

Терапевтический мониторинг концентраций антиконвульсантов в условиях реальной практики

Ю.Б.Белоусов, М.В.Леонова, Л.Л.Штейнберг, И.Ф.Тищенко, А.В.Соколов
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва

Эпилепсия относится к наиболее распространенным и тяжелым неврологическим заболеваниям, характеризующимся хроническим течением и необходимостью длительной фармакотерапии противосудорожными препаратами. Подбор эффективной терапии представляет большую проблему с позиции многообразия клинических форм и вариантов эпилепсии, а также особенностей клинических факторов пациентов (возраст, сопутствующие заболевания, терапия и пр.), что требует правильного выбора препарата, лекарственной формы, режима применения. Известно, что в 20–25% случаев не удается достигнуть клинической эффективности фармакотерапии у пациентов с эпилепсией, часто имеют место нежелательные реакции со стороны нервной системы и другие токсические эффекты (например, гепатотоксичность) [1]. В связи с этим для повышения клинической эффективности терапии и предупреждения токсичности антиконвульсантов более 30 лет применяется терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ), или определение концентрации лекарственного препарата в плазме крови. ТЛМ является важным инструментом персонализированного подхода к фармакотерапии антиконвульсантами в связи с наличием выраженной концентрационно-зависимой эффективности и безопасности/токсичности, а также позволяет подозревать более сложные случаи, связанные с фармакогенетическими нарушениями у пациентов. Фармакогенетические нарушения антиконвульсантов в настоящее время активно изучаются, им отводится немалое значение в межиндивидуальной вариабельности фармакокинетики (особенно клиренса препаратов), поэтому толчком для них послужили данные популяционной фармакокинетики антиконвульсантов [2].

Показания к проведению ТЛМ

Для проведения ТЛМ в клинической практике учитываются специальные условия: широкая межиндивидуальная вариабельность фармакокинетики лекарственного препарата, тесная корреляция между концентрацией и токсическими эффектами или узкая терапевтическая широта лекарственного препарата, а также наличие доступного и валидированного метода определения концентрации. Эти условия имеют прямое приложение к использованию антиконвульсантов. В 2008 г. Международной лигой по борьбе с эпилепсией (ILAE) были приняты практические рекомендации,

определившие место для применения ТЛМ антиконвульсантов (уровень доказанности равен 2) [3], специальная комиссия ILAE определила основные показания для применения ТЛМ (табл. 1) [3].

Кроме того, имеются рекомендации и по срокам проведения ТЛМ антиконвульсантов: в начале лечения до достижения равновесной концентрации препарата, в первые 72–96 ч после начала приема препарата, а также в первые 72–96 ч после изменения дозы препарата.

Для пациентов, длительно получающих фармакотерапию:

- 1 раз в год для взрослых (1 раз в 6 мес для детей) при хорошей клинической эффективности и комплаентности, и отсутствии модификации фармакотерапии (изменений дозового режима, замены на другие лекарственные формы или препараты-генерики, добавления других препаратов);

- 1 раз в 3 мес (или чаще) при модификации фармакотерапии, подозрении на лекарственные взаимодействия или изменение фармакокинетики препаратов (при заболеваниях печени, желудочно-кишечного тракта, почек, беременности и пр.) [7].

В настоящее время в клинической практике используется более 20 антиконвульсантов, но среди препаратов 1-й линии наиболее часто применяются вальпроевая кислота и карбамазепин. Их эффективность доказана в лечении разных клинических форм эпилепсии у взрослых и детей, они представлены большим многообразием торговых наименований, дозировок и лекарственных форм немедленного или модифицированного высвобождения.

Проблема применения вальпроевой кислоты и карбамазепина в клинической практике связана с наличием узкой терапевтической широты и высокой межиндивидуальной вариабельности плазменной концентрации, обусловленных особенностями фармакокинетики препаратов. Так, вальпроевая кислота имеет концентрационно-зависимую фармакокинетику: зависимость от степени насыщения связывания с белками плазмы крови и активности метаболизма в печени (50% – глюкуронизацией, 40% – β -оксидацией, 10% – цитохромом P-450), что также требует контроля за уровнем плазменной концентрации [4–6]. Для фармакокинетики карбамазепина проблемой является аутоиндукция его метаболизма в печени при длительном применении (преимущественно через цитохром

Таблица 1. Основные показания для проведения ТЛМ антиконвульсантов

- Контроль терапевтической концентрации во время начальной терапии или изменения терапии
- Необходимость определения индивидуального уровня концентрации после достижения терапевтического ответа
- Необходимость повышения дозы препарата
- Необходимость проведения дифференциального диагноза симптомов концентрационно-обусловленной токсичности препарата (например, у детей или пациентов с ментальными нарушениями)
- Продолжение приступов на фоне применения терапевтической дозы препарата
- Подозрение на неблагоприятное изменение фармакокинетики в результате влияния факторов возраста, беременности, сопутствующих заболеваний или лекарственных взаимодействий
- Замена торгового наименования (замена на генерики) или лекарственной формы препарата и подозрение на потенциальное изменение уровня концентрации
- Любые изменения терапевтического ответа
- Подозрение на некомплаентность пациента

