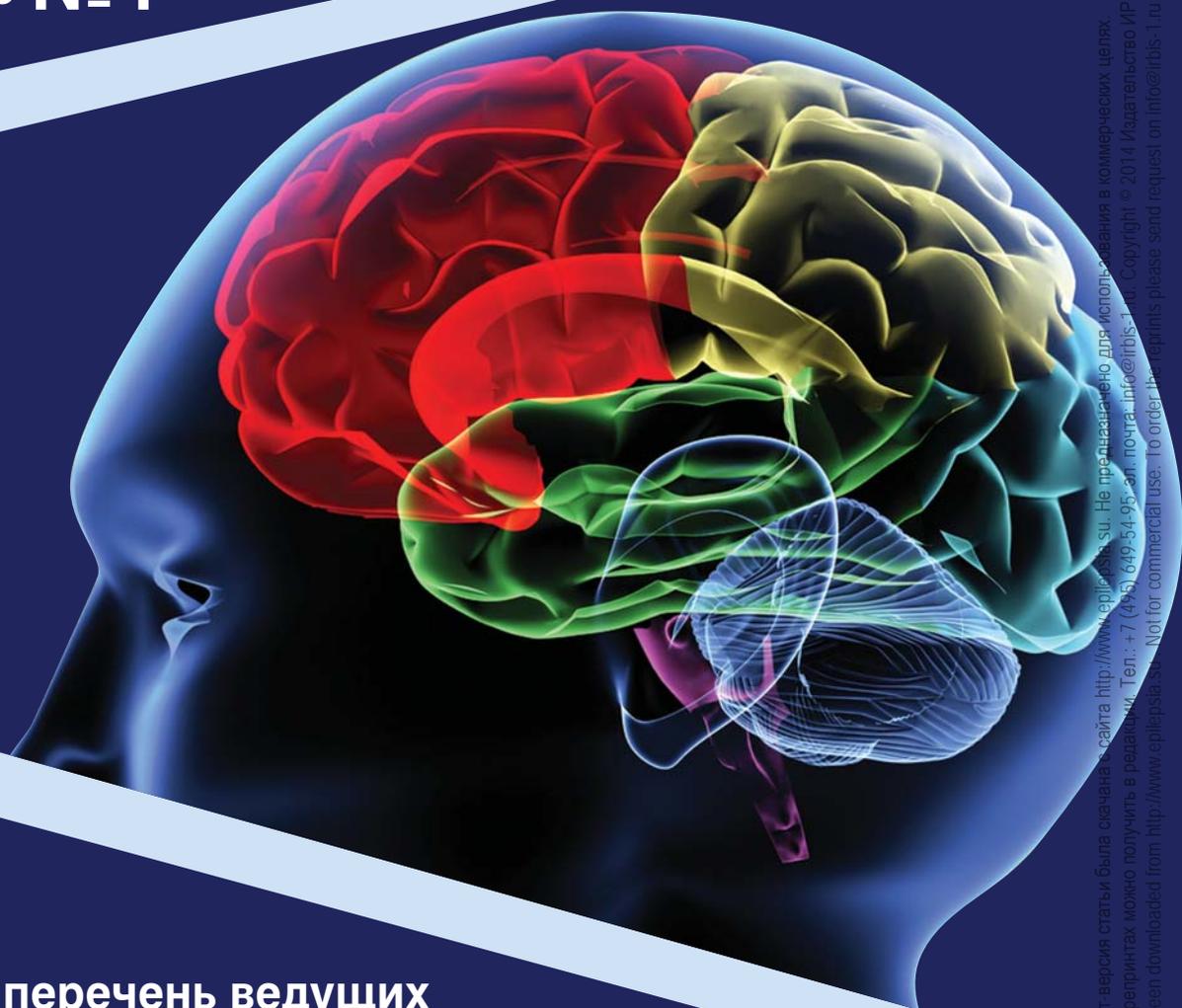


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2014 Том 6 №4



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

Импакт-фактор РИНЦ – 0,506

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АНТИКОНВУЛЬСАНТАМИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

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

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

*Резюме: представлены результаты терапевтического лекарственного мониторинга антиконвульсантов (АЭП) – вальпроатов и карбамазепина. Проанализированы данные 800 больных с эпилепсией, получавших вальпроаты и карбамазепин в монотерапии, их комбинации и комбинации с другими антиконвульсантами. Определяли минимальную плазменную концентрацию – *Стп* (перед приемом очередной дозы) и максимальную – *Стах* (на фоне очередной дозы); терапевтический диапазон вальпроатов – 50-150 мг/л, карбамазепина – 4-12 мг/л. Уровень концентраций вальпроатов на фоне комбинации с карбамазепином оказался достоверно меньшим, чем при монотерапии: *Стп* 44,1±1,4 против 62,1±2,0 ($p<0,001$) и *Стах* 57,6±1,9 против 76,5±2,4 соответственно при сопоставимых средних суточных дозах. Частота достижения терапевтического диапазона концентраций вальпроатов при комбинации с карбамазепином составила 34 против 67% при монотерапии, как результат индукции карбамазепином метаболизма вальпроевой кислоты. Для карбамазепина прослеживалась тенденция к более высокой частоте на фоне комбинаций с АЭП – 86 и 86,3% против 75,9% при монотерапии, хотя использовались более высокие средние суточные дозы. Однако уровень концентраций карбамазепина был достоверно выше только на фоне комбинаций с другими АЭП в сравнении с монотерапией и комбинацией с вальпроатами: *Стп* 8,0±0,2 против 6,1±0,16 и *Стах* 9,4±0,2 против 7,3±0,18 ($p<0,001$) соответственно. Частота достижения терапевтического диапазона концентраций по обоим препаратам одновременно составила лишь 28,5%. Таким образом, показан вклад лекарственных взаимодействий вальпроатов и карбамазепина при проведении комбинированной фармакотерапии эпилепсии.*

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

Известно, что эффективность лечения эпилепсии во многом зависит от концентраций антиконвульсантов (АЭП). АЭП характеризуются высокой межиндивидуальной вариабельностью плазменной концентрации, тесной корреляционной зависимостью между концентрацией и токсическими эффектами или узкой терапевтической широтой, наличием лекарственных взаимодействий между препаратами. Частота комбинированной терапии АЭП в клинической практике составляет 19-24%, но при рефрактерности к лечению может достигать 65%, что с учетом особенностей фармакокинетики препаратов способствует развитию лекарственных взаимодействий, влияющих на эффективность и безопасность терапии, требует проведения терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) [3,5].

