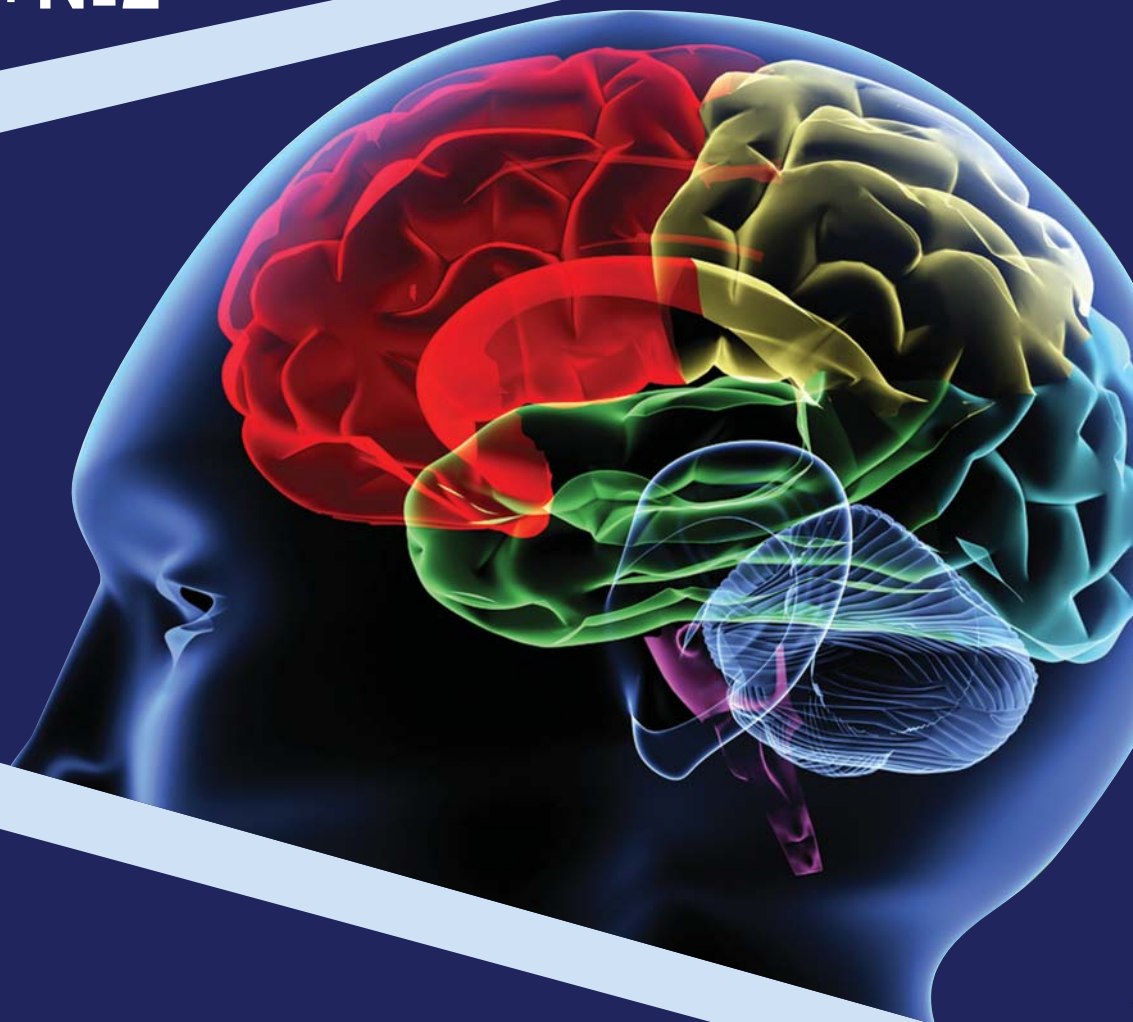


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН
и Министерство здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2012 Том 4 №2



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

НОВЫЕ МЕТОДЫ В ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЭПИЛЕПСИИ: ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ БАЙЕСОВСКОГО ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Сариев А.К., Суслина З.А., Абаимов Д.А., Носкова Т.Ю., Сейфулла Р.Д.,
Шведков В.В., Прохоров Д.И., Ширяева М.В., Мота Л.А.