Таблица 2. Общая характеристика пациентов, получавших антиконвульсанты

Характеристики пациентов	Вальпроаты (n=295)	Карбамазепин (n=319)
Средний возраст, лет	31,2±0,62 (от 18 до 70)	39,4±0,77 (от 18 до 80)
Мужчины/женщины	139/156	154/164
Препараты	Депакин хроно (n=181)	Карбамазепин (n=45)
	Депакин (n=8)	Тегретол (n=20)
	Депакин энтерик (n=4)	Тегретол CR (n=51)
	Депакин хроносфера (n=2)	Финлепсин (n=46)
	Конвулекс (n=30)	Финлепсин ретард (n=157)
	Конвулекс ретард (n=59)	
	Вальпарин XP (n=7)	
	Энкорат хроно (n=2)	
Конвульсофин (n=2)		
Диапазон суточных доз, мг	300–3000	150–2000
Число пациентов на монотерапии/комбинированной терапии	165/130	224/95

Примечание. Депакин, Депакин хроно, Депакин энтерик, Депакин хроносфера («Санофи-Синтелабо», Франция); Конвулекс, Конвулекс ретард (Gerot Pharmazeutika, Австрия); Вальпарин XP (Torrent Pharma LTD., Индия); Энкорат хроно («Сан Фарма», Индия); Конвульсофин («Тева», Израиль); Тегретол, Тегретол CR («Новартис Фарма», Швейцария); Финлепсин, Финлепсин ретард (AWD Pharma, Германия); Карбамазепин (Россия).

Р-450), что может изменять его эффективность и требует проведения ТЛМ.

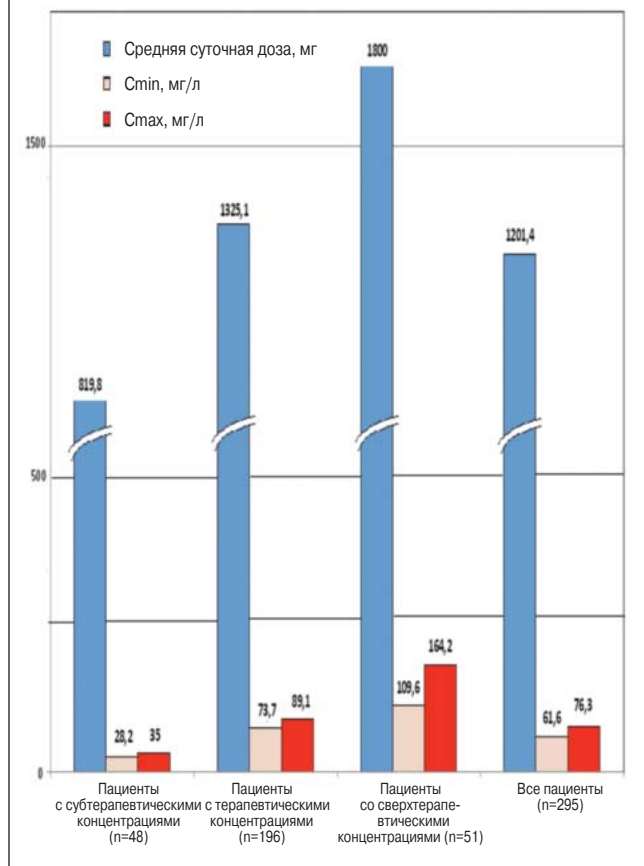
Представляет интерес исследование концентраций антиконвульсантов в реальной практике лечения пациентов с эпилепсией. Данное исследование было проведено в лаборатории фармакокинетики на кафедре клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И.Пирогова за период с 2009 по 2012 г.

В анализ были отобраны результаты ТЛМ 614 пациентов, из которых 295 получали препараты вальпроевой кислоты и 319 – препараты карбамазепина. Препараты вальпроевой кислоты были представлены 9 торговыми наименованиями, 85% из них относились к лекарственным формам с замедленным высвобождением; наиболее часто использовался Депакин хроно (61%). Из препаратов карбамазепина применялись 5 торговых наименований, 65% из них были представлены лекарственными формами с замедленным высвобождением; в 50% случаев применялся Финлепсин ретард. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Концентрация вальпроевой кислоты и карбамазепина определялась с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии [8]. Исследовались 2 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 концентрации (ТДК) вальпроевой кислоты считали 50–150 мг/л [8]; концентрация выше 175 мг/л – нейротоксична [4]. ТДК карбамазепина считался в пределах 4–12 мг/л для всех пациентов; при детальном индивидуальном анализе учитывали диапазон при монотерапии карбамазепином 8–12 мг/л, при комбинированной терапии – 4–8 мг/л [8]; концентрация выше 15 мг/л – токсична. Рассчитывали отношение C_{max}/C_{min} для оценки степени флуктуации концентрации.