Карбамазепин и вальпроевая кислота являются наиболее часто применяемыми АЭП и имеют доказанную эффективность в лечении различных клинических форм эпилепсии у взрослых и детей. Вместе с тем, они характеризуются целым рядом фармакокинетических особенностей, которые затрудняют дозирование как при монотерапии, так и в комбинации с другими АЭП. Особенностью фармакокинетики карбамазепина является индукция и аутоиндукция метаболизма при длительном применении (преимущественно цитохромом P450), что может изменять его эффективность и требует проведения ТЛМ. Вальпроевая кислота имеет концентрационно-зависимую фармакокинетику, определяемую степенью связывания с белками плазмы крови и клиренсом. Клиренс вальпроевой кислоты осуществляется несколькими путями метаболизма в печени (50% глюкуронизаци-

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.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2014 Издательство ИРБИС. Все права охраняются. This article has been downloaded from <http://www.epilepsia.ru>. Not for commercial use. To order the reprints please send request on info@irbis-1.ru. Copyright © 2014 IRBIS Publishing House. All right reserved.

Препарат	Главный путь метаболизма	Метаболизм CYP450	Индукция CYP	Ингибирование CYP	Метаболизм UGT	Индукция UGT	Ингибирование UGT
Карбамазепин	Оксидация	CYP3A4, эпоксид гидролаза	CYP3A4, 2C9, 1A2	Нет	Нет	Да	Нет
Вальпроевая кислота	Оксидация, глюкуронизация	CYP 2A6, 2C9, 2C19, 2B6, оксидазы	Нет	CYP2C9, 3A4, эпоксид гидролаза	UGT1A3, 2B7	Нет	Да

Таблица 1. Взаимодействие карбамазепина и вальпроевой кислоты с метаболизирующими ферментами печени CYP450, CYP, UGT.

ей, 40% оксидацией, 10% цитохромом P450) и также зависит от дозы и концентрации; кроме того вальпроевая кислота является ингибитором метаболизирующих ферментов печени (в частности, цитохрома P450), включая аутоингибирование метаболизма [1,4]. Кроме того, оба препарата, взаимодействуя с метаболизирующими ферментами печени, способны изменять их активность и влиять на метаболизм других препаратов, в частности АЭП, что является причиной лекарственных взаимодействий (см. табл. 1) [5].

Представляет интерес исследование концентраций АЭП в реальной практике лечения пациентов с эпилепсией. По нашим данным, при первичном анализе результатов ТЛМ вальпроатов и карбамазепина частота достижения терапевтических концентраций составила 66,4 и 78,6% соответственно [1]. Наибольшая частота достижения терапевтических концентраций на фоне применения вальпроатов наблюдалась в 97% в диапазоне доз 1501-2000 мг/сут.; случаи передозировки отмечены в 0,1% только по уровню Стмах при использовании доз 1500 и 2400 мг/сут. (токсической концентрации для ЦНС выше 175 мг/л не было ни в одном случае), а у трех пациентов, несмотря на применение средних терапевтических доз вальпроатов, уровень концентраций оказался парадоксально низким (менее 11 мг/л). На фоне применения препаратов карбамазепина наиболее высокая частота достижения терапевтических концентраций была отмечена в диапазоне доз 601-1200 мг/сут. (89,2%); случаи передозировки отмечались существенно чаще – в 1,25% при использовании доз 800-1600 мг/сут., а по уровню Стмах частота передозировки имела место в 7,1% (в т.ч. токсическая концентрация более 15 мг/л у двух пациентов) чаще при приеме доз выше 1000 мг/сут. и в комбинации с другими антиконвульсантами. Парадоксально низкие концен-

трации карбамазепина были выявлены в четырех случаях (например, у одного пациента при дозе 2000 мг концентрация была равна 0 мг/л). Таким образом, при использовании вальпроатов частота субтерапевтических концентраций была значительно выше, чем при использовании карбамазепина (16,3% против 6,3%), тогда как частота случаев сверхтерапевтических концентраций – чаще в группе получавших карбамазепин.

Следующим этапом нашей работы было проведение анализа результатов ТЛМ при комбинированной терапии вальпроатами и карбамазепинами для выявления клинической значимости лекарственных взаимодействий.

Материалы и методы

Материалом исследования явились результаты ТЛМ у пациентов с эпилепсией, проведенные в лаборатории фармакокинетики на кафедре клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, в рамках обсервационного ретроспективного исследования за период с 2009 по 2013 г. Были отобраны результаты ТЛМ 800 пациентов, которые получали препараты вальпроатов и карбамазепина в режиме монотерапии или в комбинациях. В соответствии с задачами исследования пациенты были разделены на группы: применение монотерапии вальпроатами или карбамазепином, применение вальпроатов или карбамазепина в комбинации с другими АЭП, применение вальпроатов и карбамазепина в комбинации (см. табл. 2).

Препараты вальпроевой кислоты были представлены 10 торговыми наименованиями, 85,5% из них относились к лекарственным формам с замедленным высвобождением. Но наиболее часто в клинической практике использовался Депакин хроно (60%). Из препаратов карбамазепина применялись семь

Показатель	Вальпроаты монотерапия	Вальпроаты комбинации с др. АЭП	Карбамазепин монотерапия	Карбамазепин Комбинации с др. АЭП	Вальпроаты+ карбамазепин
Число пациентов	165	130	224	95	186
Мужчины/ женщины	86/79	53/77	114/108	39 / 56	104 / 82
Средний возраст (лет)	31,8±0,9	30,4±0,8	40,6±1,0	36,5±1,1	34,1±1,6
Число комбинаций:					
2 АЭП		101		66	131
3 АЭП		24		26	53
4 АЭП		5		3	2

Таблица 2. Общая характеристика пациентов, получавших антиконвульсанты.

