

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

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2016 Том 8 №3



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2016 Vol. 8 №3

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

РОЛЬ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Якунина А. В., Повереннова И. Е.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Резюме

Цель работы – определить роль терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) при использовании препаратов вальпроевой кислоты и леветирацетама как вариантов лекарственных средств с нелинейной и линейной фармакокинетикой. Материалы и методы. Проанализированы результаты ТЛМ 80 больных, получающих вальпроевую кислоту в монотерапии, и леветирацетам в монотерапии или комбинации с другими противоэпилептическими препаратами (ПЭП). Всем пациентам было проведено определение минимальной плазменной концентрации – C_{min} (перед приемом очередной разовой дозы ПЭП). Результаты. В группе из 57 больных, получающих вальпроевую кислоту, индивидуальные суточные дозировки были от 7,5 мг/кг до 30,7 мг/кг, C_{min} вальпроевой кислоты в плазме составила от 44 до 111 мкг/мл (терапевтический диапазон – 50-100 мкг/мл). Исследование показало наличие значительных индивидуальных фармакокинетических особенностей вальпроевой кислоты, которые играют роль в достижении клинического эффекта и возникновении нежелательных явлений. 23 больных принимали леветирацетам в суточной дозе от 500 до 3000 мг двукратно или трехкратно, что индивидуально составило от 7,5 мг/кг/сут. до 36,9 мг/кг/сут. ТЛМ подтвердил линейную фармакокинетику леветирацетама, причем и у взрослых более оправданной является методика расчета суточной дозировки по массе тела. Средней эффективной суточной дозировкой леветирацетама можно считать 30 мг/кг. Заключение. Таким образом, использование ТЛМ является целесообразным при назначении ПЭП как с нелинейной, так и с линейной фармакокинетикой.

Ключевые слова

Терапевтический лекарственный мониторинг, вальпроевая кислота, леветирацетам, противоэпилептические препараты, эпилепсия.

Статья поступила: 12.07.2016 г.; в доработанном виде: 30.08.2016 г.; принята к печати: 28.09.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Якунина А. В., Повереннова И. Е. Роль терапевтического лекарственного мониторинга при использовании противоэпилептических препаратов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 3: 66-73.

THE ROLE OF THE THERAPEUTIC DRUG MONITORING WHEN USING ANTIEPILEPTIC DRUGS

Yakunina A. V., Poverennova I. E.

Samara State Medical University, Samara

Summary

Objective. To define therapeutic drug monitoring (TDM) role when using drugs of valproic acid and a levetiracetam as options of medication with a nonlinear and linear pharmacokinetics.

Materials and methods. Analysed are the results of the therapeutic drug monitoring (TDM) among 80 patients who were using valproic acid during the monotherapy and levetiracetam during monotherapy or the combination of any other antiepileptic drugs (AEDs). We determine plasma concentration C_{min} (before use next dose AED). **Results.** Among the group consisting of 57 patients and taking valproic acid with the individual daily dosages in the range of 7.5 mg/kg to 30.7 mg/kg, C_{min} of valproic acid equaled to the range of 44 to 111 mcg/ml (therapeutic range is 50-100 mcg/ml). The research determined the presence of significant individual pharmacokinetic features of valproic acid that play a role in achieving clinical effects and appearance of undesired results. 23 patients were taking the daily dosage of levetiracetam starting from 500 to 3000 mg twice or thrice which equal from 7.5 mg/kg/day to 36.9 mg/kg/day individually. TDM confirmed the linear pharmacokinetics of levetiracetam, furthermore determining that the method of determining the daily dosage by the body mass being more effective among the adults. 30 mg/kg can be considered the average effective daily dose of levetiracetam. **Conclusion.** TDM proved to be a reasonable AEDs treatment not only for patients with the nonlinear pharmacokinetics but also for those with the linear pharmacokinetics.

Key words

Therapeutic drug monitoring, acid valproic, levetiracetam, antiepileptic drugs, epilepsy.

Received: 12.07.2016; **in the revised form:** 30.08.2016; **accepted:** 28.09.2016.

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Yakunina A. V., Poverennova I. E. The role of the therapeutic drug monitoring when using antiepileptic drugs. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya* / Epilepsy and paroxysmal conditions. 2016; 3: 66-73 (in Russian).

Corresponding author

Address: Chapaevskaya str., 89, Samara, Russia, 443099.

E-mail: ayakunina@bk.ru (Yakunina A. V.).