Результаты ТЛМ вальпроевой кислоты

Анализ концентраций вальпроевой кислоты во всей группе пациентов показал достижение средних значений C_{min} и C_{max} в терапевтическом диапазоне (ТД) у 66,4% (рис. 1). Частота достижения ТД по уровню C_{max} была высокой и составила 82,7%. Среди пациентов, достигших ТД, частота монотерапии составила 55,6%, а в 44,4% пациенты получали комбинированную терапию. Показатели C_{min} и C_{max} вальпроевой кислоты не зависели от количества принимаемых антиконвульсантов и были сопоставимы как при монотерапии вальпроатами, так и при комбинации от 2 до 4 других препаратов, что свидетельствует о стабильности фармакоки-

Рис. 1. Сравнение дозировок и концентраций у пациентов, получавших вальпроаты.

нетики препаратов вальпроевой кислоты и отсутствие фармакокинетических лекарственных взаимодействий с другими антиконвульсантами. Диапазон суточных доз, обеспечивавших терапевтические концентрации, составил 600–3000 мг; дозы 600–750 мг применялись только у 9 (4,5%) человек, а дозы выше 2000 мг, которые превышают средние терапевтические, – у 20 (10%) – у двоих из них использовалась суточная доза 3000 мг.

Частота достижения ТДК вальпроевой кислоты зависела от препаратов и лекарственных форм (рис. 2, табл. 3). Так, применение Депакина хроно и Конвулекса ретард, обеспечивающих замедленное высвобождение вещества, сопровождалось более высокой частотой

Рис. 2. Сравнение суточных доз и концентраций при использовании разных препаратов вальпроатов.
* $p < 0,05$ при сравнении значений Депакина и Депакина хроно.

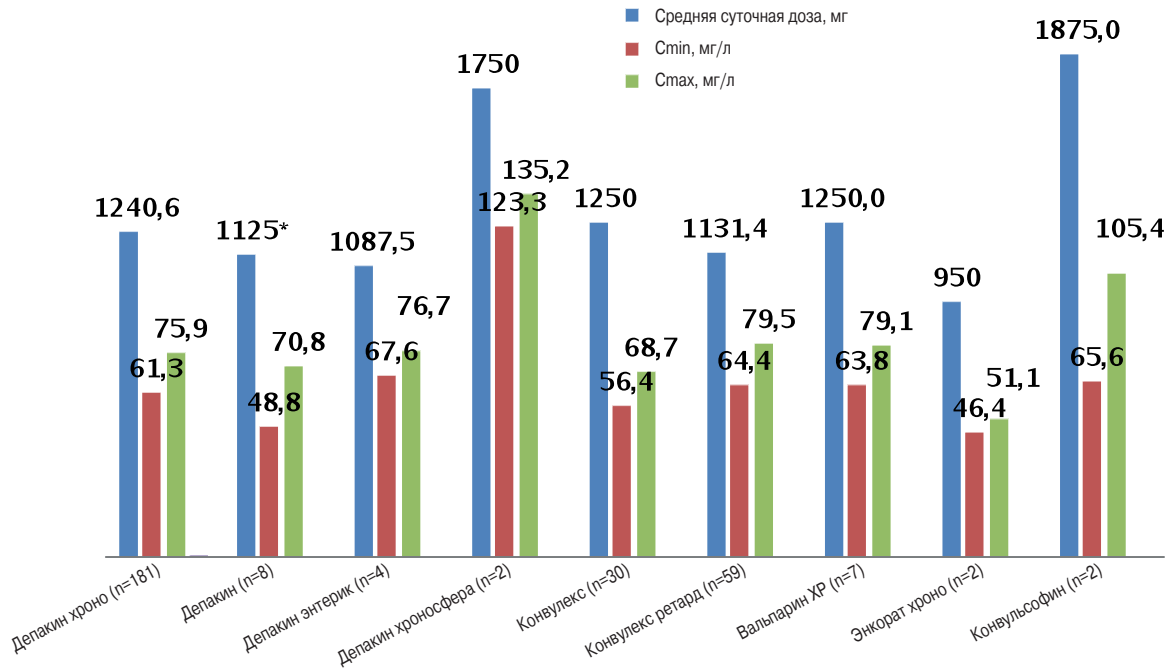
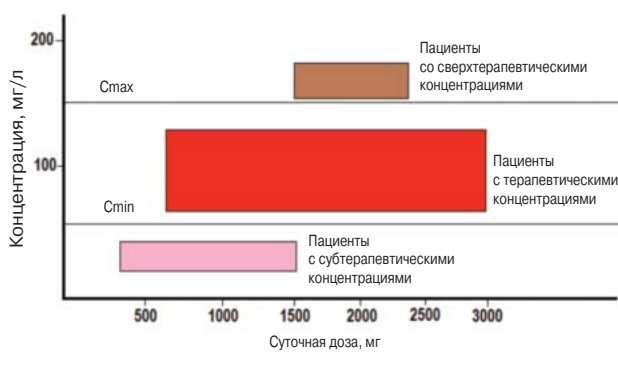


Таблица 3. Сравнение дозировок и концентраций у пациентов, достигших ТД на фоне разных препаратов вальпроатов

Группы пациентов, получавших препарат	Число пациентов		Средняя суточная доза, мг	Cmin, мг/л	Cmax, мг/л
	абс.	%			
Депакин хроно	119	65,7	1335,1±37,1	73,2±1,5	87,4±1,9
Депакин	4	50	1225±160,1	60,9±1,6	85,0±8,3
Конвулекс	19	63,3	1423,7±96,3	71,4±3,9	85,2±4,4
Конвулекс ретард	42	71,2	1232,1±64,0	75,7±2,5	93,8±3,4
Все пациенты	196	66,4	1325,1±29,6	73,7±1,2	89,1±1,6

Рис. 3. Диапазоны суточных дозировок вальпроатов в разных подгруппах пациентов.