Препарат	Характеристика лекарственных форм	Число больных (%)
<i>Вальпроаты</i>		
Депакин	Таблетки немедленного высвобождения	16 (3,3%)
Депакин хроно	Матриксные таблетки с замедленным высвобождением (пролонгированного действия)	291 (60,6%)
Депакин хроносфера	Гранулы с замедленным высвобождением в форме саше (пролонгированного действия)	11 (2,3%)
Депакин энтерик	Таблетки с кишечнорастворимой оболочкой (отсроченное и замедленное высвобождение)	9 (1,9%)
Конвулекс	Таблетки немедленного высвобождения	44 (9,1%)
Конвулекс ретард	Матриксные таблетки с замедленным высвобождением (пролонгированного действия)	92 (19,2%)
Вальпарин	Таблетки немедленного высвобождения	6 (1,3%)
Вальпарин ХР	Матриксные таблетки с замедленным высвобождением (пролонгированного действия)	5 (1%)
Конвульсофин	Матриксные таблетки с замедленным высвобождением (пролонгированного действия)	4 (0,8%)
Энкорат хроно	Таблетки с контролируемым высвобождением (пролонгированного действия)	2 (0,4%)
<i>Препараты карбамазепина</i>		
Карбамазепин	Таблетки немедленного высвобождения	52 (10,3%)
Тегретол	Таблетки немедленного высвобождения	30 (5,9%)
Тегретол CR	Матриксные таблетки с замедленным высвобождением (пролонгированного действия)	93 (18,4%)
Финлепсин	Таблетки немедленного высвобождения	73 (14,5%)
Финлепсин ретард	Матриксные таблетки с замедленным высвобождением (пролонгированного действия)	257 (50,9%)

Таблица 3. Характеристика антиконвульсантов.

торговых наименований, 84,5% были представлены лекарственными формами с замедленным высвобождением; в половине случаев применялся Финлепсин ретард. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 3.

Концентрация вальпроевой кислоты и карбамазепина определялась с помощью ВЭЖХ [2]. Исследовались две пробы крови при равновесном состоянии (steady state): перед приемом очередной разовой дозы препарата (C_{min}) и через 2-2,5 ч после приеме очередной дозы (C_{max}). Терапевтический диапазон концентраций вальпроевой кислоты считали 50-150 мг/л [2]; концентрация выше 175 мг/л является нейротоксичной [10]. Терапевтический диапазон концентраций карбамазепина считали в пределах 4-12 мг/л для всех пациентов; концентрация выше 15 мг/л яв-

ляется токсичной. Рассчитывали отношение C_{max}/C_{min} для оценки степени флюктуации концентрации.

Результаты ТЛМ вальпроевой кислоты на фоне монотерапии и в комбинациях

Первичный анализ концентраций вальпроевой кислоты у пациентов, получавших монотерапию и комбинации с другими АЭП и карбамазепином, показал, что средние суточные дозы вальпроатов были более высокими при комбинации с карбамазепином (1246,8 мг), а средние значения C_{min} и C_{max} – почти на 30% ниже уровня, достигнутого при монотерапии или в комбинации с другими АЭП (см. табл. 4). Диапазон доз вальпроатов при комбинации с карбамазепином не отличался от такового при использовании монотерапии или комбинации с другими АЭП.

Показатель	Группы пациентов		
	Монотерапия (n=165)	Комбинация с другими АЭП (n=130)	Комбинация с карбамазепином (n=186)
Средняя суточная доза, мг	1197,1±34,8	1206,9±37,0	1246,8±38,4
Диапазон суточных доз, мг	300-3000	450-2000	150-2650
C_{min} , мг/л	62,1±2,0	60,9±2,0	44,1±1,4*
C_{max} , мг/л	76,5±2,4	76,0±2,5	57,6±1,9*

Таблица 4. Сравнение доз и плазменных концентраций вальпроатов при монотерапии и в комбинациях.

Примечание. * $p < 0,001$ в сравнении с группами монотерапии и комбинации с другими АЭП.

Показатель	Группы пациентов		
	Монотерапия (n=165)	Комбинация с другими АЭП (n=130)	Комбинация с карбамазепином (n=186)
Доля больных, достигших ТДК ¹ , % (n)	67 (110)	67 (87)	34 (63)
Средняя суточная доза, мг	1330,5±41,1	1318,4±42,7	1576,2±64,4*
Диапазон суточных доз, мг	600-3000	600-3000	600-2500
С _{min} , мг/л	75,0±1,8	72,2±1,7	66,8±2,4**
С _{max} , мг/л	90,7±2,2	87,2±2,1	84,1±3,1**

Таблица 5. Сравнение доз и плазменных концентраций вальпроатов при монотерапии и в комбинациях у пациентов, достигших терапевтического диапазона концентрации.

Примечание. ТДК – терапевтический диапазон концентраций; ¹одновременно по С_{min} и С_{max}; *p<0,001 в сравнении с группами монотерапии и комбинации с другими АЭП; **p<0,05 в сравнении с группой монотерапии.

Применение вальпроевой кислоты в монотерапии и комбинации с другими АЭП показало, что достижение средних значений С_{min} и С_{max} в терапевтическом диапазоне отмечалось в 2 раза чаще, чем при комбинации вальпроатов с карбамазепином (67 против 34%) (см. табл. 5). У пациентов, достигших терапевтического диапазона концентрации вальпроевой кислоты на фоне комбинации с карбамазепином, средняя суточная доза была достоверно выше и составила 1576,2 мг, в отличие от монотерапии или комбинации с другими АЭП. При этом средние значения С_{min} и С_{max} были статистически достоверно меньшими почти на 10% в отличие от режима монотерапии вальпроатами, что является результатом лекарственного взаимодействия.