ФГБУ Научный центр неврологии РАМН

Резюме: у 47 больных с фокальной эпилепсией проводился терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) карбамазепина с использованием метода байесовского математического моделирования. Создана база данных фармакокинетических характеристик пациентов в отношении карбамазепина. По результатам проведенного терапевтического лекарственного мониторинга карбамазепина была проведена коррекция терапии эпилепсии.

Ключевые слова. Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ), карбамазепин, эпилепсия, фармакокинетика, диапазон терапевтической концентрации, компьютерная программа MM-USCPACK.

Введение

Оптимизация фармакотерапии с помощью терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) для таких групп лекарственных средств (ЛС), как антиконвульсанты, цитостатики, сердечные гликозиды, антибиотики и других препаратов, реализующих свой фармакологический эффект в узком диапазоне эффективных концентраций, является первостепенной задачей в современной клинической практике (приказ № 4.94 МЗ РФ от 22.10.2003 г.). К сожалению, зачастую лечение больных проводится исходя из «средних» доз, «средних» интервалов времени, рассчитанных на «среднего» больного. Нередко последствиями такой «усредненной» терапии является неэффективность лечения, нежелательные побочные эффекты. Подобные негативные явления случаются даже при верно поставленном диагнозе и формально правильном выборе препаратов. Это прежде всего связано с тем, что клиницистами зачастую не учитываются индивидуальные особенности организма пациента, такие как метаболический статус в отношении выбранных лекарственных препаратов и прочие индивидуальные фармакокинетические особеннос-

сти. Неудачи в лечении приводят к снижению комплаентности, хронизации заболеваний, развитию резистентности к ЛС. Как следствие, увеличивается количество посещений поликлиник, койко-дней стационарного лечения, неоправданно растет расход медикаментов и т.д. Из литературных и эмпирических данных известно, что один и тот же препарат, назначенный в одинаковой дозе под влиянием индивидуальных особенностей больных может создать сильно различающиеся концентрации действующего вещества в организме различных пациентов [9]. Поэтому в клинической практике нередки случаи, когда препарат отменяется лечащим врачом либо из-за выраженного побочного эффекта, либо из-за отсутствия терапевтического эффекта, тогда как на самом деле проблема коренится в том, что концентрация действующего вещества в организме оказалась за пределами терапевтического «коридора». Одним из путей повышения эффективности и безопасности фармакотерапии является внедрение в клиническую практику технологий персонализированной медицины, которые включают в себя индивидуальный подход как к выбору самого ЛС, так и к выбору режима дозирования препарата, с учетом факторов, влияющих на фармакологический ответ (пол, возраст, расовая принадлежность, масса тела, характер патологии, сопутствующие заболевания, генетические особенности пациента и т.д.). Ключевым звеном персонализированной медицины является такое направление в клинической фармакологии, как терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ). ТЛМ представляет собой комплекс мероприятий по определению концентрации лекарственных веществ в физиологических жидкостях пациентов с целью подбора оптимальной схемы дозирования, наиболее эффективной для конкретного пациента, и минимизации нежелательных побочных эффектов лекарственного препарата. Следует отметить, что в нашей стране число медицинских организаций, осуществляющих ТЛМ, весьма ограничено [1,2,6,7,9,10,11], тогда как в

развитых странах мира фармакотерапия ЛС с узкими диапазонами терапевтических концентраций подлежит обязательному мониторингованию (therapeutic drug monitoring) [3,12-27].

В Научном центре неврологии РАМН внедрен в клиническую практику и осуществляется на регулярной основе ТЛМ таких противосудорожных ЛП, как карбамазепин, вальпроевая кислота, ламотриджин, топирамат и проводятся исследования по выработке оптимального алгоритма применения ТЛМ [1,6,7].

Для проведения ТЛМ очень важно правильно выстроить взаимодействие между «клиникой» и «лабораторией», т.е. выстроить эффективный механизм обратной связи между клиницистами и сотрудниками лаборатории фармакокинетики. Необходимо, чтобы сотрудники фармакокинетической лаборатории могли правильно и доступно сформулировать рекомендации в отношении режима дозирования лечащему врачу конкретного пациента, а лечащий врач, в свою очередь, мог бы на основании их интерпретации принять единственно верное решение. Важным подспорьем в таком взаимодействии стало появление в медицинском арсенале компьютерных программ, основанных на принципе популяционного моделирования с применением байесовского подхода. Одной из таких программ является компьютерная программа MM-USCPACK, разработанная сотрудниками лаборатории LAPK (Laboratory of applied pharmacokinetic of the Keck School of Medicine at the University of Southern California, USA). Принцип, положенный в основу работы данной программы — статистический метод NPEM (nonparametric expectation maximisation), непараметрический метод максимизации вероятности. Этот метод использует байесовский подход и позволяет работать даже с такими данными, которые содержат только одно измерение концентрации препарата. Особенностью байесовского подхода является принцип максимального использования имеющейся в наличии априорной информации (в нашем случае это сумма данных популяционной фармакокинетики), ее непрерывного пересмотра и переоценки с учетом получаемых выборочных данных об исследуемом явлении или процессе (в нашем случае — данные о концентрации ЛС в крови пациента) [8].

