

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

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2017 Том 9 №1



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2017 Vol. 9 №1

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ У ДЕТЕЙ В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ

Леонова М. В.¹, Ивжиц М. А.^{1,2}, Тищенко И. Ф.¹, Штейнберг Л. Л.³

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

² ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

³ ООО «Клиника Бессалар»

Резюме

Цель исследования – изучение концентраций вальпроатов у детей с эпилепсией, новорожденных и младенцев с эписиндромом с помощью терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) в реальной практике. **Материалы и методы.** Включено 75 детей в возрасте 1-18 лет и 59 недоношенных новорожденных в возрасте 0-90 дней жизни, которые получали препараты вальпроевой кислоты. Концентрацию вальпроевой кислоты определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). **Результаты.** Частота достижения терапевтического диапазона концентрации у детей 1-18 лет составила 77,3% при средней суточной дозе по весу 25,94 мг/кг (1021,4 мг); частота сверхтерапевтических концентраций составила 9,3%. Уровень концентраций вальпроевой кислоты имел тенденцию к снижению с возрастом детей. В группе детей 1-18 лет установлена прямая корреляционная связь между суточной дозой по весу в мг/кг и концентрациями вальпроатов: с уровнем C_{min} $r=0,42$ и с уровнем C_{max} $r=0,50$; корреляционной зависимости между возрастом и концентрацией не было. Частота достижения терапевтического диапазона концентрации у новорожденных достигла лишь 33,9% при средней суточной дозе 43,4 мг/кг (82,6 мг); частота сверхтерапевтических концентраций составила 11,9%. Выявлены значимые различия по средним суточным дозам и концентрациям вальпроевой кислоты у новорожденных 1-го месяца жизни; именно у недоношенных новорожденных 1-го месяца жизни частота случаев сверхтерапевтических концентраций составила 23,5% против 9,5% у новорожденных 2-3-го месяцев жизни ($p=0,07$). В группе новорожденных имеется слабая обратная корреляция между возрастом и концентрацией вальпроевой кислоты: с уровнем C_{min} $r=-0,25$ и с уровнем C_{max} $r=-0,24$; корреляционная связь между дозой по весу и концентрацией вальпроевой кислоты полностью отсутствует, что объясняет непредсказуемость дозовой реакции в группе недоношенных новорожденных и невысокую частоту достижения терапевтического диапазона концентраций. **Заключение.** Вследствие значимых особенностей фармакокинетики вальпроевой кислоты у новорожденных и детей выявлены особенности показателей ТЛМ, обосновывающие высокую значимость применения ТЛМ.

Ключевые слова

Терапевтический лекарственный мониторинг, вальпроевая кислота, дети, новорожденные.

Статья поступила: 12.12.2016 г.; в доработанном виде: 27.01.2017 г.; принята к печати: 24.03.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Леонова М. В., Ивжиц М. А., Тищенко И. Ф., Штейнберг Л. Л. Терапевтический лекарственный мониторинг антиконвульсантов у детей в реальной практике. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9 (1): 26-34. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.026-034.

THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF ANTICONSULSANTS IN CHILDREN IN CLINICAL PRACTICE

Leonova M. V.¹, Ivzhits M. A.^{1,2}, Tischenkova I. F.¹, Shteinberg L. L.³

¹ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

² Peoples' Friendship University Of Russia, Moscow

³ LLC "Bessalar Clinic"

Summary

Objective. To study concentration of valproates in children with epilepsy, newborns and infants with episynrome using therapeutic drug monitoring (TDM) in routine clinical practice. **Materials and methods.** 75 children aged 1-18 years and 59 preterm newborns aged 0-90 days receiving valproic acid drugs were included in the study. Valproic acid concentration was measured using high performance liquid chromatography (HPLC). **Results.** Therapeutic concentration was achieved in 77.3% of children aged 1-18 years with an average daily dose of 25.94 mg/kg (1021.4 mg); overtherapeutic concentrations were registered in 9.3% of the cases. Concentration of valproic acid tended to decrease along with children's age. Among children aged 1-18, a direct correlation between the daily dose (in mg/kg) and concentrations of valproates was observed: $r=0.42$ for C_{min} and $r=0.50$ for C_{max} . There was no correlation between age and concentration. In newborns, therapeutic concentration was achieved only in 33.9% of the cases with an average daily dose of 43.4 mg/kg (82.6 mg); overtherapeutic concentrations were registered in 11.9% of the cases. Significant differences in average daily doses and concentrations of valproic acid were found in newborns under 1 month of age; overtherapeutic concentrations in the group of preterm newborns under 1 month were observed in 23.5% of the cases versus 9.5% in the group of newborns of 2-3 months of age ($p=0.07$). Weak inverse correlation between age and concentration of valproic acid was seen in newborns: $r=-0.25$ for C_{min} and $r=-0.24$ for C_{max} . There was no correlation between the dose and concentration of valproic acid, this explains unpredictability of the dose response in the group of preterm newborns and low rates of achieving therapeutic concentrations. **Conclusion.** Specific features of valproic acid pharmacokinetics in newborns and children are associated with specific TDM parameters identified within the study; these findings show high value of TDM.

