

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)
CBZ	5 (20-30)	4-12
PB	20	10-40
PHT	14-28	10-20
PRM	20	4-13
VPA	2-3	50-100
ETS	7-12	40-100
CZP	6-17	0,02-0,08
LTG	3-13	1-15
LEV	2	6-20
OXC	2	13-28
TPM	3-5	2-25
VGB	2	1-36
CLB	10	0,06-0,85

Фармакокинетические параметры АЭП

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

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

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	CBZ , FBM, OXC, PB , PHT , PRM, TPM		Глюкокортикоиды, Рифампицин	Множество. Грейпфрутовый сок
CYP2C9	PHT, PB, VPA	CBZ , PHT , PB , PRM	VPA	Рифампицин	...
CYP2C19	DZP, PHT, PB, VPA	CBZ , PHT , PB , PRM	FBM, OXC, TPM	Рифампицин	...
CYP2E1	FBM, PB		VPA	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.