Частота недостижения терапевтического диапазона концентраций вальпроатов на фоне комбинации с карбамазепином достигала 40%, а по уровню С_{min} – у 64,5% значение концентрации было меньше нижней границы терапевтического диапазона (32,0±1,8 мг/л) (см. табл. 6). Средняя суточная доза вальпроатов, не обеспечившая терапевтического диапазона в комбинации с карбамазепином, составила 929,5±60,4 мг, что также превышало средние дозы на фоне монотерапии и комбинации с другими АЭП. В то же время у 37 (49,3%) из 75 пациентов с субтерапевтически-

ми концентрациями вальпроевой кислоты суточная доза препаратов была в пределах средней терапевтической (1000 мг/сут. и более). У девяти человек уровень концентраций вальпроевой кислоты С_{max} и С_{min} оставался крайне низким – менее 20 мг/л, несмотря на применение суточных доз выше 500 мг/сут. У одной женщины при приеме суточной дозы вальпроата 750 мг отмечались очень низкие концентрации С_{min}=11,1 мг/мл и С_{max}=4,6 мг/мл, что может свидетельствовать о присутствии фармакогенетических нарушений метаболизма вальпроевой кислоты (в частности, фермента UGT2B, который на 40% участвует в метаболизме) [6,9].

Случаи передозировки вальпроатов на фоне комбинации с карбамазепином у больных не были отмечены, тогда как при монотерапии вальпроатами сверхтерапевтическая концентрация имела место у одного пациента (0,6%) в дозе 2400 мг/сут. и на фоне комбинации с другими АЭП – у двух пациентов (1,5%) в средней дозе 1500 мг/сут.; ни в одном случае концентрация не превысила токсичный уровень (175 мг/л).

Частота достижения терапевтического диапазона концентраций вальпроевой кислоты на фоне комбинации с карбамазепином не зависела от препаратов и лекарственных форм (см. рис. 1). Хотя прослежива-

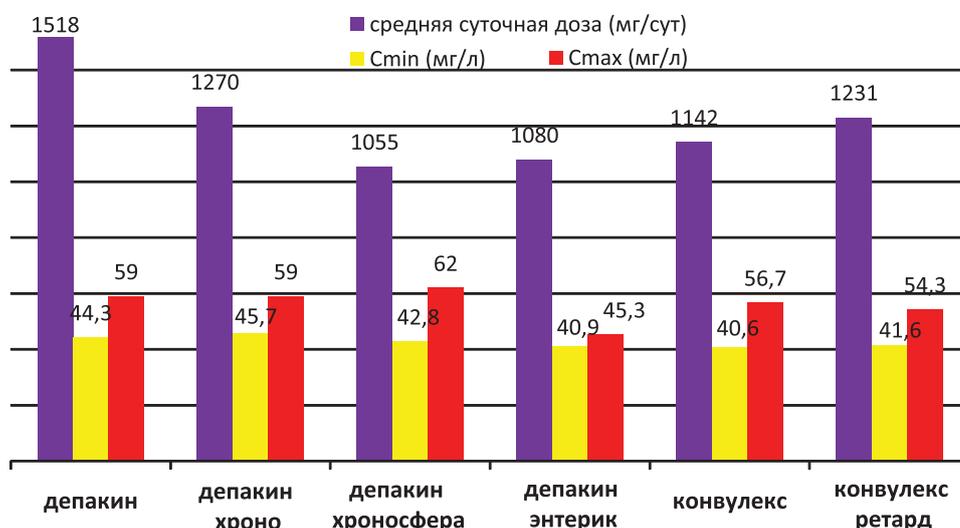


Рисунок 1. Сравнение суточных доз и плазменных концентраций при использовании разных препаратов вальпроатов на фоне комбинации с карбамазепином.

Показатель	Группы пациентов		
	Монотерапия (n=165)	Комбинация с другими АЭП (n=130)	Комбинация с карбамазепином (n=186)
Пациенты, не достигшие ТДК ¹ , % (n)	17,5 (29)	14,6 (19)	40 (75)
Средняя суточная доза, мг	846,6±64,9	778,9±77,5	929,5±121,0
Диапазон суточных доз, мг	300-1500	300-1500	150-2000
Cmin, мг/л	28,3±2,3	28,1±1,5	27,6±2,3
Cmax, мг/л	34,9±2,2	35,2±2,1	35,2±2,9

Таблица 6. Сравнение доз и плазменных концентраций вальпроатов при монотерапии и в комбинациях у пациентов, не достигших терапевтического диапазона концентрации.

Примечание: ТДК – терапевтический диапазон концентраций; ¹одновременно по Cmin и Cmax.

Диапазон суточных доз вальпроатов	Вальпроаты в комбинации с карбамазепином				Вальпроаты в монотерапии и комбинации с другими АЭП			
	Средняя суточная доза (мг)	Cmin (мг/л)	Cmax (мг/л)	Частота достижения ТДК, %	Средняя суточная доза (мг)	Cmin (мг/л)	Cmax (мг/л)	Частота достижения ТДК, %
Менее 500 мг	305	16,7±4,8	25,6±6,0	0	452,8	27,2±2,5	35,1±3,0	0
501-1000 мг	874,2	36,1±2,4	47,8±3,1	18,2	915,7	55,8±1,8	69,7±2,3	60
1001-1500 мг	1418,7	50,6±2,6	67,3±3,3	48,4	1372,0	65,8±2,1	81,8±2,6	75
1501-2000 мг	1907,4	54,1±4,0	70,0±5,0	51,8	1835,5	81,5±3,5	96,8±4,0	97
2001 и более	2259,1	71,6±6,0	82,8±8,0	81,8	2578,6	95,7±11,5	117,2±9,8	86

Таблица 7. Анализ плазменных концентраций вальпроовой кислоты в разных диапазонах суточных дозировок.