Key words

Therapeutic drug monitoring, valproic acid, children, newborns.

Received: 12.12.2016; in the revised form: 27.01.2017; accepted: 24.03.2017.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests and no need for financial disclosure regarding this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Leonova M. V., Ivzhits M. A., Tischenkova I. F., Shteinberg L. L. Therapeutic drug monitoring of anticonvulsants in children in clinical practice. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2017; 9 (1): 26-34 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.026-034.

Corresponding author

Address: 3 Ostrovityanova St., Moscow, Russia, 117997.

E-mail address: anti23@mail.ru (Leonova M. V.).

Введение

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) антиконвульсантов в реальной практике имеет важное значение для обеспечения терапевтической эффективности и безопасности лечения пациентов. ТЛМ антиконвульсантов применяется на протяжении более 30 лет и в настоящее время регламентирован практическими рекомендациями рекомендациям Международной Противозепилептической Лиги [1]. Уровень доказательности для применения ТЛМ антиконвульсантов соответствует категории 2: подтвержден терапевтический диапазон концентраций при

использовании эффективных доз хотя бы в одном клиническом исследовании (КИ) и данными об интоксикации сверхтерапевтических концентраций; ТЛМ позволяет оптимизировать терапию: сверхтерапевтические концентрации повышают риск развития нежелательных побочных реакций (НПР) и снижают эффективность; субтерапевтические концентрации приводят к низкой эффективности терапии [1,2].

Особую группу при проведении терапии антиконвульсантами представляют дети. Физиологические особенности детского возраста, особенно младшей группы детей, имеют значимые отличия от взрослых.

Они вносят существенные изменения в процессы всасывания, распределения, метаболизма и экскреции лекарственных препаратов; особенно выражена несостоятельность метаболизма в печени и почечной экскреции у новорожденных в течение первых месяцев жизни [3,4]. Это обуславливает значительную межиндивидуальную вариабельность фармакокинетики лекарственных средств (ЛС) и терапевтического ответа на терапию, изменяет характер взаимоотношения концентраций и эффекта. Кроме того, затруднения вызывает оценка эффективности и выявление побочных эффектов ЛС, особенно у новорожденных и детей младшего возраста, что создает дополнительные проблемы при проведении фармакотерапии. ТЛМ способствует оптимизации фармакотерапии в детском возрасте [5,6].

Препараты вальпроевой кислоты широко используются и имеют доказанную эффективность в лечении различных клинических форм эпилепсии у детей и разрешены к применению у новорожденных с эписиндромом. В современных условиях развития неонатологии недоношенных новорожденных, родившихся после 22 недель беременности (весом от 500 до 2500 г) успешно выхаживают. Однако медицинских проблем у недоношенных новорожденных, особенно родившихся в срок 22-32 нед. беременности, много ввиду недоразвития систем организма (дыхательной, пищеварительной, сердечно-сосудистой, нервной, костно-мышечной). Большую проблему у недоношенных представляет патология центральной нервной системы, особенно при сопутствующей родовой травме. Перинатальная патология новорожденных, связанная с поражением центральной нервной системы (ЦНС), представляет собой обширную группу различных поражений головного и спинного мозга, которые возникают при вынашивании и рождении ребенка, а также в первые дни его жизни. На сегодняшний день выделяют четыре группы перинатальных патологий ЦНС: гипоксические, травматические, дисметаболические либо токсико-метаболические, инфекционные. Данные нарушения зачастую сопровождаются эписиндромом, требующим применения антиконвульсантов.

Вальпроевая кислота относится к ЛС, подлежащим исследованию в рамках ТЛМ, характеризуется узкой терапевтической широтой и высокой межиндивидуальной вариабельностью плазменной концентрации [3,7]. Вальпроевая кислота имеет концентрационно-зависимую фармакокинетику, зависимость от степени 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 [8,9,10]. У новорожденных детей ввиду физиологических особенностей первых месяцев жизни период полувыведения вальпроевой кислоты колеблется от 10 до 67 ч, стабилизируется в диапазоне 7-13 ч лишь через 2 месяца жизни [2]. Проблемой является дозирование вальпроевой кислоты у новорожденных. Рекомендуемая начальная доза при монотерапии вальпроатом у детей составляет 5-10 мг/кг/сут., которая в зависимости от эффективности и переносимости может быть увеличена на 5 мг/кг/сут. каждые 4-7 дней; доза для детей не должна превышать 30 мг/кг/сут. У новорожденных детей диапазон доз может составлять 20-60 мг/кг и зависит от индивидуальных особенностей, степени недоношенности, срока жизни новорожденного [2].

Многие вопросы поведения вальпроатов в организме детей и особенно новорожденных остаются недостаточно изученными, что повышает актуальность исследований с помощью проведения ТЛМ в реальной практике при лечении пациентов детского возраста.