достижения ТДК в сравнении с лекарственными формами с немедленным высвобождением – 65,7 и 71,2% соответственно. Причем Конвулекс ретард имел меньше значение средней суточной дозы и более высокие показатели Cmax в сравнении с другими препаратами.

Анализ случаев недостижения ТДК показал, что у 96 пациентов Cmin составила 35,3±1,1 мг/л и у 48 (16,3%) из них уровень Cmax оставался 35±1,6 мг/л, что меньше нижней границы диапазона. Средняя суточная доза вальпроатов, не обеспечившая ТДК, составила 819,8 мг и не зависела от препарата или лекарственной формы и кратности приема. В то же время у 21 (43%) из 48 пациентов с субтерапевтическими концентрациями вальпроевой кислоты суточная доза препаратов была в пределах средней терапевтиче-

ской (более 1000 мг/сут). Среди пациентов с субтерапевтической концентрацией вальпроевой кислоты частота комбинированной терапии составила 39,6%, что существенно меньше, чем в группе достигших ТД, и не может объяснить низкие концентрации фармакокинетическими взаимодействиями с другими антиконвульсантами. Необходимо отметить, что у 3 пациентов на фоне приема вальпроатов в дозах 500, 1000 и 1500 мг/сут в монотерапии, соответственно, уровень концентраций Cmax и Cmin оставался крайне низким – менее 11 мг/л, что предполагает возможные фармакогенетические нарушения метаболизма вальпроевой кислоты (особенно UGT1A) [2, 5, 9].

Случаи передозировки вальпроатов были отмечены у 3 (1%) пациентов, принимавших Депакин хроно в дозах 1500 и 2400 мг/сут: Cmax достигала 160, 164 и 168,6 мг/л. Однако токсическая концентрация для центральной нервной системы (выше 175 мг/л) не была достигнута ни в одном случае. Важно отметить, что диапазоны дозировок у пациентов со сверхтерапевтическими и терапевтическими концентрациями полностью совпали, а диапазоны дозировок у пациентов со сверхтерапевтическими и субтерапевтическими концентрациями не совпали совсем (рис. 3).

Результаты ТЛМ были дополнительно проанализированы с учетом средних терапевтических дозировок вальпроатов, рекомендованных для применения в клинической практике. Обычные начальные дозы препаратов не превышают 1000 мг/сут (из расчета 10–15 мг/кг для взрослых), в дальнейшем дозы титруются по клинической эффективности и в среднем составляют 1000–2000 мг/сут (из расчета 20–30 мг/кг). Соответственно, достижение ТДК вальпроевой кисло-

Таблица 4. Анализ концентраций вальпроевой кислоты в разных диапазонах суточных дозировок

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

Рис. 4. Сравнение дозировок и концентраций у пациентов, получавших карбамазепин.

