

# Терапевтический лекарственный мониторинг антиконвульсантов

С.О. Айвазян

Руководитель отдела клинической неврологии и  
эпилептологии, к.м.н.

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

Целью лечения эпилепсии является предотвращение развития припадков путем применения противоэпилептических препаратов с **обеспечением постоянной адекватной их концентрации в крови** (*E. Perucca, 1995; S. Shorvon и соавт., 1996; S. Ried, 1998; P. Wolf, 1994*).

# Фармакорезистентность эпилепсии

- «Абсолютная», «Истинная» - любые комбинации препаратов, включая новейшие, в дозировках, обеспечивающих максимальную терапевтическую концентрацию в плазме неэффективны.  
Непереносимость АЭП
- «Относительная» = «Псевдорезистентность» - связана с **неудачным подбором препаратов и их дозировок (>50%)**, нарушением режима приема, несоблюдением необходимой продолжительности лечения.
- **Ошибочно установленный диагноз эпилепсии** – от 10 до 40% пациентов с диагнозом «Фармакорезистентная эпилепсия» (*H. Luders, 2000*)



# Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ)

Определение концентрации лекарственного препарата в крови в различные промежутки времени после введения в организм для определения соответствия ее терапевтическому диапазону и выработки рекомендаций по коррекции режима дозирования.

**Концентрация АЭП в плазме крови** – это количество препарата (в единицах измерения веса), растворенного в единице объема плазмы. «Уровень препарата в плазме» - синоним.

**Единицы измерения:**

- вес/объём – мкг/мл,
- микромоль

# Показания к проведению ТЛМ

- Введение нового ПЭП
- Изменение дозы, торговой марки, сопутствующей терапии
- Побочные эффекты (токсические)
- Неэффективность терапии
- Контроль адекватности дозы в динамике
- Беременность
- Доказательство некомплаентности

# Фармакокинетические параметры АЭП

(A. Fisher, P. Patsalos, 2004; B. Bourgeois, 2006)

АЭП	Сроки установления стабильной концентрации (сут)	Терапевтическая концентрация (мкг/мл)
<b>CBZ</b>	<b>5 (20-30)</b>	<b>4-12</b>
<b>PB</b>	<b>20</b>	<b>10-40</b>
<b>PHT</b>	<b>14-28</b>	<b>10-20</b>
<b>PRM</b>	<b>20</b>	<b>4-13</b>
<b>VPA</b>	<b>2-3</b>	<b>50-100</b>
<b>ETS</b>	<b>7-12</b>	<b>40-100</b>
<b>CZP</b>	<b>6-17</b>	<b>0,02-0,08</b>
<b>LTG</b>	<b>3-13</b>	<b>1-15</b>
<b>LEV</b>	<b>2</b>	<b>6-20</b>
<b>OXC</b>	<b>2</b>	<b>13-28</b>
<b>TPM</b>	<b>3-5</b>	<b>2-25</b>
<b>VGB</b>	<b>2</b>	<b>1-36</b>
<b>CLB</b>	<b>10</b>	<b>0,06-0,85</b>

# Фармакокинетические параметры АЭП

(A. Fisher, P. Patsalos, 2004; S. Shorvon, 2005, B. Bourgeois, 2006)