Целью данного исследования было изучение концентраций вальпроатов у детей с эпилепсией, новорожденных и младенцев с эписиндромом с помощью ТЛМ в реальной практике.

Материалы и методы

Данное исследование представляет собой обсервационное исследование ТЛМ антиконвульсантов в условиях реальной практики.

Материалом исследования явились результаты ТЛМ у 75 детей в возрасте 4-18 лет с эпилепсией, 14 недоношенных новорожденных и 45 младенцев (группа детей 0-90 дней) с эписиндромом, проведенные в лаборатории фармакокинетики на кафедре клинической фармакологии РНИМУ им.Н.И. Пирогова за период с 2009-2016 гг. Все пациенты получали препараты вальпроевой кислоты шести торговых наименований: у 77% пациентов применялись лекарственные формы с контролируемым или замедленным высвобождением. Но наиболее часто в клинической практике у детей использовался Депакин хроно (58,7%). Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Концентрация вальпроевой кислоты определялась с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [11]. Исследовались две пробы крови при равновесном состоянии (steady state): перед приемом очередной разовой дозы препарата (C_{min}) и через 2-2,5 ч после приема очередной дозы (C_{max}). Терапевтическим диапазоном концентраций вальпроевой кислоты считали 50-150 мг/л [11]. Рас-

Характеристики пациентов	Группа детей (n=75)	Группа детей 0-90 дней (n=59)
Средний возраст	11 лет (диапазон от 4 до 18 лет)	41,7 дней (диапазон от 18 до 80)
Муж/жен	44/31	46/13
Препараты	Депакин хроно (n=44) Депакин (n=3) Депакин хроносфера (n=1) Конвулекс (n=12) Конвульсофин (n=2) Конвулекс ретард (n=13)	Конвулекс (n=59)
Диапазон суточных доз (мг/кг)	7,76-53,56	30-70
Диапазон суточных доз (мг)	400-2000	39,4-255,5
Монотерапия/ комбинированная терапия	57/18	59/0

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, получавших вальпроаты.

Table 1. Characteristics of patients receiving valproates.

Группа	Средняя суточная доза (мг)	Средняя суточная доза (мг/кг)	C_{min} (мг/л)	C_{max} (мг/л)	Соотношение C_{max}/C_{min}
Все пациенты	1021,0±49,3	25,9±1,07	83,4±3,4	102,7±4,04	1,25±0,02
Пациенты, достигшие ТДК (n=58)	1032,3±53,6	27,2±1,2	84,1±2,7	102,5±3,3	1,23±0,1
Пациенты, не достигшие ТДК (n=10)	525,0±75,0	13,25±5,5	42,3±2,3	46,5±3,3	1,26±0,1
Пациенты с передозировкой ТДК (n=7)	1378,0±193	28,8±3,03	162,4±8,1	169,4±6,4	1,21±0,1

Таблица 2. Сравнение дозировок и концентраций в группе детей, получавших вальпроаты.

Примечание. Здесь и в других таблицах ТДК – терапевтический диапазон концентрации вальпроевой кислоты.

Table 2. Comparison of doses and concentrations in children receiving valproates.

Note. Here and in other tables TC – therapeutic concentration of valproic acid

считывали отношение C_{max}/C_{min} для оценки степени флюктуации концентрации.

Результаты

Анализ концентраций вальпроевой кислоты во всей группе детей показал достижение средних значений C_{min} и C_{max} в терапевтическом диапазоне у 77,3% при средней суточной дозе по весу 25,94 мг/кг (1021,4 мг). Частота достижения терапевтического диапазона по уровню C_{min} и C_{max} была более высокой и составила 84 и 88%, соответственно (см. табл. 2). У детей, получавших препарат с контролируемым высвобождением Депакин хроно, частота достижения терапевтического диапазона концентраций также составила 77,3%.

Диапазон суточных доз, обеспечивавших достижение терапевтических концентраций C_{min} и C_{max} , составил 400-2000 мг, или 13,64-53,57 мг/кг. Анализ дозировок показал, что 2/3 пациентов получали суточные дозы меньше 900 мг или меньше 30 мг/кг; наиболее высокие дозы (2000 мг) получали только три пациента и более 40 мг/кг – только шесть детей.

Гендерных особенностей в достижении терапевтического диапазона концентрации вальпроевой кислоты у детей не было выявлено ни по средней суточ-

ной дозе, ни по уровню C_{min} и C_{max} , ни по частоте достижения терапевтического диапазона. Вместе с тем частота случаев сверхтерапевтических концентраций C_{min} и C_{max} была в 3 раза больше в подгруппе мальчиков (15,9%), чем подгруппе девочек (6,5%), и эти случаи наблюдались преимущественно у детей пубертатного периода, что косвенно может отражать влияние половых особенностей на фармакокинетику вальпроевой кислоты (см. табл. 3).