Введение

Персонализированный подход к ведению пациентов — основа современной концепции медицины. Одним из инструментов персонализации фармакотерапии является терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ). ТЛМ — это определение концентрации лекарственных средств в жидкостях организма, которое способствует повышению эффективности терапии и предупреждению ее токсичности. Использование ТЛМ актуально для тех препаратов, клинический эффект которых определяется концентрацией лекарственного средства в месте воздействия. Стабильный фармакодинамический эффект может быть получен после того, как концентрация лекарственного средства достигает «равновесного» состояния, то есть скорость его введения и скорость выведения выравниваются (обычно через пять периодов полу-

выведения). При регулярном приеме лекарственного препарата концентрация его в плазме крови остается в пределах определенных значений, которые и измеряются при проведении ТЛМ. Максимальная (пиковая) равновесная концентрация (C_{max}) определяется после приема препарата (через 1-3 ч) в момент предполагаемого максимума. Данный показатель необходим для оценки и прогнозирования нежелательных явлений. Минимальная (остаточная) равновесная концентрация (C_{min}) определяется непосредственно перед приемом очередной дозы лекарственного препарата. Показатели этой концентрации позволяют определить возможную эффективную дозировку лекарственного препарата.

В 2008 г. Международная противоэpileптическая лига приняла международные практические рекомендации по применению ТЛМ при лечении эпилеп-

сии [12]. В них уровень доказанности использования ТЛМ для противоэpileптических препаратов (ПЭП) был определен как «2» (рекомендуется): ТЛМ позволяет оптимизировать терапию: сверхтерапевтические концентрации повышают риск развития нежелательных лекарственных реакций и снижают эффективность; субтерапевтические концентрации приводят к низкой эффективности терапии. Одним из показаний к проведению ТЛМ при эпилепсии является назначение пациенту лекарственного средства с нелинейной фармакокинетикой [1]. Большинство исследований по оценке ТЛМ при эпилепсии посвящено использованию карбамазепина и вальпроевой кислоты [3,4], в т.ч. при комбинированном назначении [6,8].

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 [10,11,12].

Большинство современных ПЭП имеют преимущество в виде линейной фармакокинетики вследствие отсутствия метаболизирования в печени. Кроме того, есть препараты, не оказывающие никакого влияния на уровень других ПЭП с одной стороны, и не меняющие своей концентрации под действием прочих – с другой стороны. К таковым относится леветирацетам. Всасывание леветирацетама происходит полностью и носит линейный характер. Биодоступность составляет 100%, C_{max} в плазме достигается через 1,3 ч, равновесное состояние достигается через 2 сут. при двукратном приеме. Леветирацетам не влияет на ферментативную активность гепатоцитов. У взрослых T_{1/2} из плазмы крови составляет 7±1 ч и не изменяется в зависимости от дозы, способа применения или повторного приема, 95% дозы выводится почками. Связывание леветирацетама и его основного метаболита составляет менее 10%. Начальная терапевтическая доза для подростков с 16 лет и взрослых составляет 1000 мг, распределенных на два приема, максимальная терапевтическая – 3000 мг. Детям с 6 лет и подросткам с массой менее 50 кг начальная суточная дозировка составляет 20 мг/кг веса, максимальная суточная – 60 мг/кг, разделенная на два приема [5]. Считается, что при ис-

пользовании леветирацетама нет необходимости определять плазменную концентрацию [2]. Однако существует мнение, что ТЛМ может быть рекомендован для всех ПЭП [7].

Цель исследования – определить роль ТЛМ при использовании препаратов вальпроевой кислоты и леветирацетама как вариантов лекарственных средств с нелинейной и линейной фармакокинетикой.

Материалы и методы

Проанализированы результаты ТЛМ 80 больных с эпилепсией в возрасте от 15 до 74 лет, принимающих препараты вальпроевой кислоты (пролонгированные формы) в режиме монотерапии и леветирацетама в режиме монотерапии или в комбинации с ПЭП, не влияющими на его фармакокинетику. Среди пациентов 32 были с генерализованной формой эпилепсии, 48 – с фокальной формой эпилепсии. Исследование носило проспективный характер, показаниями к проведению ТЛМ являлась недостаточная клиническая эффективность ПЭП, появление нежелательных явлений, определение терапевтической тактики при редких эпилептических приступах. Всем пациентам было проведено определение C_{min} (остаточной концентрации ПЭП) до приема очередной разовой дозы. Референтные значения концентрации вальпроевой кислоты в плазме – 50-100 мкг/мл, леветирацетама – 10-37 мкг/мл. Была оценена клиническая эффективность по 3-ступенчатой системе: «лечение эффективно» – отсутствие эпилептических приступов, «лечение умеренно эффективно» – урежение приступов, «лечение неэффективно» – отсутствие клинического эффекта. Наличие нежелательных явлений на фоне приема ПЭП также оценивалось по 3-ступенчатой системе: «отсутствие нежелательных явлений», «наличие незначительных нежелательных явлений, приемлемых для пациента», «наличие значительных нежелательных явлений, неприемлемых для пациента».