АЭП	Биодост. (%)	Пик конц- ции (ч.)	Связываниеб елками (%)	t <sub>1/2</sub> (ч.)	Элиминация
<b>CBZ</b>	<b>75-85</b>	<b>2-12</b>	<b>75</b>	<b>3-25</b>	<b>печень</b>
<b>PB</b>	<b>&gt;90</b>	<b>1-6</b>	<b>45</b>	<b>40-130</b>	<b>печень/почки</b>
<b>PHT</b>	<b>&gt;90</b>	<b>2-12</b>	<b>90</b>	<b>12-30</b>	<b>печень</b>
<b>PRM</b>	<b>&gt;90</b>	<b>2-6</b>	<b>&lt;25</b>	<b>4-15</b>	<b>печень/почки</b>
<b>VPA</b>	<b>90-100</b>	<b>1-8</b>	<b>70-93</b>	<b>5-18</b>	<b>печень</b>
<b>ETS</b>	<b>&gt;90</b>	<b>1-4</b>	<b>&lt;10</b>	<b>20-70</b>	<b>печень</b>
<b>CZP</b>	<b>&gt;90</b>	<b>1-4</b>	<b>85</b>	<b>20-40</b>	<b>печень</b>
<b>LTG</b>	<b>&gt;90</b>	<b>1-3</b>	<b>55</b>	<b>12-60</b>	<b>печень</b>
<b>LEV</b>	<b>90-100</b>	<b>0,6-1,3</b>	<b>0</b>	<b>5-8</b>	<b>почки</b>
<b>OXC</b>	<b>&gt;90</b>	<b>1-5</b>	<b>40-60</b>	<b>8-10</b>	<b>печень/почки</b>
<b>TPM</b>	<b>&gt;80</b>	<b>1-4</b>	<b>15</b>	<b>12-30</b>	<b>печень/почки</b>
<b>VGB</b>	<b>&gt;80</b>	<b>0,5-2</b>	<b>0</b>	<b>4-8</b>	<b>почки</b>
<b>PGB</b>	<b>90</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>почки</b>
<b>CLB</b>	<b>&gt;90</b>	<b>1-4</b>	<b>85</b>	<b>10-50</b>	<b>печень</b>



## Взаимодействия АЭП, связанные с индукцией/ингибцией ферментов печени (система ферментов цитохром Р450 )

Фермент	АЭП, метабол.	АЭП, индукторы	АЭП, ингибит.	Др. индукторы	Др. ингибит.
CYP3A4	CBZ, CZP, ETS, PHT, TGB, ZNS, Medazolam	<b>CBZ</b> , FBM, OXC, <b>PB</b> , <b>PHT</b> , PRM, TPM		Глюкокортикоиды, Рифампицин	Множество. Грейпфрутовый сок
CYP2C9	PHT, PB, VPA	<b>CBZ</b> , <b>PHT</b> , <b>PB</b> , PRM	<b>VPA</b>	Рифампицин	...
CYP2C19	DZP, PHT, PB, VPA	<b>CBZ</b> , <b>PHT</b> , <b>PB</b> , PRM	FBM, OXC, TPM	Рифампицин	...
CYP2E1	FBM, PB		<b>VPA</b>	Алкоголь, Изониазид	
UGT1A4	LTG, OXC, PB, VPA				



# Фармакодинамические взаимодействия АЭП - экспериментальные данные *(B. Bourgeois, 2006)*

Сочетание АЭП	ПЭ эффект	Нейротоксический эффект
PHT+PB	+	-+
PHT+CBZ	+	+
CBZ+PB	+	+
VPA+PB	+	+
VPA+ESM	+	-+
VPA+CBZ	+	-+
VPA+PHT	++	+
VPA+CZP	++	++
ESM+CZP	++	++
PRM+PB	++	-+

# Причины низких концентраций ПЭП

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

# Возможные рекомендации после проведения ТЛМ

- Увеличение дозы
- Снижение дозы
- Изменение кратности приема
  - Пример: Пациент А., 6 лет, вес 28 кг.
    - Диагноз: Лобная ФКЭ
    - Принимает: VPA пролонгированный в дозе 450 мг 2 раза в сутки (32 мг/кг)
    - Эффект: снижение количества припадков >75%
    - Результаты ФМ: 1 пр. 57 мкг/мл, 2 пр. 112 мкг/мл
    - Рекомендации: Увеличение кратности приема до 3-х раз в сутки, не меняя суточную дозу – 300 мг 3 раза с равными промежутками.

# Аггравация

- Абсанс-эпилепсии (типичные абсансы) - карбамазепин, окскарбазепин, вигабатрин, габапентин, тиагабин
- Миоклонические приступы - карбамазепин, окскарбазепин, вигабатрин, габапентин, тиагабин, фенитоин
- Синдром Драве - ...+Ламотриджин
- Идиопатические парциальные эпилепсии - карбамазепин, окскарбазепин, вигабатрин, габапентин, тиагабин, фенитоин, ламотриджин
- Атипичные абсансы, тонические (спазмы), атонические/астатические - карбамазепин, окскарбазепин, вигабатрин, габапентин, тиагабин, фенитоин
- Все перечисленные препараты могут усиливать вторичную билатеральную синхронизацию на ЭЭГ.