К важным преимуществам программы MM-USCPACK следует отнести имеющуюся у данной программы возможность, основываясь на данных 1) популяционной фармакокинетики, 2) индивидуальных антропометрических данных пациента, а также 3) результатах одного-двух измерений концентрации ЛС в плазме крови, определять индивидуальные фармакокинетические характеристики пациента в отношении выбранного препарата, прогнозировать концентрацию его в крови конкретного пациента в зависимости от выбранной дозы и в конечном итоге формировать рекомендации по коррекции фармакотерапии. В настоящее время с помощью вышеназванной

компьютерной программы можно производить расчеты фармакокинетических характеристик на основании данных ТЛМ для трех препаратов, применяемых в неврологической практике: карбамазепина, вальпроевой кислоты и габапентина. Кроме того, необходимо отметить, что в рамках разработки программы MM-USCPACK для карбамазепина собрано самое большое количество статистических данных популяционной фармакокинетики по сравнению с остальными антиконвульсантами, что позволяет делать байесовское популяционное моделирование фармакокинетических параметров в отношении карбамазепина с высокой степенью достоверности. Это вполне объяснимо, поскольку карбамазепин на сегодняшний день является препаратом первого выбора в терапии фокальных и генерализованных судорожных приступов. Равно эффективным карбамазепин оказывается и при первично генерализованных тонико-клонических припадках с потерей сознания (grand mal) [4,5]. Помимо достоинств карбамазепина следует отметить, что он отличается довольно узким диапазоном терапевтических концентраций, широкой межиндивидуальной вариативностью фармакокинетических характеристик, для карбамазепина характерны случайные флуктуации уровня действующего вещества в крови. Кроме того, для карбамазепина характерно явление индукции микросомальных ферментов и аутоиндукции. Среди дозозависимых побочных эффектов карбамазепина отмечены: сонливость, диплопия, головокружение, тошнота, нарушения ритма сердца, гипонатриемия и гипокальциемия. Многочисленные исследования позволили определить границы колебания карбамазепина в плазме крови, обозначаемые как рекомендуемые допустимые концентрации (ранее употреблялся синоним «терапевтические»): 4-12 мкг/мл [5,9,17]. При нахождении значений концентраций внутри обозначенного коридора у большинства больных отмечается сочетание эффективности с хорошей переносимостью.

Исходя из всего сказанного выше, а также в связи с тем, что в отношении карбамазепина нами был ранее собран богатый фактический материал результатов ТЛМ, в качестве объекта исследования нами была выбрана индивидуальная фармакокинетика карбамазепина.

Целью исследования стала выработка стратегии взаимодействия лаборатории клинической фармакокинетики и лечащих врачей-эпилептологов в процессе подбора оптимальной схемы дозирования карбамазепина с учетом межиндивидуальных различий фармакокинетики данного препарата. К важным задачам данного исследования следует отнести внедрение в клиническую практику НЦН РАМН методов компьютерного популяционного моделирования с помощью программы MM-USCPACK для оптимизации фармакотерапии эпилепсии, разработку алгоритма оптимального применения ТЛМ.