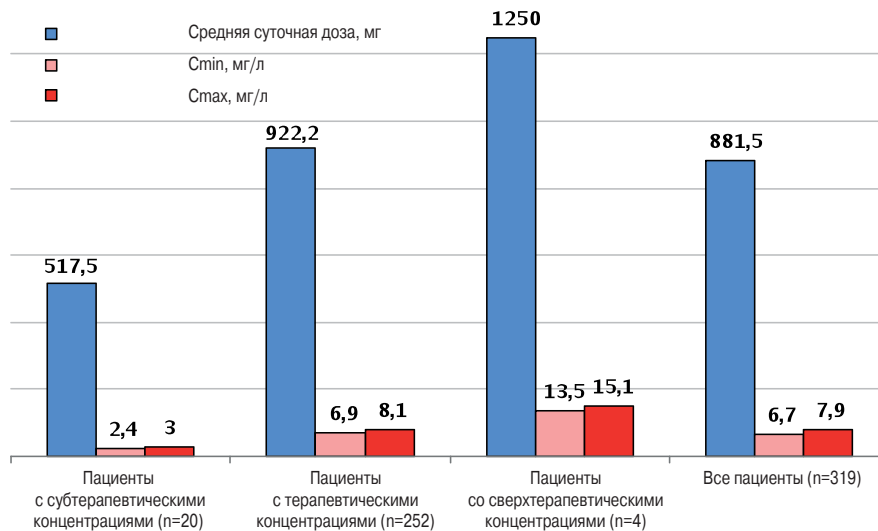
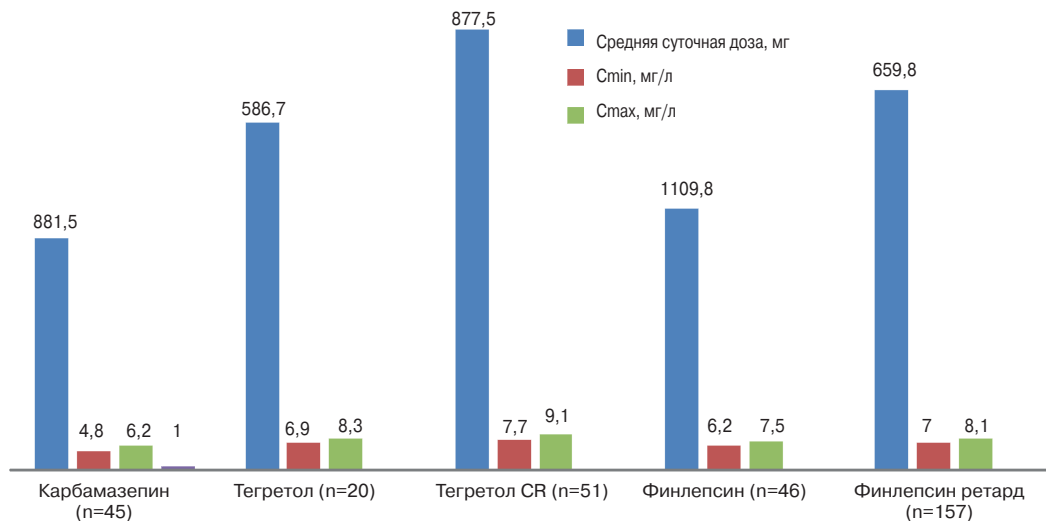


Рис. 5. Сравнение суточных доз и концентраций при использовании разных препаратов карбамазепина.

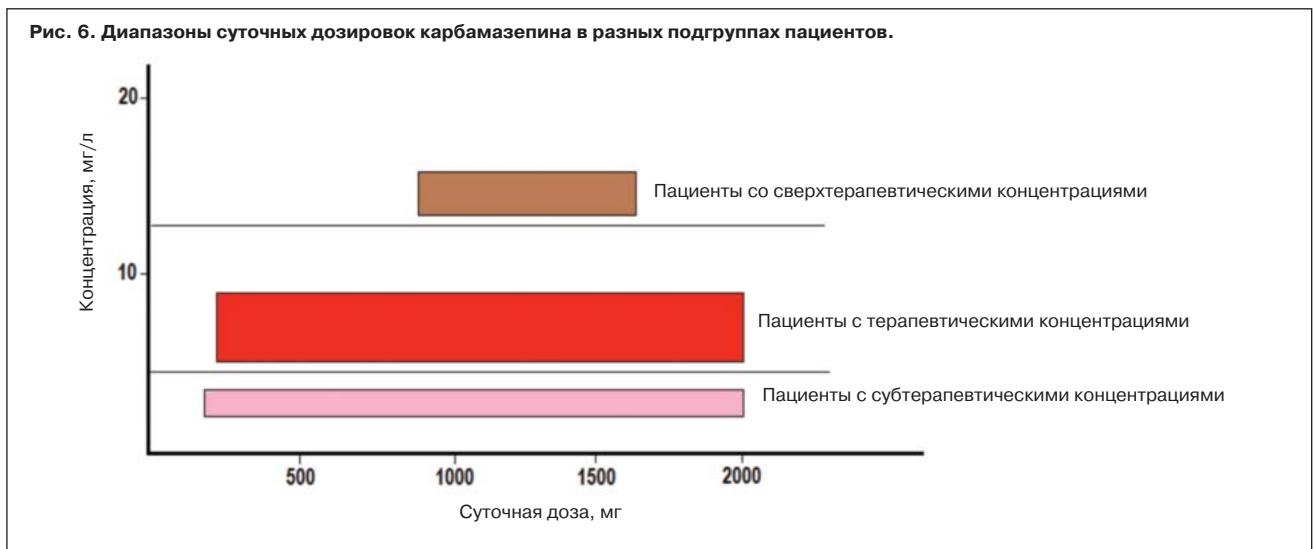


ты при использовании начальных дозировок отмечалось только у 8% пациентов, а в диапазоне средних терапевтических доз их доля возрастала до 58%. Более детальная характеристика результатов ТЛМ в разных диапазонах дозировок вальпроатов представлена в табл. 4. Из данных таблицы видно, что дозы менее 500 мг/сут, которые применялись у 6% пациентов, не обеспечивали ТДК вальпроевой кислоты ни у одного больного. В этих случаях проведение ТЛМ совершенно неоправданно, так как наблюдаются низкие концентрации вальпроевой кислоты даже на фоне комбинированной терапии с другими антиконвульсантами (она применялась у 50% этих пациентов). Применение