Анализ случаев недостижения терапевтического диапазона концентраций у детей показал, что недостижение уровня C_{min} отмечено у 10 пациентов (среднее значение 42,3±1,1 мг/л) и C_{max} – только у двух пациентов (среднее значение 46,5±1,6 мг/л); при этом у 80% пациентов с субтерапевтическими концентрациями вальпроевой кислоты суточная доза препаратов была в диапазоне 450-750 мг (средняя доза по весу 7,76-18,75 мг/кг). Важно отметить, что все случаи субтерапевтических концентраций были получены у детей 8-17 лет и не встречались у детей младшей возрастной группы.

Случаи передозировки вальпроевой кислоты отмечены у 7 (9,3%) пациентов (пять мальчиков и две девочки) на фоне приема препарата в дозах 750-2000 мг/сут. Токсическая концентрация для ЦНС

Показатель	Муж (n=44)	Жен (n=31)
Средняя суточная доза (мг)	1074,4±74,0	945,1±55,1
Средняя суточная доза (мг/кг)	25,94±1,28	25,94±1,87
Средний уровень C_{min} (мг/л)	87,03±4,93	78,26±4,44
Средний уровень C_{max} (мг/л)	105,54±5,75	98,62±5,41
Частота достижения ТДК (%)	77,3%	77,4%
Передозировка по уровню C_{min} (средняя доза)	2 чел. (1375 мг; 23,6 мг/кг)	0
Передозировка по уровню C_{max} (средняя доза)	5 чел. (1330 мг; 29,6 мг/кг)	2 чел. (1500 мг; 26,8 мг/кг)

Таблица 3. Сравнение показателей терапевтического лекарственного мониторинга в подгруппах по полу у детей.

Table 3. Comparison of therapeutic drug monitoring parameters in subgroups of children according to their gender

Показатель	Возраст 4-7 лет (n=17)	Возраст 8-13 лет (n=30)	Возраст 14-18 лет (n=28)
Средняя суточная доза (мг)	794,1±49,9**	923,3±67,9	1263,4±89,1
Средняя суточная доза (мг/кг)	35,7±1,9***	24,6±1,5	21,1±1,2
Средний уровень C_{min} (мг/л)	91,6±4,74	81,1±6,36	80,9±5,51
Средний уровень C_{max} (мг/л)	114,6±6,57	99,5±6,76	98,8±6,9
Частота достижения ТДК (%)	94%*	70%	75%
Передозировка по уровню C_{min} (средняя доза)	0	1 чел. (750 мг; 23,3 мг/кг)	1 чел. (2000 мг; 23,8 мг/кг)
Передозировка по уровню C_{max} (средняя доза)	1 чел. (900 мг; 42,9 мг/кг)	3 чел. (1250 мг; 27,2 мг/кг)	3 чел. (1666,7 мг; 25,8 мг/кг)

Таблица 4. Сравнение показателей терапевтического лекарственного мониторинга в разных возрастных группах у детей.

Примечание. * $p<0,05$ в сравнении с группой 8-13 лет; ** $p<0,001$ в сравнении с группой 14-18 лет; *** $p<0,001$ в сравнении с группами 8-13 лет и 14-18 лет.

Table 4. Comparison of therapeutic drug monitoring parameters in different age groups among children

Note. * $p<0.05$ comparing to the group of children aged 8-13 years; ** $p<0.001$ comparing to the group of children aged 14-18 years; *** $p<0.001$ comparing to the groups of children aged 8-13 years and 14-18 years.

(выше 175 мг/л) была достигнута в одном случае у пациента 15 лет при приеме дозы 2000 мг/сут. (42,8 мг/кг) – $C_{min}=170,5$ мг/л, $C_{max}=205$ мг/л.

Нами был проведен анализ показателей ТЛМ по возрастным группам детей; были выбраны три диапазона возрастов: 4-7 лет (младшая), 8-13 лет (средняя), 14-18 лет (старшая), обусловленные физиологическими особенностями развития у детей (см. табл. 4). Средние суточные дозы вальпроатов достоверно возрастали в возрастных группах детей, тогда как средние дозы в пересчете на вес тела, наоборот, достоверно уменьшались. При этом уровень концентраций вальпроевой кислоты имел тенденцию к снижению с возрастом детей. Частота достижения терапевтического диапазона концентраций вальпроевой кислоты оказалась достоверно более высокой в младшей возрастной группе с единичным случаем передозировки. Случаи передозировки в средней и старшей возрастных группах, несмотря на применение меньших дозировок в пересчете на вес тела,

были отмечены у шести пациентов и наблюдались как по уровню C_{min} , так и по уровню C_{max} .