Примечание. ТДК – терапевтический диапазон концентраций.

лась тенденция к несколько большей частоте при использовании Депакина хроно при более низкой суточной дозе.

Результаты ТЛМ были дополнительно проанализированы с учетом средних терапевтических дозировок вальпроатов, применяемых в клинической практике. Обычно начальные дозы препаратов не превышают 1000 мг/сут. (из расчета 10-15 мг/кг для взрослых), в дальнейшем дозы титруются по клинической эффективности и в среднем составляют 1000-2000 мг/сут. (из расчета 20-30 мг/кг). Однако на фоне комбинации с карбамазепином изменяется метаболизм вальпроовой кислоты – карбамазепин выступает индуктором метаболизма. Соответственно достижение терапевтического диапазона концентраций вальпроовой кислоты при использовании начальных дозировок (до 1000 мг/сут.) на фоне комбинации с карбамазепином отмечалось только у 1,1% пациентов, а в диапазоне средних терапевтических доз их доля возрас- тала до 29,6%. Более детальная характеристика результатов ТЛМ в разных диапазонах дозировок вальпроатов представлена в таблице 7. Из данных таблицы видно, что при использовании доз менее 500 мг/сут., которые применялись менее 10% пациентов, не обеспечивался терапевтический диапазон концентраций вальпроовой кислоты ни у одного больного как при монотерапии, так и в комбинации с другими АЭП. При использовании доз 501-1000 мг/сут., которые применялись у 35-40% пациентов, частота достижения терапевтического диапазона концентраций вальпроовой кислоты на фоне комбинации вальпроатов с карбамазепином составила лишь 18,2% против 60% на фоне монотерапии и комбинации с другими

АЭП. Только при применении дозировок вальпроатов 1001-2000 мг/сут. в комбинации с карбамазепином обеспечивалось достижение терапевтического диапазона концентраций у половины пациентов, тогда как использование вальпроатов в монотерапии или комбинации с другими АЭП определяло достижение терапевтических концентраций у подавляющего большинства пациентов (более 75%). Самая высокая частота достижения терапевтических концентраций на фоне комбинации вальпроатов с карбамазепином наблюдалась только при использовании доз более 2000 мг/сут. и составила 81,8%.

Таким образом, проведенный анализ данных ТЛМ вальпроатов на фоне комбинации с карбамазепином показал значимость этого метода для оптимизации комбинированной фармакотерапии пациентов с эпилепсией. Отмечена низкая частота достижения терапевтического диапазона концентрации вальпроатов при использовании комбинации с карбамазепинами. Выявлены редкие случаи парадоксально низких значений концентраций даже при использовании средних суточных дозировок, что оправдывает проведение ТЛМ на фоне фармакотерапии в терапевтических дозах 500-2000 мг/сут.

Результаты ТЛМ карбамазепина на фоне комбинации с вальпроатами

Первичный анализ концентраций карбамазепина у пациентов, получавших монотерапию в комбинации с разными АЭП, не выявил значимого влияния вальпроатов на средние дозы и концентрации карбамазепина; вместе с тем получены данные о влиянии других АЭП – препараты карбамазепина использовались

Показатель	Группы пациентов		
	Монотерапия (n=224)	Комбинация с другими АЭП (n=95)	Комбинация с вальпроатами (n=186)
Средняя суточная доза, мг	797,3±26,4	1080,0±30,4*	960,2±26,8
Диапазон суточных доз, мг	300-2000	400-1800	150-1900
C _{min} , мг/л	6,1±0,16	8,0±0,2**	6,1±0,2
C _{max} , мг/л	7,3±0,18	9,4±0,2**	7,1±0,4

Таблица 8. Сравнение доз и плазменных концентраций карбамазепина при монотерапии и в комбинациях.

Примечание. * $p < 0,05$ и ** $p < 0,001$ в сравнении с группами монотерапии и комбинации с вальпроатами.

Показатель	Группы пациентов		
	Монотерапия (n=224)	Комбинация с другими АЭП (n=95)	Комбинация с вальпроатами (n=186)
Доля больных, достигших ТДК ¹ , % (n)	75,9% (170)	86,3% (82)	86% (160)
Средняя суточная доза, мг	8413,5±26,6	1085,4±31,2*	1019,1±28,9*
C _{min} , мг/л	6,5±0,12	7,8±0,18**	6,5±0,2
C _{max} , мг/л	7,8±0,14	9,1±0,19**	7,6±0,2

Таблица 9. Сравнение доз и плазменных концентраций карбамазепина при монотерапии и в комбинациях у пациентов, достигших терапевтического диапазона концентрации.

Примечание. ТДК – терапевтический диапазон концентраций; Одновременно по C_{min} и C_{max}; * $p < 0,001$ в сравнении с группой монотерапии; ** $p < 0,001$ в сравнении с группой монотерапии и комбинацией с вальпроатами.

в достоверно более высоких дозировках и достигнуты достоверно более высокие средние значения C_{min} и C_{max} почти на 30% в сравнении с монотерапией или в комбинации с вальпроатами (см. табл. 8). Диапазон доз карбамазепина при комбинации с другими АЭП значимо не отличался от такового при использовании монотерапии или комбинации с вальпроатами.

Частота достижения терапевтического диапазона концентрации карбамазепина на фоне комбинации с вальпроатами достоверно не различалась с группой монотерапии или комбинации с другими АЭП, хотя прослеживается тенденция к более высокой доле пациентов с терапевтическими концентрациями карбамазепина на фоне различных комбинаций (86 и 86,3% против 75,9%), причем по показателю C_{max} достигли терапевтического значения на фоне комбинации карбамазепина с вальпроатами 94,6% пациентов. При этом использовались более высокие средние суточные дозы карба-

мазепина в комбинациях с АЭП, но по уровням концентраций карбамазепина не было получено различий между группой монотерапии и комбинации с вальпроатами, хотя они были выявлены по группе комбинации с другими АЭП, что может быть результатом лекарственных взаимодействий (см. табл. 9).