Результаты

ТЛМ препаратов вальпроевой кислоты

Среди пациентов 57 человек (20 мужчин и 37 женщин) принимали препараты вальпроевой кислоты в суточной дозе от 500 до 2000 мг, что индивидуально составило от 7,2 мг/кг/сут. до 37,5 мг/кг/сут. Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов средняя суточная доза вальпроевой кислоты для взрослых составляет 20 мг/кг. Пациенты были разделены на три подгруппы: I – принимающие низкие дозы (до 18 мг/кг/сут.); II – принимающие средние дозировки (от 18 до 21 мг/кг/сут.); III – принимающие высокие дозы (выше 21 мг/кг/сут.).

Максимальная клиническая эффективность препарата с достижением ремиссии приступов отмечена в 35 случаях. Пациенты принимали суточные дозы

Фармакологические значения	Средняя суточная доза (мг)	Средняя индивидуальная суточная доза (мг/кг)	Средняя C_{min} в плазме крови (мкг/мл)
Клинический эффект			
Лечение эффективно (n=35)	1096	16,5	70
Лечение умеренно эффективно (n=17)	1080	17,5	67,9
Лечение неэффективно (n=5)	1100	18,8	67,9
Нежелательные явления			
Нежелательные явления отсутствуют (n=46)	1089	16,5	64,9
Незначительные нежелательные явления (n=9)	1135	19,1	94,5
Значительные нежелательные явления (n=2)	1000	17,9	102,5

Таблица 1. Связь клинических эффектов с фармакологическими показателями.

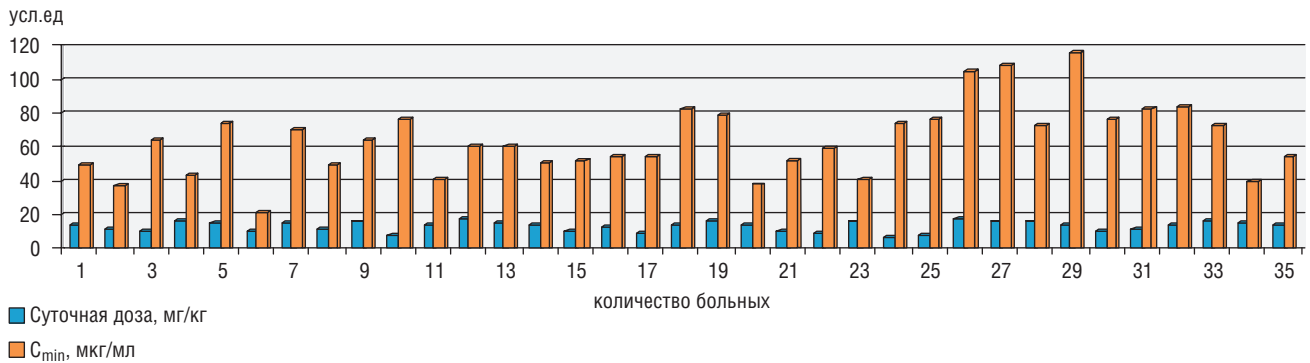


Рисунок 1. Результаты терапевтического лекарственного мониторинга у больных, принимающих низкие дозировки вальпроевой кислоты (подгруппа I).

от 500 до 2000, индивидуальные суточные дозировки были от 7,5 мг/кг до 30,7 мг/кг, C_{min} вальпроевой кислоты в плазме составила от 44 до 111 мкг/мл. Умеренная клиническая эффективность отмечена у 17 больных. Принимаемые суточные дозировки составили от 750 до 1800, индивидуальные суточные – от 10,3 до 30 мг/кг, C_{min} вальпроевой кислоты в плазме составила от 37 до 115 мкг/мл. Клиническая неэффективность вальпроевой кислоты отмечена в пяти случаях. Принимаемые суточные дозировки составили от 750 до 1800, индивидуальные суточные – от 7,5 до 37,5 мг/кг, C_{min} вальпроевой кислоты в плазме составила от 38,4 до 130 мкг/мл. Средние значения фармакологических показателей представлены в таблице 1. Таким образом, практически идентичные средние фармакологические показатели в группах с различной клинической эффективностью не позволяют выявить наиболее эффективные суточные дозировки вальпроевой кислоты, в т.ч. индивидуально рассчитанные по весу. Межиндивидуальные различия фармакологических показателей, в первую очередь C_{min} вальпроевой кислоты, напротив, показывают, что у ряда пациентов с низкими показателями в подгруппах с недостаточной эффективностью имеется определенный резерв для наращивания дозировок. Высокие же цифры C_{min} при недостаточной эффективности вальпроевой кислоты показывают, что причина резистентности кроется не в фармакокинетических, а в фармакодинамических особенностях, и резерв препарата исчерпан.