вальпроатов в диапазоне доз 501–2000 мг/сут показало наилучший результат терапевтических концентраций у подавляющего большинства пациентов. Причем даже при использовании доз 501–1000 мг/сут, которые применялись у 42% пациентов, частота достижения ТДК вальпроевой кислоты составила 60%. Применение дозировок 1001–1500 мг/сут обеспечивало достижение ТДК у 75% пациентов. В то же время в этой группе у 2 пациентов (женщины 31 и 38 лет) имела место передозировка: на фоне приема Депакина хроно в дозе 1500 мг/сут в комбинации с другими антиконвульсантами (клоназепамом, топамаксом, ламолепом) С_{max} достигла 168,5 и 164 мг/л. Эти случаи могут объяснять-

Группы пациентов, принимавших препарат	Число пациентов		Средняя суточная доза, мг	С _{min} , мг/л	С _{max} , мг/л
	абс.	%			
Карбамазепин	26	57,8	644,2±59,8	6,0±0,3	6,5±0,4
Тегретол	20	100	877,5±60,3	6,9±0,4	8,3±0,4
Тегретол CR	45	88,2	1124,4±59,9	7,8±0,3	8,8±0,3
Финлепсин	33	71,7	701,5±47,8	6,9±0,3	7,7±0,3
Финлепсин ретард	128	81,5	971,5±29,7	7,3±0,2	7,8±0,2
Все пациенты	252	79	922,2±23,0	6,9±0,1	8,1±0,1

Рис. 6. Диапазоны суточных дозировок карбамазепина в разных подгруппах пациентов.



ся фармакокинетическими взаимодействиями с другими препаратами, которые являются субстратами для тех же метаболизирующих ферментов печени, что и вальпроевая кислота, и изменяют их активность (ламотриджин – UGT, топирамат – β -оксидация и CYP2C19) [7]. Кроме того, возможны и фармакогенетические нарушения активности печеночных ферментов, участвующих в метаболизме вальпроевой кислоты, как причина развития передозировки даже на фоне средних терапевтических доз препаратов [5, 9].

Самая высокая частота достижения ТДК отмечалась в дозах 1501–2000 мг/сут и составила 97%; только у одного пациента при использовании Депакина хроно в дозе 1650 мг/сут в комбинации с ламикталом С_{min} оказалась ниже границы ТД (составила 35 мг/л), а С_{max} едва достигла 59,7 мг/л. Более высокие дозы вальпроатов (больше 2000 мг/сут) хотя и создают терапевтические концентрации вальпроевой кислоты (они были получены у всех пациентов данной группы), повышают риск передозировки. Так, у одного пациента при использовании суточной дозы Депакина хроно 2400 мг в монотерапии С_{max} превысила границу ТД и составила 160 мг/л. Поэтому в клинических случаях, когда необходимо применение доз вальпроатов более 2000 мг, требуется проведение ТЛМ для контроля безопасности терапии.

Таким образом, проведенный анализ данных ТЛМ вальпроатов в рутинной клинической практике показал значимость этого метода для оптимизации фармакотерапии взрослых пациентов с эпилепсией. Выявлены случаи неоправданного назначения ТЛМ при использовании невысоких доз препаратов вальпроевой кислоты (до 500 мг/сут). Показан средний ТД дозировок в реальной практике, обеспечивающий терапевтический уровень концентраций вальпроевой кислоты, который не отличался для разных препаратов и лекарственных форм вальпроатов. Вместе с тем выявлены редкие случаи парадоксально низких значе-

ний концентраций даже при использовании средних суточных дозировок и редкие случаи передозировки даже при приеме невысоких доз вальпроатов, что оправдывает проведение ТЛМ на фоне фармакотерапии в терапевтических дозах 500–1500 мг/сут. При использовании доз вальпроатов более 2000 мг/сут проведение ТЛМ является необходимым для контроля за безопасностью фармакотерапии ввиду риска передозировки.

Результаты ТЛМ карбамазепина

Анализ концентраций карбамазепина во всей группе пациентов показал достижение средних значений С_{min} и С_{max} в ТД при средней суточной дозе 881,5 мг. Частота достижения ТДК в отличие от группы вальпроатов оказалась более высокой и составила 78,6% (рис. 4), причем по показателю С_{max} достигли терапевтического значения еще большее число пациентов – 86,5%. Для достижения ТДК пациентам требовались более высокие суточные дозы препаратов карбамазепина: 922,2 мг. Диапазон дозировок у пациентов с терапевтическими концентрациями был очень широким и составил 200–2000 мг/сут.

Важно отметить, что препараты карбамазепина короткого действия применялись в достоверно меньших дозировках (почти в 1,5 раза) по сравнению с лекарственными формами пролонгированного действия (Тегретол CR, Финлепсин ретард), но, соответственно, и средний уровень концентраций С_{min} и С_{max} был достоверно меньше (рис. 5). В результате частота достижения ТД для препаратов пролонгированного действия была на 50% больше: 88,2% и 81,5% для Тегретола CR и Финлепсина ретард против 57,8% и 71,7% для Карбамазепина и Финлепсина (табл. 5).