Материалы и методы

ТЛМ проводили у 47 больных фокальной эпилепсией (25 мужчин, 22 женщины), обратившихся в научно-консультативное отделение НЦН РАМН. Средний возраст — $38,6 \pm 15,6$ лет, Средняя масса тела — $75,7 \pm 15,5$ кг. Криптогенной фокальной эпилепсией страдали (КФЭ) 22 больных, разными формами симптоматической фокальной эпилепсии (СФЭ) — 25 больных. Верификация диагноза проводилась на основании данных анамнеза, характера припадков, ЭЭГ, включая и мониторинг ЭЭГ, МРТ головного мозга, в т.ч. с использованием режимов, позволяющих оптимизировать диагностику поражений гиппокампа и гетеротопии серого вещества. Большинство больных (46 человек) принимало карбамазепин в режиме монотерапии, один больной (№ 38) — в сочетании с леветирацетамом. Суточные дозы варьировали от 200 до 1400 мг. ТЛМ карбамазепина осуществлялся у больных после завершения процесса аутоиндукции, т.е. для исследования отбирались больные, принимавшие карбамазепин не менее 2 мес. На момент включения в исследование у 21 больного (45%) отмечалось отсутствие приступов, 26 нуждались в коррекции терапии: у 7 (14%) — урежение приступов >75%, у 6 (13%) — урежение приступов на 50-75%, у 13 (28%) — урежение приступов менее чем на 50%. Таким образом, 55% пациентов нуждались в коррекции терапии, причем у трех из них отмечались дозо-зависимые побочные эффекты в виде заторможенности, сонливости, снижения памяти.

Отбор крови для ТЛМ производили у каждого пациента двукратно по принципу «пик-спад»: первый отбор крови производился утром натощак, до приема карбамазепина, что, согласно литературным данным, соответствует минимальной стационарной концентрации карбамазепина в крови C_{SSmin} [17], второй отбор осуществляли через 3 ч после приема препарата, что соответствовало максимальной стационарной концентрации C_{SSmax} . Кровь брали из локтевой вены одноразовыми шприцами в количестве 5 мл в стеклянные пробирки с добавлением гепарина, затем путем центрифугирования получили плазму крови. Плазма хранилась при температуре -24°C . Плазма крови размораживалась в течение 2 ч, после чего проводилась процедура жидкостной экстракции диэтиловым эфиром. Для повышения процента извлечения карбамазепина к 0,5 мл плазмы крови добавляли 0,5 мл 2 М гидроксида натрия и перемешивали. Затем в экстракционную пробирку добавляли 5 мл диэтилового эфира и встряхивали на орбитальном шейкере. Верхний органический декантировали и упаривали, сухой остаток растворяли в 0,5 мл подвижной фазы и вводили в петлю хроматографа. Количественное определение карбамазепина в плазме крови осуществляли с помощью обращенно-фазной жидкостной хроматографии по методу Greiner-Sosanko E. и соавт. [16] с модификациями. Условия хроматографирования: аналитическая

колонка — Luna 5u C_{18} 100A фирмы Phenomenex, США ($250 \times 4,6$ мм; 5 мкм), УФ-спектр — 270 нм. Подвижная фаза — ацетонитрил: 30 mM фосфатный буфер (pH 3.7) (35:65, v/v); скорость потока подвижной фазы — 1,2 мл/мин. В этих условиях время удерживания для карбамазепина составляло 6,41 мин. Предел количественного обнаружения карбамазепина составил 100 нг/мл. Относительная ошибка метода для концентрации 100 нг/мл не превышала 10%.

Результаты

Результаты ТЛМ карбамазепина и рассчитанные на их основании с помощью программы MM-USCPACK индивидуальные фармакокинетические характеристики пациентов представлены в таблице 1. Из данной таблицы видно, что представленные в ней показатели имеют высокую вариабельность. При этом следует отметить, что усредненные фармакокинетические показатели согласуются с литературными данными [4,5,9,17]. Так, минимальная стационарная концентрация C_{SSmin} (SS — steady state) карбамазепина в плазме крови больных составляла в среднем $6,97 \pm 2,46$ мкг/мл (от 1,77 до 13,0 мкг/мл), а максимальная стационарная концентрация имела среднее значение $C_{SSmax} = 8,11 \pm 2,97$ мкг/мл (от 2,69 до 18,12 мкг/мл). В группе пациентов с ремиссией средние значения составили: $C_{SSmin} = 5,8 \pm 1,97$ мкг/мл, $C_{SSmax} = 6,89 \pm 2,13$ мкг/мл, в группе больных, нуждающихся в коррекции терапии, средние концентрации были: $C_{SSmin} = 7,89 \pm 2,34$ мкг/мл, $C_{SSmax} = 9,25 \pm 3,19$ мкг/мл. Таким образом, показатели у больных в ремиссии были даже несколько ниже, хотя различия статистически не достоверны. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что индивидуальный подбор дозирования с применением методов ТЛМ дает возможность достигать положительного терапевтического эффекта при назначении более низких доз препарата. Последнее особенно важно, поскольку назначение малых доз карбамазепина минимизирует побочные эффекты данного препарата и обеспечивает более высокий уровень приверженности лечению у пациентов [2,4,6,9,17]. Следует отметить, что в данной популяции больных только у 5 (10%) концентрации карбамазепина в плазме не достигали нижнего значения рекомендуемых концентраций (4 мкг/мл). Корреляции между эффективностью терапии и уровнем C_{SSmax} не выявлены ($r = 0,110429$, $p = 0,375205$). Высокую вариабельность концентрационных величин карбамазепина в плазме крови можно объяснить прежде всего особенностями режимов дозирования у различных пациентов, а также различной скоростью абсорбции его из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Следует отметить, что у 7 больных (№№ 2, 3, 24, 25, 31, 40 и 44) концентрация карбамазепина в плазме крови, взятой натощак (до приема препарата), была выше, чем в плазме крови, отобранной через 3 ч после приема карбамазепина. Это можно объяснить