При оценке переносимости вальпроевой кислоты было отмечено, что одни и те же суточные дозы у большинства пациентов были хорошо переносимы, вместе с тем, в некоторых же случаях не только вызывали незначительные нежелательные явления, но и явились причиной отмены препарата. Следует подчеркнуть, что при возникновении нежелательных явлений индивидуальные суточные дозы, рассчитанные по весу, только в единичном случае превышали среднетерапевтические, а более чем в половине случаев даже не доходили до среднетерапевтических. Результат ТЛМ вальпроевой кислоты показал, что по мере нарастания степени тяжести нежелательного явления C_{min} в плазме крови приближается к верхней границе референтного коридора и даже превышает его.

Для выявления общих закономерностей и межиндивидуальных различий в фармакокинетике вальпроевой кислоты были оценены клинические и лабораторные показатели в подгруппах разных терапевтических дозировок. В подгруппу I, принимающих суточные дозировки ниже средних, вошло больше половины пациентов (35 человек). Препарат оказался эффективен у 21 пациента, умеренно эффективен – у 11 пациентов и неэффективен – у трех больных. Хорошо переносили прием вальпроевой кислоты 30 пациентов, незначительные нежелательные явления возникли у четырех больных, в одном случае потребовалась отмена вальпроатов. На рисунке 1 представлены индивидуальные результаты ТЛМ

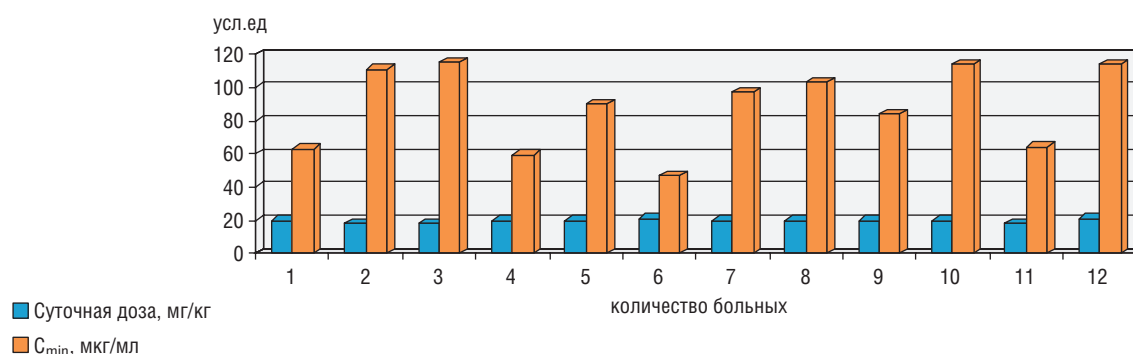


Рисунок 2. Результаты терапевтического лекарственного мониторинга у больных, принимающих средние дозировки вальпроевой кислоты (подгруппа II).

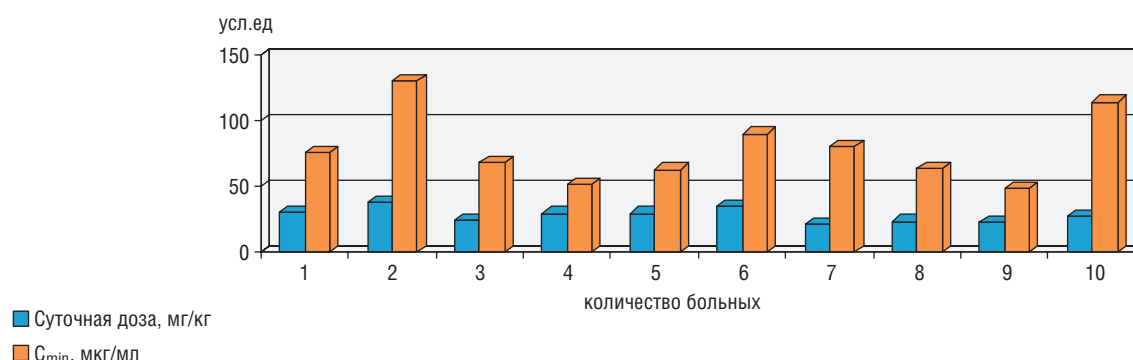


Рисунок 3. Результаты терапевтического лекарственного мониторинга у больных, принимающих низкие дозировки вальпроевой кислоты (подгруппа III).