С учетом значимых различий в дозах и концентрациях вальпроатов в возрастных группах было проведено сравнение частоты достижения терапевтического диапазона концентраций в разных диапазонах доз по весу тела (см. табл. 5). Оказалось, что подавляющее большинство детей 4-7 лет (82,4%) получали дозы вальпроатов выше 30 мг/кг и терапевтические концентрации наблюдались в 100% с одним случаем передозировки. В группе детей 8-13 лет подавляющее большинство (76,6%) получали дозы 10-30 мг/кг с частотой достижения терапевтического диапазона до 78,5%, но с двумя случаями передозировки. В группе детей 14-18 лет подавляющее большинство (89,3%) получали дозы 10-30 мг/кг, при этом частота достижения терапевтического диапазона достигала до 100%, но с двумя случаями передозировки. Таким образом, общая частота сверхтерапевтических концентраций в возрастных группах составила:

Диапазон доз	Возраст 4-7 лет (n=17)		Возраст 8-13 лет (n=30)		Возраст 14-18 лет (n=28)	
	Число пациентов	Доля достижения ТДК	Число пациентов	Доля достижения ТДК	Число пациентов	Доля достижения ТДК
10-20 мг/кг	1	100%	9	66%	13	69% (сверх ТДК 1 чел)
20-30 мг/кг	2	100%	14	78,5% (сверх ТДК 2 чел)	12	100% (сверх ТДК 1 чел)
30-40 мг/кг	7	100%	6	100% (сверх ТДК 1 чел)	3	100% (сверх ТДК 1 чел)
Более 40 мг/кг	7	100% (сверх ТДК 1 чел)	1	100%	-	

Таблица 5. Распределение частоты достижения терапевтического диапазона концентраций (ТДК) вальпроевой кислоты по разным диапазонам доз и возрастным группам.

Table 5. Rates of achieving therapeutic concentrations (TC) of valproic acid depending on age and dosage.

Группа	Средняя суточная доза (мг)	Средняя суточная доза (мг/кг)	C_{min} (мг/л)	C_{max} (мг/л)	Соотношение C_{max}/C_{min}
Все пациенты	87,9±7,3	43,1±1,08	51,6±4,6	90,1±7,7	2,4±0,4
Пациенты, достигшие ТДК (n=20)	82,6±11,4	43,4±1,8	72,7±4,4	109,9±4,6	1,56±0,05
Пациенты, не достигшие ТДК (n=32)	92,6±11,4	43,6±1,6	26,8±1,9	33,9±1,4	3,1±0,7
Пациенты с передозировкой ТДК (n=7)	74,4±12,6	40,0±3,2	165	208,4±26,7	2,02±0,5

Таблица 6. Сравнение дозировок и концентраций в группе детей 0-90 дней, получавших вальпроаты.

Table 6. Comparison of doses and concentrations in the group of children 0-90 days of age receiving valproates.

5,9% в группе 4-7 лет, 10% в группе 8-13 лет, 10,7% в группе 14-18 лет; при этом понижался диапазон дозировок для развития передозировки – с 40 мг/кг в группе 4-7 лет до 20-40 мг/кг в группе 8-13 лет и 10-30 мг/кг в группе 14-18 лет.

Таким образом, прослеживаются особенности дозозависимой реакции с возрастом детей, что потребовало проведения дополнительного корреляционного анализа. В результате корреляционного анализа зависимости между суточной дозой по весу в мг/кг и концентрациями вальпроатов в группе детей 1-18 лет была установлена прямая корреляционная связь средней силы: с уровнем C_{min} $r=0,42$ и с уровнем C_{max} $r=0,50$; корреляционной зависимости между возрастом и концентрациями вальпроатов выявлено не было. Наличие корреляционной связи между дозой и концентрацией вальпроатов у детей позволяет прогнозировать дозовую реакцию.

Результаты ТЛМ вальпроевой кислоты в группе детей 0-90 дней жизни

Анализ концентраций вальпроевой кислоты в группе детей 0-90 дней показал достижение средних значений C_{min} и C_{max} терапевтического диапазона только в 33,9% случаев при средней суточной дозе по весу 43,4 мг/кг (средняя доза 82,6 мг). Частота достижения терапевтического диапазона по уровню

C_{min} или C_{max} была более высокой и составила 84 и 88% соответственно (см. табл. 6). Однако необходимо отметить, что индекс флуктуации C_{max}/C_{min} в этой группе детей был существенно более высоким, чем в группе детей 4-18 лет (2,4 против 1,25, $p<0,01$), что отражает отклонения в фармакокинетике вальпроевой кислоты у новорожденных и является объяснением низкой частоты достижения терапевтических концентраций. Кроме того, у детей 0-90 дней, имевших субтерапевтические концентрации вальпроевой кислоты, средняя суточная доза по весу оказалась практически одинаковой с пациентами, достигшими терапевтического диапазона концентраций, но индекс флуктуации C_{max}/C_{min} был значительно выше и достигал 3,1.

Случаи передозировки вальпроевой кислоты в группе детей 0-90 дней отмечены у 7 (11,9%) пациентов (четыре мальчика и три девочки), а средняя суточная доза по весу была даже несколько меньшая, чем у пациентов, достигших терапевтического диапазона концентраций (см. табл. 6). Обращают на себя внимание два случая достижения сверхтоксических концентраций вальпроевой кислоты: уровень $C_{max}=275$ мг/л у недоношенной девочки 22 дней жизни и весом 0,984 кг и уровень $C_{max}=336$ мг/л у недоношенного мальчика 50 дней жизни и весом 1,26 кг на фоне применения вальпроатов в дозе 40 мг/кг.