Доля пациентов, не достигших ТДК по уровню С_{min} и С_{max}, в группе получавших препараты карбамазепина составила 6,3% (20 человек), причем субтерапевтическая концентрация С_{min} имела место у 44 (13,8%)

Таблица 6. Анализ концентраций карбамазепина в разных диапазонах суточных дозировок

Диапазон суточных доз карбамазепина	Средняя суточная доза, мг/сут	Cmin, мг/л	Cmax, мг/л	Частота достижения ТДК, %	Частота передозировки концентрации, %
Менее 600 мг (n=112)	485,3	4,9±0,18	5,96±0,19	64,3	–
601–1200 мг (n=158)	955,4	7,4±1,16	8,6±0,18	89,2	1,3
1201 и более (n=49)	1549	8,6±0,3	10,0±0,35	79,6	4,1

Таблица 7. Анализ концентраций вальпроатов и карбамазепина у детей

Группы детей, получавших препараты	Средняя суточная доза, мг/сут	Cmin, мг/л	Cmax, мг/л	Частота достижения ТДК, %	Частота передозировки концентрации, n (%)
Вальпроаты (n=33)	1047,1	85,7±4,9	105,2±6,2	70,6	4 (11,8)
Карбамазепин (n=10)	825	6,6±0,3	8,2±0,35	80	1 (10)

пациентов. У подавляющего большинства (88,6%) пациентов с субтерапевтическими концентрациями карбамазепина суточные дозы были в диапазоне 150–600 мг/сут – они относятся к начальным, и только в одном случае использовалась доза 2000 мг/сут. Вместе с тем необходимо отметить, что диапазоны дозировок у пациентов с субтерапевтическими и терапевтическими концентрациями карбамазепина тесно пересекаются, что делает концентрации непрогнозируемыми и создает проблемы при индивидуальном подборе доз (рис. 6). Среди пациентов с субтерапевтическими концентрациями подавляющее большинство получали монотерапию (только 3 человека получали комбинацию двух препаратов), причем преимущественно препаратами короткого действия – 15,6 и 13% на фоне приема Карбамазепина и Финлепсина соответственно; в то же время на фоне приема Тегретола все пациенты достигали ТД.

У пациентов, принимавших лекарственные формы пролонгированного действия, недостижение ТДК наблюдалось существенно реже. Так, на фоне приема Финлепсина ретард (средняя доза 576,7 мг/сут, диапазон доз 150–2000 мг/сут) недостижение терапевтической концентрации по уровню Cmin отмечалось у 15 (9,5%) человек (средняя концентрация – 2,9 мг/л), при этом уровень Cmax у 1/2 из них достигал ТД. На фоне приема Тегретола CR недостижение терапевтической концентрации наблюдалось только по уровню Cmin у 2 (3,9%) пациентов в дозе 400 мг/сут (Cmin 3,4 и 3,8 мг/л), при этом уровень Cmax у всех пациентов достигал ТД (средняя Cmax – 9,1 мг/л).

При анализе индивидуальных показателей пациентов с субтерапевтическими концентрациями обратили на себя внимание 4 особых случая с парадоксально низкими концентрациями карбамазепина: 1 пациент на фоне приема карбамазепина в дозе 600 мг/сут вообще не показал накопления препарата в крови (Cmin и Cmax оказались равны 0), 2 пациента на фоне приема Финлепсина ретард по 400 мг/сут имели крайне низкие концентрации карбамазепина (Cmin 0,7 и 1,1 мг/л, Cmax 1,6 и 1,5 мг/л соответственно), и 1 пациентка, несмотря на высокую дозу Финлепсина ретард 2000 мг/сут, имела субтерапевтические концентрации (Cmin 3,0 мг/л и Cmax 3,9 мг/л). Такие случаи могут объясняться фармакогенетическими нарушениями метаболизма карбамазепина (преимущественно CYP3A4 и CYP3A5) [10].

В одном фармакогенетическом исследовании, проведенном в Китае с участием 84 пациентов с эпилепсией, было показано влияние полиморфизма CYP3A5 в метаболизме карбамазепина. При этом выявлено, что 20,8% были носителями CYP3A5*1 аллеля (генотипы AA или AG) и имели более низкие концентрации карбамазепина при использовании достоверно более высоких доз

препарата, чем носители CYP3A5*3 аллеля (генотип GG) – 512,5 мг/сут против 441 мг/сут [11]. Аналогичные результаты роли генетического полиморфизма CYP3A5 для карбамазепина выявили и другие авторы на других популяциях [11, 12].

Число случаев передозировки ТД карбамазепина наблюдалось у 4 (1,25%) пациентов, причем все они произошли при монотерапии в диапазоне дозировок 800–1600 мг/сут (средняя – 1250 мг/сут). Вместе с тем передозировка по уровню Cmax наблюдалась гораздо чаще (у 23 больных) и достигала в среднем 13,2 мг/л, но только у 2 пациентов концентрация Cmax превышала токсическую (более 15 мг/л). Таким образом, диапазон дозировок у пациентов с передозировкой полностью укладывался в диапазон доз пациентов с терапевтическими концентрациями карбамазепина (рис. 6), что делает дозы непредсказуемыми для развития токсичности.

