых и важных взаимодействий между АЭП в лечебной практике указаны ниже:

1. Индуцирующий эффект карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала и примидона на фермен-

	CBZ	PHT	PB	PRM	VPA	ESM	LTG	TPM	VGB	OXC	LEV	GBP
CBZ	↓	↓	↓	↓	↑E					↑E		
PHT									↓			
PB					↑							
PRM	↓	↓	↓		↑PB							
VPA	↓	↓	↓	↓								
ESM	↓	↓	↓	↓	↑							
LTG	↓	↓	↓	↓	↑					↓		
TPM	↓	↓	↓	↓								
VGB												
OXC	↓	↓	↓	↓								
LEV												
GBP												

Таблица 4. Наиболее существенные фармакокинетические взаимодействия АЭП (А. Fisher, P. Patsalos, 2004; В. Bourgeois, 2006). CBZ – карбамазепин, PB – фенобарбитал, PHT – фенитоин, PRM – примидон, VPA – вальпроат, ETS – этосуксимид, CZP – клоназепам, LTG – ламотриджин, LEV – леветирацетам, OXC – окскарбазепин, TPM – топирамат, VGB – вигабатрин, E – карбамазепина эпоксид. Верхняя горизонтальная строка – добавляемый препарат. Крайний слева вертикальный столбец – препарат, концентрация которого оценивается. ↑ – повышение концентрации, ↓ – понижение концентрации.

- ты P450 и UGT, который часто приводит к клинически значимой редукции уровней карбамазепина, этосуксимида, ламотриджина, окскарбазепина, тиагабина, топирамата, вальпроата и зонизамида. Например, в одном исследовании концентрация вальпроата была снижена до 76%, 49% и 66% в результате добавления фенобарбитала, фенитоина и карбамазепина, соответственно [2].
- Ингибирующий эффект вальпроата (на CYP2C9, CYP2C19 и UGT1A4) может увеличить уровень ФБ и ламотриджина, иногда до 80% и почти всегда требует изменения дозы. Меньшие эффекты вальпроат оказывает на концентрацию фенитоина и карбамазепина-эпоксида.
 - К менее существенным эффектам относятся влияния фенитоина и фенобарбитала на метаболизм друг друга и ингибирующий эффект карбамазепина и окскарбазепина на метаболизм фенитоина, тем самым повышая его уровень в крови.
 - Фелбамат безусловно является мощным ингибитором активности фермента CYP и оказывает клинически существенное повышение уровня фенитоина, вальпроата, фенобарбитала, карбамазепина-эпоксида и N-десметил клобазама.

Показания к проведению ТЛМ:

- Введение нового АЭП.
- Изменение дозы, торговой марки, сопутствующей

терапии.

- Побочные эффекты (токсические).
- Неэффективность терапии.
- Контроль адекватности дозы в динамике.
- Беременность.
- Доказательство некомплаентности.

Возможные рекомендации после проведения ТЛМ:

- Увеличение дозы. Причины: концентрация АЭП ниже терапевтического уровня, отсутствует эффект от проводимого лечения.
- Снижение дозы. Причины: концентрации АЭП выше терапевтического уровня, имеются токсические эффекты.
- Изменение кратности приема. Причины: увеличение кратности приема препарата может быть целесообразно в случае разницы минимальной и максимальной концентраций более, чем в 1,5 раза при условии отсутствия эффекта.

Причины низких концентраций АЭП:

- Неадекватная скорость наращивания дозы АЭП.
- Нарушение комплаентности.
- Нарушение всасывания АЭП.
- Лекарственные взаимодействия.
- Замена оригинального препарата на генерический.
- Беременность.

Список литературы имеется в редакции.

Кеппра[®]
леветирацетам
Дорога к жизни

Эффективность у большинства
пациентов с эпилепсией^{1, 2}



Краткая информация по препарату

Показания к применению: В качестве монотерапии (препарат первого выбора) при лечении: - парциальных приступов с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и подростков старше 16 лет с впервые диагностированной эпилепсией. В составе комплексной терапии при лечении: - парциальных приступов с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и детей старше 4 лет, страдающих эпилепсией, миоклонических судорог у взрослых и подростков старше 12 лет, страдающих ювенильной миоклонической эпилепсией; первично-генерализованных судорожных (тонико-клонических) приступов у взрослых и подростков старше 12 лет, страдающих идиопатической генерализованной эпилепсией.

Формы выпуска. Таблетки покрытые пленочной оболочкой 250 мг №30, 500 мг N 30 №30, 500 мг №60 и 1000 мг №30. **Способ применения и дозы.** Монотерапия взрослыми подросткам старше 16 лет - 250 мг/2 раза/сутки, с увеличением через 2 недели до терапевтической дозы 500 мг/2 раза/сутки. Комплексная терапия - дети старше 4 лет: начальная доза 20 мг/кг/сутки, в 2 приема с увеличением дозы в течение 2 недель. Максимальная доза 60 мг/кг/сутки. Комплексная терапия - подростки >50 кг и взрослые: 500 мг/2 раза/сутки с последующим увеличением дозы в течение 2 недель. Максимальная доза 3000 мг/сутки. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к леветирацетаму или другим производным пирролидона, а так же к любым компонентам препарата. К наиболее частым побочным эффектам относятся: сонливость, астенический синдром и головокружение. Реже наблюдаются: головная боль, анорексия, диарея, диспепсия, тошнота, атаксия, депрессия, судороги, эмоциональная лабильность, агрессивность, бессонница, тремор, кожная сыпь, диплопия. **Взаимодействия.** Значимых взаимодействий с другими лекарственными средствами не отмечено. Полную информацию читайте в инструкции по применению.

¹ Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P, et al, and the N166 Levetiracetam Study Group. Neurology 2008; 70: 607-616.

² Zaccara G, Messori A, Cincotta M, et al. Acta NeuroScand 2006; 114: 157-168