Показатель	Возраст 0-30 дней (n=17)	Возраст 31-60 дней (n=35)	Возраст 61-90 дней (n=7)
Средняя суточная доза (мг)	70,2±6,5	86,1±9,5	136,3±33,6
Средняя суточная доза (мг/кг)	37,4±1,1 *	45,0±1,4	45,0±4,6
Средний уровень C_{min} (мг/л)	64,14±9,94**	48,73±5,56	36,74±9,8
Средний уровень C_{max} (мг/л)	106,22±15,98***	88,75±9,89	57,78±13,28
Частота достижения ТДК (%)	29,4%	37,1%	28,6%
Передозировка по уровню C_{min} (средняя доза)	1 чел. (30 мг/кг)	0	0
Передозировка по уровню C_{max} (средняя доза)	3 чел. (33,3 мг/кг)	4 чел. (45 мг/кг)	0

Таблица 7. Сравнение показателей терапевтического лекарственного мониторинга в разных возрастных группах у недоношенных новорожденных.

Примечание. * $p < 0,001$ в сравнении с возрастом 31-60 дней; ** $p < 0,05$ в сравнении с возрастом 61-90 дней;

*** $p < 0,05$ в сравнении с возрастом 31-60 дней и 61-90 дней.

Table 7. Comparison of therapeutic drug monitoring parameters in different age groups among preterm newborns.

Note. * $p < 0.001$ comparing to the age of 31-60 days; ** $p < 0.05$ comparing to the age of 61-90 days; *** $p < 0.05$ comparing to the age of 31-60 days and 61-90 days.

Показатель	Дети 0-90 дней (1)	Дети 4-18 лет (2)	Взрослые (3)
Средняя суточная доза (мг)	87,9±7,3	1021,0±49,3	1201,4±25,3
Средняя суточная доза (мг/кг)	43,1±1,09***1-2	25,9±1,07	-
Средний уровень C_{min} (мг/л)	51,6±4,6*1-3	83,4±3,4***2-3	61,6±1,4
Средний уровень C_{max} (мг/л)	90,1±7,7**1-3	102,7±4,04***2-3	76,3±1,7
Частота достижения ТДК (%): – по уровню C_{min} и C_{max} – по уровню C_{min} – по уровню C_{max}	33,9***1-2,3 42,4 61	77,3*2-3 84 88	66,4 67,4 82,7
Частота случаев передозировки	7 чел (11,9%)	7 чел (9,3%)	3 чел (1%)***1-2,3

Таблица 8. Сравнение результатов терапевтического лекарственного мониторинга вальпроевой кислоты в разных возрастных категориях пациентов.

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Table 8. Comparison of the results of therapeutic drug monitoring for valproic acid in different age groups.

Note. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

Для оценки влияния незрелости систем организма у детей 0-90 дней жизни на фармакокинетику вальпроевой кислоты было проведено деление пациентов по возрастным группам: 0-30 дней, 31-60 дней, 61-90 дней жизни (см. табл. 7). Выявлены значимые различия по средним суточным дозам и концентрациям вальпроевой кислоты у новорожденных 1-го месяца жизни: при применении достоверно меньших суточных доз по весу средний уровень C_{min} и C_{max} оказался достоверно более высоким. В результате данных особенностей концентраций вальпроевой кислоты именно у недоношенных новорожденных 1-го месяца жизни частота случаев сверхтерапевтических концентраций составила 23,5 против 9,5% у младенцев 2-3-го месяцев жизни ($p = 0,07$).

Все выявленные фармакокинетические особенности вальпроевой кислоты у недоношенных новорож-

денных 1-го месяца жизни могут быть результатом незрелости систем организма, характерных для этого периода жизни (низкая концентрация белков плазмы крови, низкая мышечная масса, несостоятельность метаболизма в печени), приводящая к передозировке даже при использовании относительно невысоких дозировок препарата.

Проведенный корреляционный анализ дозовой реакции в группе детей 0-90 дней показал, что между возрастом и концентрацией вальпроевой кислоты имеется слабая обратная зависимость: с уровнем C_{min} $r = -0,25$ и с уровнем C_{max} $r = -0,24$. Это является косвенным отражением возрастного развития незрелых систем организма, участвующих в фармакокинетике вальпроевой кислоты, в первые три месяца жизни. Вместе с тем корреляционная связь между дозой по весу и концентрацией вальпроевой кислоты пол-

ностью отсутствует, что объясняет непредсказуемость дозовой реакции в группе детей 0-90 дней и невысокую частоту достижения терапевтического диапазона концентраций, а также обосновывает особенно высокую практическую значимость ТЛМ.