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

Более детальный анализ результатов ТЛМ в разных диапазонах дозировок карбамазепина представлен в табл. 6. Из данных таблицы видно, что наибольшая частота достижения терапевтических концентраций наблюдалась в диапазоне дозировок 601–1200 мг/сут, которые применялись у 50% пациентов. По мере наращивания доз карбамазепина увеличивалась частота передозировки: в дозах менее 600 мг/сут передозировки не было отмечено, тогда как в дозах более 600 и более 1200 мг/сут их частота составила уже 1,3 и 4,1% соответственно, причем частота передозировки по уровню Cmax – 8,8 и 18,4% соответственно.

Таким образом, результаты проведенного ТЛМ карбамазепина в реальной практике показали, что индивидуальное дозирование препаратов карбамазепина труднопредсказуемо по достижению ТДК. Несмотря на более высокую частоту достижения терапевтических концентраций в сравнении с использованием вальпроатов, диапазоны дозировок карбамазепина, обеспечивающих терапевтические, субтерапевтические и сверхтерапевтические концентрации, практически совпадают и имеют слишком широкий диапазон (200–2000). Поэтому число случаев недостижения терапевтических концентраций было в 2,5 раза меньше, а число случаев передозировки – в 10 раз больше в

сравнении с применением вальпроатов. Кроме того, для карбамазепина оказалось существенным применение в комбинации с другими антиконвульсантами, с которыми наблюдаются фармакокинетические взаимодействия.

Результаты ТЛМ у детей

ТЛМ проводился также у 43 детей с эпилепсией (возраст от 6 мес до 17 лет); препараты вальпроевой кислоты получали 33 человека (58% детей принимали Депакин хроно), препараты карбамазепина – 10 человек (50% детей принимали Финлепсин ретард).

В группе детей, получавших препараты вальпроевой кислоты, средняя суточная доза не отличалась от дозы группы взрослых (табл. 7). Не было достоверных отличий по частоте достижения ТДК по уровню C_{min} и C_{max} в сравнении с группой взрослых. Случаи передозировки отмечались у 4 детей в возрасте от 12 до 17 лет, принимавших Депакин хроно в дозах 1000–2000 мг/сут при монотерапии. У них сверхтерапевтической концентрацией была только C_{max} : средняя концентрация C_{max} составила 164,5 мг/л (диапазон от 154 до 173 мг/л).

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

Заключение

Результаты данной работы отражают реальную практику применения антиконвульсантов у пациентов с эпилепсией с позиции достижения терапевтической концентрации. Применение ТЛМ позволяет объективизировать терапевтический уровень концентраций и определить тактику дальнейшего применения антиконвульсанта по возможности без опасного наращивания дозы или выявления токсичности. Кроме того, в настоящее время имеется достаточно большой спектр препаратов и современных лекарственных форм вальпроевой кислоты и карбамазепина, созданных для оптимизации фармакотерапии пациентов с эпилепсией. Насколько они в реальной практике улучшают результаты лечения и обеспечивают ТДК, представляется важным.

Несмотря на значимость ТЛМ антиконвульсантов, публикаций о результатах исследования концентраций этой группы лекарственных средств в реальной клинической практике очень мало. В данном исследовании были получены достаточно хорошие результаты по частоте достижения терапевтических концентраций у пациентов с эпилепсией для большого количества препаратов вальпроевой кислоты и карбамазепина. Случаи передозировки (даже при использовании высокой границы терапевтического коридора концентрации вальпроатов – до 150 мг/л) отмечались очень редко.

Наши результаты согласуются с данными украинских исследователей по ТЛМ антиконвульсантов в реальной практике у 521 ребенка с эпилепсией, 90% которых получали вальпроаты и карбамазепин [13]. Авторы показали, что токсическая концентрация имела место в группе вальпроатов и в группе карбамазепина – 4,3 и 6,35% соответственно.

В ряде других азиатских исследований ТЛМ антиконвульсантов в реальной практике получены близкие результаты по частоте достижения NLR: 74% – для карбамазепина (Иран, 2007) [14]; 73% – для карбамазепина и 45% – для вальпроатов (Саудовская Аравия, 2003) [15]; 50% – для карбамазепина и 40% – для вальпроатов (Ирак, 2012) [16], хотя использовались невысокие дозы вальпроатов (средние дозы около 500 мг/сут).

В нашей работе была предпринята попытка сопоставления дозировок антиконвульсантов с частотой достижения субтерапевтической, терапевтической и сверхтерапевтической концентрации у пациентов с эпилепсией. Этот анализ показал большую предсказуемость поведения препаратов вальпроевой кислоты, в отличие от карбамазепина.

Выявленные в работе парадоксальные случаи с отсутствием накопления препаратов в крови важны для клинической практики. Эти случаи, безусловно, требуют дальнейшего изучения, но в практическом значении применяющиеся лекарственные средства у таких пациентов требуют отмены и назначения препаратов других фармакологических групп.

Таким образом, проведенное исследование ТЛМ антиконвульсантов в реальной практике имеет важное практическое значение для оптимизации фармакотерапии эпилепсии и способствует рациональному использованию ТЛМ.

Список использованной литературы находится в редакции.