вальпроевой кислоты. В девяти наблюдениях C_{min} в плазме крови находилась на нижней границе референтных значений и ниже ее, в пяти случаях – незначительно ее превышала. Выявление такого результата у пациентов с невысокой клинической эффективностью вполне позволяет нарастить суточные дозировки вальпроевой кислоты для достижения максимальной эффективности. У 18 больных C_{min} имела средние значения (от 65 до 84 мкг/мл). В трех случаях использования низких суточных дозировок вальпроевой кислоты ТЛМ показал превышение C_{min} верхней границы референтного коридора, но нежелательные явления регистрировались у двух больных, а в одном случае была хорошая переносимость вальпроевой кислоты.

В подгруппу II, принимающих средние терапевтические дозировки, вошло 12 человек. У шести больных прием вальпроевой кислоты был эффективен, у пяти больных – умеренно эффективен, в одном случае клинический эффект отсутствовал. Хорошая переносимость лекарственного препарата отмечена у восьми пациентов, у трех пациентов переносимость была умеренной, в одном случае отмечены нежелательные явления, потребовавшие отмены препарата.

На рисунке 2 показано, что у половины пациентов C_{min} вальпроевой кислоты в плазме крови находится в пределах референтного коридора, причем только в двух случаях зарегистрированы средние значения, у двух больных значения приближаются к нижней границе, а у одного больного находятся практически

на верхней границе. У трети пациентов C_{min} в плазме крови превышает верхнюю границу референтного коридора. Лишь у одного пациента при приеме среднетерапевтических дозировок вальпроевой кислоты C_{min} в плазме крови – ниже показателей референтного коридора.

В подгруппу III (принимающих высокие дозировки вальпроевой кислоты) вошло 10 человек. Высокую клиническую эффективность препарат показал у шести больных, умеренную – у трех больных, в одном наблюдении препарат оказался неэффективен. Несмотря на прием суточных дозировок, превышающих среднетерапевтические, хорошая переносимость отмечена у семи пациентов, в трех случаях возникали незначительные побочные действия, значительных нежелательных явлений не было. На рисунке 3 представлена вариабельность результатов ТЛМ в данной подгруппе.

У большинства пациентов (6 чел.) C_{min} вальпроевой кислоты в плазме крови находится в пределах значений референтного коридора, только у двух пациентов превышена верхняя граница коридора, а у двух пациентов результат оказался низким. Показательно, что при приеме одинаковых дозировок вальпроевой кислоты, рассчитанных по весу, C_{min} в плазме крови может быть низким, средним и высоким (столбцы 4, 5 и 10 на рисунке 3).

Таким образом, вальпроевая кислота, назначенная пациенту строго в соответствии с клиническими показаниями и инструкцией по дозированию, может

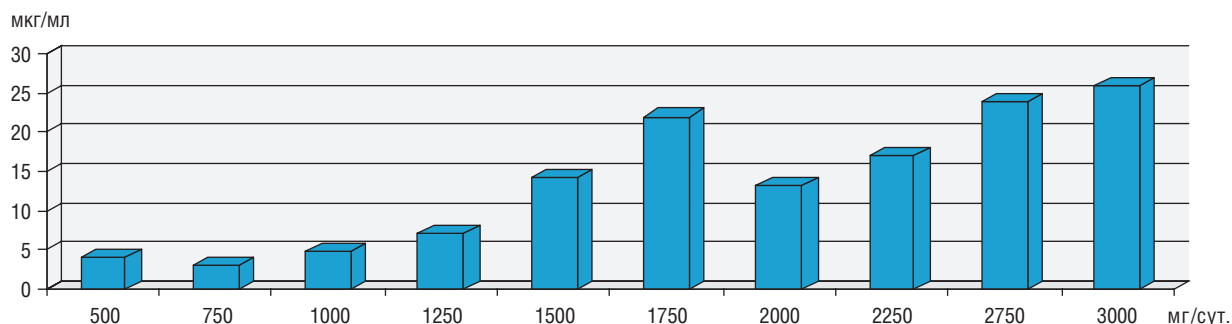


Рисунок 4. Результаты терапевтического лекарственного мониторинга (средние значения C_{min} в плазме крови, мкг/мл) у больных, получающих различные суточные дозировки леветирацетама (референсные значения леветирацетама – 10-37 мкг/мл).