Важно отметить, что препараты карбамазепина короткого действия применялись в достоверно меньших дозировках, чем препараты пролонгированного действия (Тегретол CR, Финлепсин ретард), соответственно и достигнутый средний уровень концентраций C_{min} и C_{max} был достоверно меньший. В результате частота достижения терапевтического диапазона концентраций была выше для препаратов пролонгированного действия: 100% для Тегретола CR и 84% для Финлепсина ретард против 57 и 78% для карбамазепина и Финлепсина короткого действия соответственно (см. рис. 2).

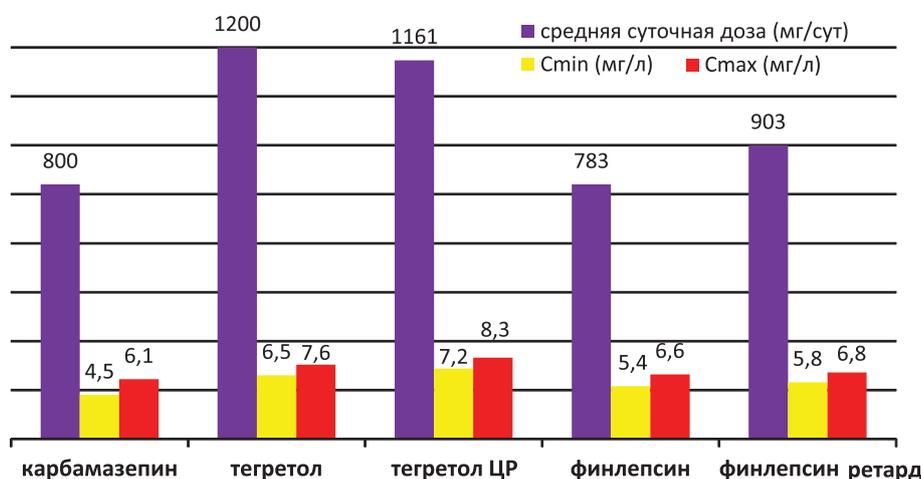


Рисунок 2. Сравнение суточных доз и плазменных концентраций разных препаратов карбамазепина на фоне комбинации с вальпроатами.

Диапазон суточных доз карбамазепина	Карбамазепин в комбинации с вальпроатами				Карбамазепин в монотерапии и комбинации с другими АЭП			
	Средняя доза (мг/сут.)	Сmin (мг/л)	Сmax (мг/л)	Частота достижения ТДК(%)	Средняя доза (мг/сут.)	Сmin (мг/л)	Сmax (мг/л)	Частота достижения ТДК(%)
Менее 600 мг	447,4	4,3±0,3	5,2±0,3	51,3/–	485,3	4,9±0,18	5,96±0,19	64,3/–
601-1200 мг	991,6	6,4±0,2	7,5±0,2	95,8/0,8	955,4	7,4±0,16	8,6±0,18	89,2/1,3
1201 и более	1541,1	7,1±0,4	8,4±0,4	92,9/3,5	1549	8,6±0,3	10,0±0,35	79,6/4,1

Таблица 10. Анализ плазменных концентраций карбамазепина в разных диапазонах суточных дозировок.

Примечание. ТДК – терапевтический диапазон концентраций.

Интересно, что у мужчин суточная доза препаратов карбамазепина была достоверно выше, чем у женщин, и концентрации Сmin и Сmax также более высокие (см. рис. 3). Вместе с тем, гендерных различий в частоте достижения терапевтических концентраций карбамазепина на фоне комбинации с вальпроатами не было выявлено (для мужчин – 86,5%, для женщин – 85,3%).

Прослеживается тенденция к меньшей частоте субтерапевтических концентраций карбамазепина при комбинациях с АЭП. Так, доля пациентов, не достигших терапевтического диапазона концентраций на фоне комбинации карбамазепина с вальпроатами, составила всего 5,3% (n=10), а в группе монотерапии карбамазепином – 8,9% (n=20). Причем у подавляющего большинства (80%) пациентов с субтерапевтическими концентрациями карбамазепина на фоне комбинации с вальпроатами суточные дозы, которые относятся к начальным, были в диапазоне 150–600 мг/сут., и только в двух случаях доза составила более 1000 мг/сут. Необходимо отметить, что в группе комбинации карбамазепина с другими АЭП пациентов с субтерапевтическими значениями Сmin и Сmax вовсе не было. Эти результаты косвенно подтверждают более высокий уровень концентраций карбамазепина при использовании комбинаций с АЭП, вероятно, связанный с лекарственными взаимодействиями.

Число случаев сверхтерапевтических концентраций у пациентов, принимавших препараты карбамазепина в комбинации с вальпроатами, составило 2 (0,1%); но по уровню Сmax таких пациентов было 5 (2,6%), но ни в одном из них концентрация не превысила токсический уровень (более 15 мг/л). При этом частота передозировок на фоне монотерапии составила 1,8% (n=4), а при комбинации карбамазепина с другими АЭП случаи передозировки отмечались только по показателю Сmax при средней дозе 1200 мг. Средний уровень дозировок карбамазепина существенно не различался при разных схемах лечения и составил 1200–1300 мг/сут.