Сравнение показателей ТЛМ вальпроевой кислоты у детей и взрослых

Нами были проанализированы показатели ТЛМ вальпроевой кислоты у детей в сравнении с показателями у группы взрослых ($n=295$), полученными в ходе ранее проведенного исследования [12]. Выявлены значимые различия по уровню значений C_{\min} и C_{\max} между разными возрастными группами детей с группой взрослых (см. табл. 8). Так, у детей 0-90 дней средний уровень C_{\min} был достоверно меньшим, а средний уровень C_{\max} – достоверно выше, чем у взрослых, что сопровождалось также значимыми различиями в индексе флюктуации C_{\max}/C_{\min} (2,04 против 1,2 соответственно). При этом частота достижения терапевтического диапазона концентраций в этой группе детей наблюдалась почти вдвое меньшая, чем у взрослых, несмотря на статистически более высокую суточную дозу по весу тела. У детей 4-18 лет, наоборот, средний уровень C_{\min} и C_{\max} достоверно превышал аналогичные показатели у взрослых, что проявилось достоверно более высокой частотой достижения терапевтического диапазона концентраций вальпроевой кислоты. Интересно, что индекс флюктуации C_{\max}/C_{\min} в группе детей и у взрослых были сопоставимыми (1,25 и 1,2 соответственно). Показатели корреляционной зависимости между дозой и концентрацией вальпроевой кислоты в группе детей 4-18 лет приближались к группе взрослых (корреляции у взрослых для C_{\min} $r=0,52$ и для C_{\max} $r=0,5$); тогда как в группе детей 0-90 дней такая взаимосвязь полностью отсутствовала.

Различия показателей ТЛМ вальпроевой кислоты между группами детей 0-90 дней, детей 4-18 лет с группой взрослых проявляются более высокой частотой случаев сверхтерапевтических концентраций: 11,9% у детей 0-90 дней, 9,3% у детей 4-18 лет против 1% у взрослых. Причем случаи сверхтоксических концентраций (выше 175 мг/л) наблюдались только в группе детей 0-90 дней (5,1%).

Обсуждение

В данной работе изучали ТЛМ вальпроевой кислоты у новорожденных и детей в диапазоне от 0 до 18 лет. Детский возраст, особенно категория новорожденных и недоношенных, представляют особую уязвимую группу пациентов и, как показали результаты ТЛМ, требуют тщательного анализа дозовой реакции. ТЛМ является важным инструментом персонализированного подхода к фармакотерапии антиконвульсантами в связи с выраженной концентрационно-зависимой эффективностью и токсичностью. ТЛМ позволяет объективизировать

терапевтический уровень концентраций вальпроатов, контролировать безопасность и выявлять сложные случаи передозировки и лекарственных взаимодействий. Особую проблему для клинической практики представляет группа недоношенных новорожденных и младенцев 0-3 месяцев жизни, у которых, по результатам данного исследования, отсутствует прямая концентрационная зависимость от дозы вальпроатов. Так, эффективная терапевтическая концентрация вальпроевой кислоты у детей 0-90 дней отмечалась только в 33,9%, а применение средних доз 40 мг/кг сопровождалось тремя случаями (5,1%) сверхтоксических концентраций вальпроевой кислоты. По мере прохождения возрастных этапов роста и развития детей фармакокинетика вальпроевой кислоты постепенно к возрасту 14 лет подстраивается под взрослый организм, хотя частота передозировки остается в несколько раз более высокой.

Несмотря на значимость ТЛМ антиконвульсантов у детей, публикаций о результатах исследования концентраций этой возрастной группы в реальной клинической практике крайне мало, а для новорожденных вовсе отсутствуют.

Среди современных публикаций, относящихся к 2000-м гг., нам удалось найти только одну от украинских исследователей по ТЛМ антиконвульсантов в реальной практике (2008) у 521 детей с эпилепсией (возрастной диапазон не описан), 67% которых получали вальпроаты в средних дозах 20-30 мг/кг [13]. Основными показаниями для проведения ТЛМ были неэффективность терапии, полипрагмазия и токсические эффекты. Результаты показали, что в группе вальпроатов субтерапевтическая концентрация выявлена в 7,16%, а токсическая – в 4,3%. Эти данные более оптимистичны в сравнении с результатами нашей работы. Но также как и в нашей работе, авторы отметили отсутствие закономерного характера между принимаемой дозой и концентрацией вальпроевой кислоты в крови у детей.

Таким образом, проведение ТЛМ и определение уровня концентраций вальпроевой кислоты в крови у новорожденных и детей дает врачу ценную информацию для принятия решений по терапии. Эффекты терапии в большей степени соответствуют концентрации препарата в крови, чем его дозе, и потому результаты ТЛМ могут частично заменить клинические в оценке эффективности и безопасности терапии вальпроатами, особенно у пациентов с коммуникативными проблемами (младенческий возраст, снижение когнитивных функций, неврологический дефицит).

ТЛМ антиконвульсантов в детском возрасте является актуальным методом контроля эффективности и безопасности лечения пациентов. Более широкое применение ТЛМ и повышение информированности специалистов о результатах ТЛМ в реальной практике имеет важное практическое значение для оптимизации фармакотерапии эпилепсии и неврологическими расстройствами (эписиндромом).