показывать значительные индивидуальные фармакокинетические особенности, которые могут играть значительную роль как в получении клинического эффекта, так и в возникновении побочных действий. Особенности фармакокинетики обусловлены генетическими полиморфизмами, в т.ч. гена CYP2C9 [9], и требуют идентификации, в т.ч. с помощью ТЛМ.

ТЛМ препаратов леветирацетама

Среди пациентов 23 человека (8 мужчин и 15 женщин) принимали препараты леветирацетама в суточной дозе от 500 до 3000 мг двукратно или трехкратно, что индивидуально составило от 7,5 мг/кг/сут. до 36,9 мг/кг/сут. У одной пациентки получено три результата ТЛМ на фоне приема различных суточных доз леветирацетама, таким образом, оценены результаты 25 проб. Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, начальная терапевтическая суточная доза леветирацетама для взрослых составляет 1000 мг, максимальная суточная доза – 3000 мг. Были обобщены результаты ТЛМ больных, получающих леветирацетам в одинаковых суточных дозировках. На рисунке 4 представлены средние значения результатов C_{min} леветирацетама в плазме крови пациентов, получающих различные суточные дозировки лекарственного препарата. Следует отметить, что в целом продемонстрирована тенденция линейной фармакокинетики леветирацетама, когда увеличение суточной дозировки приводит к пропорциональному увеличению концентрации препарата в крови. Однако наши наблюдения показали, что нижняя граница референтного коридора при ТЛМ достигается только при приеме суточной дозы леветирацетама от 1500 мг, и ни в одном наблюдении при приеме 1000 мг/сут. и менее (6 наблюдений) нижнее целевое значение достигнуто не было. Этот факт, по нашему мнению, имеет принципиальное значение для определения дальнейшей терапевтической тактики на этапе титрования препарата, когда необходимо принять решение о целесообразности повышения суточных дозировок.

Результаты ТЛМ леветирацетама показали также, что несмотря на общую линейную тенденцию фарма-

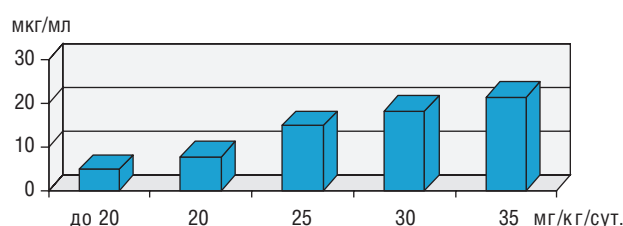


Рисунок 5. Результаты терапевтического лекарственного мониторинга (средние значения C_{min} в плазме крови, мкг/мл) у больных, получающих рассчитанные по весу дозировки леветирацетама (референсные значения леветирацетама – 10-37 мкг/мл).

кокинетики в подгруппах пациентов, получающих одинаковые суточные дозировки леветирацетама, имеется определенная межиндивидуальная вариабельность показателей. В нашем наблюдении наиболее обширными были подгруппы пациентов, принимающих 1500 мг/сут. 2000 мг/сут. Так, среди пациентов, принимающих 1500 мг леветирацетама (9 человек), C_{min} в плазме крови колебалась от 9 до 23 мкг/мл. Среди пациентов, принимающих 2000 мг леветирацетама (4 человека) C_{min} в плазме крови также колебалась от 6 до 21 мкг/мл (6, 10, 16 и 21 мкг/мл). Таким образом, оказалось, что дозировки в 1500 мг/сут. и даже 2000 мг/сут. были недостаточны, исходя из индивидуальной фармакокинетики.

Был предпринят расчет индивидуальной дозы леветирацетама для взрослого пациента по принципу назначения препарата детям, исходя из массы тела. Пациенты распределялись по равнозначным по количеству подгруппам: по пять пациентов получали леветирацетам в дозировке ниже 20, около 25, около 30 мг/кг/сут., шесть пациентов получали около 25 мг/кг/сут., четыре пациента – 35 мг/кг/сут. На рисунке 5 продемонстрирована четкая линейная зависимость концентрации леветирацетама в крови от суточной дозировки препарата, рассчитанной по весу пациента. Дозировка леветирацетама в 20 мг/кг/сут. дает результаты C_{min} в плазме крови, приближающиеся к нижней границе референтного коридора, увеличе-

ние суточной дозы до 25 мг/кг приводит к превышению минимальных значений коридора, а 30 мг/кг/сут. позволяют добиться стабильно средних значений.