Результаты ТЛМ были дополнительно проанализированы с учетом средних терапевтических дозировок карбамазепина, применяемых в клинической практике. Обычно начальные дозы препаратов составляют до 600 мг/сут., в дальнейшем они титруются по клинической эффективности и в среднем составляют 1000–2000 мг/сут. Соответственно достижение терапевтического диапазона концентраций карбамазепина при использовании начальных дозировок (до 600 мг/сут.) на фоне комбинации с вальпроатами отмечалось у 51,3% пациентов, а при использовании более высоких дозировок (600 мг/сут. и более) их доля возрастала до 95,8% (см. табл. 10). Из таблицы 10 видно, что наибольшая частота достиже-

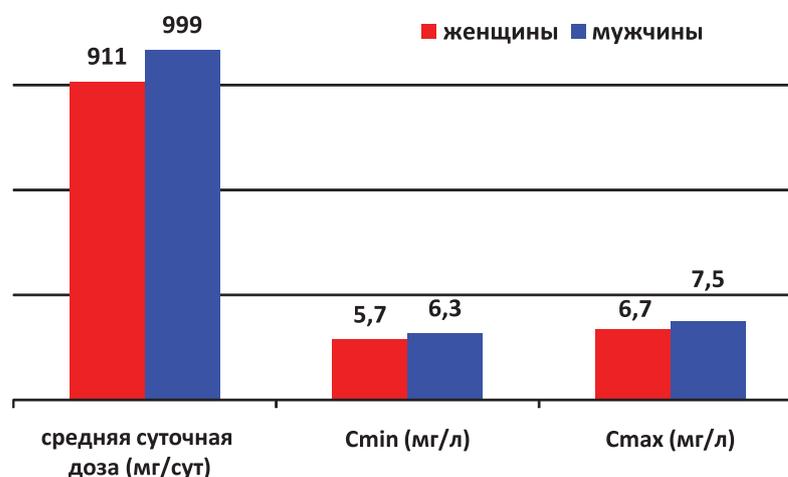


Рисунок 3. Сравнение суточных доз и плазменных концентраций карбамазепина у мужчин и женщин, получавших комбинацию с вальпроатами.

Группа	Препараты	Средняя суточная доза (мг)	Диапазон суточных доз (мг)	С _{min} (мг/л)	С _{max} (мг/л)
Пациенты, достигшие ТДК одновременно по обоим препаратам (n= 53, 28,5%)	Вальпроаты	1571,7±71,2	600-2500	66,9±2,7	84,7±3,4
	Карбамазепины	938,7±49,7	400-1600	6,2±0,3	7,2±0,3
Пациенты, не достигшие ТДК одновременно по обоим препаратам (n= 4, 2,2%)	Вальпроаты	1437,5±302,2	1250-1500	38,0±11,4	45,1±14,6
	Карбамазепины	500,0±210,8	200-1000	2,25±1,2	2,75±1,3

Таблица 11. Сравнение дозировок и плазменных концентраций у пациентов, получавших карбамазепин и вальпроевую кислоту при комбинированной терапии.

Примечание. Одновременно по С_{min} и С_{max}; ТДК – терапевтический диапазон концентраций.

ния терапевтических концентраций наблюдалась в диапазоне дозировок 601-1200 мг/сут., которые применялись у большинства пациентов (64%). По мере наращивания доз карбамазепина увеличивалась частота передозировки: в дозах менее 600 мг/сут. передозировки не отмечалось, тогда как в дозах более 600 и, особенно, более 1200 мг/сут. частота передозировки составляла 0,8 и 3,5% соответственно.

Таким образом, результаты проведенного ТЛМ карбамазепина в реальной практике показали, что индивидуальное дозирование препаратов карбамазепина трудно предсказуемо по достижению терапевтического диапазона концентраций. Несмотря на более высокую частоту достижения терапевтических концентраций в сравнении с вальпроатами, диапазоны дозировок карбамазепина, обеспечивающие терапевтические, субтерапевтические и сверхтерапевтические концентрации, практически совпадают и имеют слишком широкий диапазон (200-2000 мг/сут.), что увеличивает риск развития передозировки.

Совмещенный анализ результатов ТЛМ при совместном применении вальпроатов и карбамазепинов

Совмещенный анализ концентраций карбамазепина и вальпроатов на фоне комбинированной терапии показал достижение средних значений С_{min} и С_{max} в терапевтическом диапазоне при средних суточных дозах карбамазепинов 938,7 мг и 1571,7 мг вальпроатов. Частота достижения терапевтического диапазона концентраций по обоим препаратам одновременно составила 28,5% (53 пациента). Диапазон дозировок с терапевтическими концентрациями у пациентов на фоне комбинированной терапии составил 600-2500 мг/сут. для вальпроатов и 400-1600 мг/сут. для карбамазепинов (см. табл. 11). Важно отметить, что большинство пациентов, достигших терапевтических диапазонов, получали пролонгированные формы препаратов, причем наибольшее количество (34,6%) получали Финлепсин ретард и Депакин хроно.

Обсуждение

Результаты данной работы отражают реальную практику применения антиконвульсантов у пациентов с эпилепсией и важны для практического применения ТЛМ. ТЛМ позволяет объективизировать терапевтический уровень концентраций АЭП, контроли-

ровать безопасность, а также выявлять более сложные случаи, связанные с рефрактерностью к терапии и проблемы фармакогенетического характера, требующие замены препаратов.

Особую проблему для клинической практики представляет использование комбинаций АЭП, так как в этих случаях имеет место большое число различных фармакокинетических лекарственных взаимодействий [5]. Так, при совместном применении препаратов карбамазепина и вальпроевой кислоты необходимо учитывать возможные взаимодействия на уровне их метаболизма в печени. Карбамазепин метаболизируется с помощью β-оксидазы, с участием цитохрома P450 (изоформ CYP3A4 и CYP2C9) и эпоксидгидролазы (для его метаболита); в метаболизме вальпроевой кислоты участвуют β-оксидазы, конъюгация с помощью UGT2B7 и с участием цитохрома P450 (изоформ 2A6, 2C9, 2C19, 2B6) [4,7]. Известно, что карбамазепин является индуктором активности изоформ CYP3A4, 2C9, 1A2, что существенно изменяет метаболизм других АЭП [3,7]. Такое вмешательство в активность цитохрома P450 (в частности, изоформы CYP2C9) может потенцировать метаболизм и клиренс вальпроевой кислоты, снижая уровень ее плазменных концентраций. Как результат в нашей работе была выявлена вдвое меньшая частота достижения терапевтических концентраций вальпроатов при комбинированной терапии с препаратами карбамазепина по сравнению с применением вальпроатов в монотерапии.