Литература:

1. 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.
2. Johannessen S.I., Landmark C.J. Value of therapeutic drug monitoring in epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2008; 8 (6): 929-39.
3. Milsap R.L., Jusko W.J. Pharmacokinetics in the Infant. *Environ Health Perspect*. 1994; 102 (11): 107-110.
4. Morselli P.L., Franco-Morselli R., Bossi L. Clinical Pharmacokinetics in Newborns and Infants: Age-related Differences and Therapeutic Implications. *Clinical Pharmacokinetics*. 1980; 5: 485-527.

References:

1. 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.
2. Johannessen S.I., Landmark C.J. Value of therapeutic drug monitoring in epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2008; 8 (6): 929-39.
3. Milsap R.L., Jusko W.J. Pharmacokinetics in the Infant. *Environ Health Perspect*. 1994; 102 (11): 107-110.
4. Morselli P.L., Franco-Morselli R., Bossi L. Clinical Pharmacokinetics in Newborns and Infants: Age-related Differences and Therapeutic Implications. *Clinical Pharmacokinetics*. 1980; 5: 485-527.

5. Gilmall J.T. Therapeutic Drug Monitoring in the Neonate and Paediatric Age Group: Problems and Clinical Pharmacokinetic Implications. *Clin Pharmacokinet*. 1990; 19: 1-10.
6. Walson P.D. Role of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) in Pediatric Anti-Convulsant Drug Dosing. *Brain Dev*. 1994; 16 (1): 23-26.
7. Aldaz A., Ferriols R., Aumente D. et al. Pharmacokinetic Monitoring of Antiepileptic Drugs. *Farm Hosp*. 2011; 35: 326-39.
8. 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.
9. 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.
10. Warner A., Privitera M., David B. Standards of laboratory practice: antiepileptic drug

monitoring. *Clinical Chemistry*. 1998; 44 (5): 1085-95.

11. Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б., Бондарева И.Б., Соколов А.В., Тищенко И.Ф. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов. СПб. 2000; 203 с.
12. 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; 5 (3): 6-16.
13. 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.
10. Warner A., Privitera M., David B. Standards of laboratory practice: antiepileptic drug monitoring. *Clinical Chemistry*. 1998; 44 (5): 1085-95.
11. Gusev E.I., Belousov Yu.B., Gekht A.B., Bondareva I.B., Sokolov A.V., Tishchenkova I.F. Treatment of epilepsy: rational dosing of anticonvulsants [*Lechenie epilepsii: ratsional'noe dozirovanie antikonvul'santov (in russian)*]. SPb. 2000; 203 s.
12. Belousov Yu.B., Leonova M.V., Shteinberg L.L., Tishchenkova I.F., Sokolov A.V. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2013; 5 (3): 6-16.
13. Evtushenko S.K., Ivanova N.Yu., Omel'yanenko A.A., Evtushenko I.S. *Mezhdunarodnyi neurologicheskii zhurnal*. 2008; 5 (21): 15-21.

Сведения об авторах:

Леонова Марина Васильевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел. +7(495)434-03-29. E-mail: anti23@mail.ru.

Ивжиц Марина Александровна – ассистент кафедры общей и клинической фармакологии медицинского факультета Российский Университет дружбы народов. Адрес: ул. Миклухо-Маклая, д. 6., Москва, Россия, 117198. Тел. +7(495)787-38-27. E-mail: ivzhits@yandex.ru.

Тищенко Ирина Федоровна – к.х.н. заведующий лабораторией кафедры клинической фармакологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел. +7(495)434-03-29. E-mail: tishchenkova@mail.ru.

Штейнберг Людмила Львовна – к.м.н., врач-терапевт ООО «Клиника Бессалар», Центр Клинических Исследований. Адрес: Карамышевская наб., 44, Москва, Россия, 123423. Тел. +7(499)346-21-15, доб. 137 или 121. E-mail: shteinbergl@gmail.com

Authors' information:

Leonova Marina Vasilievna – MD, professor, chief of the Department of Clinical Pharmacology at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia. Address: 1 Ostrovityanova St., Moscow, Russia, 117997. Tel. +7(495)434-03-29. E-mail: anti23@mail.ru.

Ivzhits Marina Alexandrovna – assistant of the Department of General and Clinical Pharmacology, medical faculty at Peoples' Friendship University Of Russia. Address: 6 Miclucho-Maclaya St., Moscow, Russia, 117198. Tel. +7(495)787-38-27. E-mail: ivzhits@yandex.ru.

Tishchenkova Irina Fedorovna – PhD, head of the laboratory, Department of Clinical Pharmacology at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia. Address: 1 Ostrovityanova St., Moscow, Russia, 117997. Tel. +7(495)434-03-29. E-mail: tishchenkova@mail.ru.

Shteinberg Ludmila Lvovna – PhD, physician at LLC "Bessalar Clinic", Clinical Research Center. Address: 44 Karamyshevskaya nab., Moscow, Russia, 123423. Tel. +7(499)346-21-15, EXT.137 or 121. E-mail: shteinbergl@gmail.com.