Таким образом, предпринятый «детский» подход к назначению леветирацетама является оправданным и для взрослых, что позволяет максимально эффективно использовать особенности его фармакокинетики для достижения хорошего результата.

Оценка эффективности в группе принимающих леветирацетам была несколько затруднительна, так как только в 11 случаях леветирацетам был назначен в режиме монотерапии, причем это был препарат первого выбора. В остальных случаях леветирацетам был добавлен к другим препаратам, причем у пяти пациентов уже имелись критерии медикаментозной резистентности. Среди 10 пациентов C_{min} леветирацетама в плазме крови которых не достигло референтного коридора, умеренная положительная динамика была отмечена у восьми пациентов, в одном случае результат был расценен как эффективный (при дополнительном назначении к карбамазепину), в одном случае монотерапии – как отсутствие эффекта. Суточные дозировки препарата у этих пациентов колебались от 7,5 мг/кг до 28,3 мг/кг. В группе пациентов с достаточной плазменной концентрацией леветирацетама среди 15 пациентов максимальный клинический эффект был достигнут в семи наблюдениях, во всех случаях это была инициальная монотерапия. В семи наблюдениях эффективность была оценена как умеренная: леветирацетам назначался дополнительно после нескольких схем терапии противосудорожными препаратами (ПЭП) и положительная динамика приступов имелаась. В одном наблюдении при приеме леветирацетама 30,7 мг/кг клинический эффект отсутствовал, что в связи с необычным протеканием приступов дало возможность заподозрить неэпилептический их характер, а затем подтвердить это с помощью видео-ЭЭГ-мониторинга. Суточные дозировки леветирацетама у пациентов этой группы были от 23 мг/кг до 36,9 мг/кг. Таким образом, клиническая эффективность леветирацетама коррелировала с суточными дозировками, рассчитанными

по весу, а использование ТЛМ позволяет максимально персонализировать подбор эффективной суточной дозы.

Переносимость различных суточных дозировок леветирацетама в подавляющем большинстве была хорошей. Только у трех пациентов были отмечены нежелательные явления, причем эти пациенты принимали ПЭП в режиме политерапии. Зарегистрировано по одному случаю возникновения выпадения волос и нарастания раздражительности и агрессивности. В одном случае пациентка отмечала возникновение головокружения и двоения в глазах через 1-1,5 ч после приема ПЭП. Пациентка принимала вальпроевую кислоту 1200 мг/сут., перампанел 2 мг/сут. и леветирацетам 2500 мг/сут. (34,7 мг/кг). У этой пациентки удалось получить результаты двух показателей концентрации: C_{min} леветирацетама в плазме крови составила 24 мкг/мл, а C_{max} (забор осуществлен через 2 ч после приема разовой дозы) – 59 мкг/мл. Данный результат продемонстрировал, что леветирацетам немедленного высвобождения, к сожалению, может давать побочные действия, связанные с пиком дозы, при приеме больших разовых дозировок. Коррекция лечения данной пациентки в виде перехода с двухразового на трехразовый прием суточной дозы позволила преодолеть вышеописанное нежелательное действие.

Заключение

Таким образом, использование ТЛМ при лечении ПЭП является весьма актуальным. При применении ПЭП с нелинейной фармакокинетикой, примером которых может служить вальпроевая кислота, ТЛМ позволяет индивидуально подобрать оптимальную суточную дозировку, позволяющую достигнуть эффекта, избегая при этом побочного действия.

При использовании леветирацетама, демонстрирующего преимущества ПЭП с линейной фармакокинетикой, ТЛМ полезен как инструмент, позволяющий клиницисту максимально раскрыть возможности препарата, а также использовать их в качестве инструмента персонализации в лечении эпилепсии.