С другой стороны, вальпроевая кислота является активным ингибитором метаболизирующих ферментов печени для широкого круга ЛС, в т.ч. изоформ CYP2C9, CYP3A4 и эпоксидгидролазы, которые участвуют в метаболизме карбамазепина [3,4,8]. В результате возможно изменение скорости метаболизма карбамазепина и его метаболита, накопление препарата в плазме крови и развитие токсических концентраций. В нашем исследовании не было выявлено значимого повышения концентраций карбамазепина при комбинации с вальпроатами, частоты достижения терапевтического диапазона концентраций и передозировки, хотя частота достижения терапевтического диапазона концентраций была несколько выше (на 10%), чем при монотерапии. В диапазоне дозировок 600-1200 мг/сут. частота достижения терапевтических кон-

центраций возрастает более 95% с минимальным риском передозировки, но использование доз более 1200 мг/сут. значительно увеличивает частоту случаев передозировки. Кроме того, выявлены достоверные различия по уровню концентраций на фоне комбинаций карбамазепина с другими АЭП, что может быть результатом лекарственных взаимодействий.

В результате межлекарственных взаимодействий достичь терапевтических концентраций вальпроатов и карбамазепина одновременно удалось только у 28,5% больных с большим разбросом субтерапевтических значений концентраций.

Литература:

1. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Штейнберг Л.Л. и др. Терапевтический лекарственный мониторинг антиконвульсантов в реальной практике. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 5 (3): 6-16.
2. 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.
3. Aldaz A., Ferriols R., Aumente D. et al. Pharmacokinetic monitoring of antiepileptic drugs. *Farm Hosp.* 2011; 35:326-39.

References:

1. Belousov Yu.B., Leonova M.V., Shteinberg L.L. i dr. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2013; 5 (3): 6-16.
2. Gusev E.I., Belousov Yu.B., Gekht A.B., Bondareva I.B., Sokolov A.V., Tishchenkova I.F. The treatment of epilepsy: a rational dosing of anticonvulsants. [*Lechenie epilepsii: ratsional'noe dozirovanie antikonvul'santov*]. SPb. 2000; 203 s.
3. Aldaz A., Ferriols R., Aumente D. et al. Pharmacokinetic monitoring of antiepileptic drugs. *Farm Hosp.* 2011; 35:326-39.

4. 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.
5. Johannessen S.I., Landmark C.J. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Current Neuropharmacology*. 2010; 8: 254-67.
6. Meng H., Ren J., Lv Y. et al. Association study of CYP3A5 genetic polymorphism with serum concentrations of carbamazepine in Chinese epilepsy patients. *Neurology Asia*. 2011; 16 (1): 39-45.
7. Neels H.M., Sierens A.C., Naelaerts K. et al. Therapeutic drug monitoring of old and

4. 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.
5. Johannessen S.I., Landmark C.J. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Current Neuropharmacology*. 2010; 8: 254-67.
6. Meng H., Ren J., Lv Y. et al. Association study of CYP3A5 genetic polymorphism with serum concentrations of carbamazepine in Chinese epilepsy patients. *Neurology Asia*. 2011; 16 (1): 39-45.
7. Neels H.M., Sierens A.C., Naelaerts K. et al.

newer antiepileptic drugs. *Clin Chem Lab Med*. 2004; 42 (11): 1228-55.

8. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2006; 61: 246-55.
9. Saruwatari J., Ishitsu T., Nakagawa K. Update on the genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes in antiepileptic drug therapy. *Pharmaceuticals* 2010; 3: 2709-32.
10. Warner A., Privitera M., David B. Standards of laboratory practice: antiepileptic drug monitoring. *Clinical Chemistry*. 1998; 44 (5): 1085-95.

Therapeutic drug monitoring of old and newer antiepileptic drugs. *Clin Chem Lab Med*. 2004; 42 (11): 1228-55.

8. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2006; 61: 246-55.
9. Saruwatari J., Ishitsu T., Nakagawa K. Update on the genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes in antiepileptic drug therapy. *Pharmaceuticals* 2010; 3: 2709-32.
10. Warner A., Privitera M., David B. Standards of laboratory practice: antiepileptic drug monitoring. *Clinical Chemistry*. 1998; 44 (5): 1085-95.

RESULTS OF THERAPEUTIC DRUG MONITORING COMBINATION THERAPY OF ANTICONVULSANTS IN CLINICAL PRACTICES

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

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

Abstract: this paper presents the results of therapeutic drug monitoring (TDM) of anticonvulsants – valproates and carbamazepins. Analysis include 800 patients with epilepsy in clinical practices, who received monotherapy and drug combinations. We determine plasma concentrations in two points: C_{min} – before use next dose and C_{max} – after next dose; concentration range for valproates – 50-150 mg/l, for carbamazepin – 4-12 mg/l. Plasma concentrations of valproates was statistically low in combination with carbamazepins than in monotherapy: C_{min} 44,1±1,4 versus 62,1±2,0 (p<0,001) и C_{max} 57,6±1,9 versus 76,5±2,4, without differences in daily doses. The frequency of achievement the therapeutic concentrations of valproates on valproat/carbamazepin combination was 34% versus 67% in monotherapy as result of inducing metabolism valproate acid by carbamazepin. For carbamazepin there was tendency for high frequency of achievement the therapeutic concentrations on combination treatment than on monotherapy – 86% versus 75,9%, but the doses of carbamazepin were also higher in combination therapy. However, plasma concentrations of carbamazepin were statistically higher only in combinations with other anticonvulsants exclude valproates: C_{min} 8,0±0,2 versus 6,1±0,16 и C_{max} 9,4±0,2 versus 7,3±0,18 (p<0,001) in monotherapy. The frequency of achievement the therapeutic concentrations for valproates and carbamazepin simultaneously in combination therapy was only 28,5%. This demonstrate the level of drug interactions in combination therapy of epilepsy especially with valproates and carbamazepin.

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