Литература:

- Абаимов Д. А., Сариев А. К., Носкова Т. Ю., Шведков В. В., Ширяева М. В., Стырова Е. Ю., Прохоров Д. И., Сейфулла Р. Д. Современные технологии в терапевтическом лекарственном мониторинге. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 2: 31-41.
- Айвазян С. О. Терапевтический лекарственный мониторинг антиконвульсантов у детей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 3: 28-33.
- Андреева О. В. Применение терапевтического лекарственного мониторинга финлепсина в крови в клинической практике. Клиническая фармакокинетика. 2005; 1: 29-33.
- Белоусов Ю. Б., Леонова М. В., Штейнберг Л. Л., Тищенко И. Ф., Соколов А. В. Терапевтический лекарственный мониторинг антиконвульсантов в реальной практике. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 3: 6-16.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата кеппра. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4434519f-78a9-4235-8911-0c38941a34df&t=. Дата обращения: 08.07.2016.
- Леонова М. В., Белоусов Ю. Б., Тищенко И. Ф., Штейнберг Л. Л., Соколов А. В. Результаты терапевтического лекарственного мониторинга при комбинированной терапии антиконвульсантами в клинической практике. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 4: 6-14.

7. Носкова Т. Ю. Возможности оптимизации фармакотерапии эпилепсии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2009; 3: 37-40.
8. Прокудин М. Ю. Терапевтический лекарственный мониторинг антиэпилептических препаратов: клинко-фармакологическое основание. Автореф. дисс.... канд. мед. наук. СПб. 2007; 27 с.
9. Шнайдер Н. А., Дмитренко Д. В., Говорина Ю. Б., Муравьева А. В., Котловский Ю. В., Бочанова Е. Н., Фатеева Е. А., Дедюк Н. А., Мустафаева А. В. Влияние

- полиморфизма гена CYP2C9 на уровень вальпроевой кислоты в крови у женщин репродуктивного возраста с эпилепсией. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2015; 2: 24-28.
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. Neels H. M., Sierens A. C., Naelaerts K. et al. Therapeutic drug monitoring of old and newer antiepileptic drugs. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2004; 42 (11): 1228-55.

12. 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.
12. Warner A., Privitera M., David B. Antiepileptic drug monitoring. *Clinical Chemistry* 1998; 44 (5): 1085-95.

References:

1. Abaimov D. A., Sariev A. K., Noskova T. Y., Shvedkov V. V., Shirayeva M. V., Stirova E. Y., Prohorov D. I., Seifulla R. D. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2013; 2: 31-41.
2. Aivazyan S. O. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2010; 3: 28-33.
3. Andreeva O. V. *Klinicheskaya farmakokinetika*. 2005; 1: 29-33.
4. Belousov Y. B., Leonova M. V., Shteinberg L. L., Tishenkova I. F., Sokolov A. V. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2013; 3: 6-16.
5. Instruction for medical application of a medicinal preparation of a keppa. [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4434519f-78a9-4235-](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4434519f-78a9-4235-8911-0c38941a34df&t=)
6. Leonova M. V., Belousov Y. B., Tishenkova I. F., Shteinberg L. L., Sokolov A. V. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2014; 4: 6-14.
7. Noskova T. Y. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii/Annals of clinical and experimental neurology*. 2009; 3: 37-40.
8. Prokudin M. Y. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: clinic-pharmacological justification. Abstract of the candidate of medical sciences. SPb 2007, 27 p.
9. Schnayder N. A., Dmitrenko D. V., Govorina Y. B., Muraveva A. V., Kotlovsky J. V., Bochanova E. N., Fateeva E. A., Dedyuk N. A., Mustafayeva A. V. *Farmakogenetika i farmakogenomika/ Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2015; 2: 24-28.
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. Neels H. M., Sierens A. C., Naelaerts K. et al. Therapeutic drug monitoring of old and newer antiepileptic drugs. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2004; 42 (11): 1228-55.
12. 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.
12. Warner A., Privitera M., David B. Antiepileptic drug monitoring. *Clinical Chemistry*. 1998; 44 (5): 1085-95.

Сведения об авторах:

Якунина Альбина Викторовна – к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099. Тел: +7(846)9561684. E-mail: ayakunina@bk.ru.

Повереннова Ирина Евгеньевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099. Тел: +7(846) 9561684. E-mail: samaranevr@mail.ru

About the authors:

Yakunina Albina Viktorovna – PhD, Assoc. Prof. of the Department of neurology and neurosurgery, Samara State Medical University. Address: ul. Chapaevskaya, 89, Samara, Russia, 443099. Tel. +7(846)9561684. E-mail: ayakunina@bk.ru.

Poverennova Irina Evgenievna – MD, D. Med. Sci., Prof., head of the Department of neurology and neurosurgery, Samara State Medical University. Address: ul. Chapaevskaya, 89, Samara, Russia, 443099. Tel. +7(846)9561684, E-mail: samaranevr@mail.ru