№№ п/п	Возраст, лет	Вес, кг	Cmin, мкг/мл	Cmax, мкг/мл	Kabs, ч ⁻¹	T1/2abs, ч	Kel, ч ⁻¹	T1/2el, ч	Clapp, л/ч	VS1, л
1	25	69	5,16	9,9	1,360	0,510	0,050	13,923	0,053	1,066
2	22	95	9,34	8,36	1,042	0,665	0,047	14,767	0,027	0,572
3	56	95	8,05	6,93	1,048	0,661	0,047	14,732	0,027	0,572
4	29	50	3,49	5,38	1,313	0,528	0,053	12,955	0,057	1,057
5	27	79	4,03	4,51	1,038	0,667	0,047	14,727	0,028	0,586
6	24	78	6,06	8,09	1,030	0,673	0,049	14,250	0,034	0,706
7	49	58	7,34	8,54	1,048	0,661	0,047	14,737	0,027	0,571
8	34	79	7,29	12,4	1,044	0,664	0,047	14,757	0,027	0,571
9	34	76	7,66	10,76	1,046	0,662	0,047	14,747	0,027	0,571
10	27	68	6,6	8,67	0,705	0,983	0,089	7,782	0,083	0,933
11	58	76	2,99	3,48	1,048	0,662	0,047	14,723	0,049	1,034
12	23	60	9,67	9,84	0,539	1,286	0,041	16,707	0,040	0,970
13	56	82	6,31	6,8	0,572	1,212	0,042	16,556	0,041	0,971
14	62	64	5,14	5,78	1,021	0,679	0,011	65,132	0,013	1,230
15	21	66	5,39	6,03	1,034	0,670	0,032	21,351	0,027	0,839
16	36	90	7,56	8,22	1,256	0,552	0,047	14,794	0,051	1,079
17	28	78	9,97	11,12	0,539	1,285	0,041	16,862	0,040	0,980
18	71	93	3,9	5,86	0,592	1,170	0,042	16,377	0,041	0,964
19	40	65	8,78	9,41	0,547	1,267	0,042	16,635	0,040	0,968
20	52	52	1,77	2,69	1,205	0,575	0,055	12,641	0,057	1,041
21	45	64	3,36	5,49	0,748	0,927	0,045	15,572	0,043	0,966
22	43	103	6,38	6,84	0,576	1,204	0,043	16,249	0,041	0,950
23	68	101	4,08	4,35	1,020	0,680	0,009	76,659	0,011	1,259
24	28	73	8,17	7,83	1,552	0,447	0,056	12,483	0,092	1,661
25	18	67	11,51	11,14	1,393	0,497	0,051	13,529	0,056	1,086
26	30	72	6,47	8,55	1,273	0,544	0,053	12,983	0,034	0,643
27	27	75	8,81	10,84	1,044	0,664	0,047	14,759	0,027	0,571
28	26	62	9,24	11,79	1,051	0,659	0,047	14,722	0,027	0,571
29	18	120	8,05	9,08	1,027	0,675	0,021	32,237	0,022	1,033
30	69	65	6,98	8,07	1,044	0,664	0,047	14,757	0,027	0,571
31	36	85	5,3	4,76	0,606	1,143	0,043	16,177	0,041	0,959
32	45	86	9,45	9,67	0,530	1,306	0,041	16,806	0,040	0,972
33	20	63	10,04	11	0,609	1,137	0,042	16,484	0,041	0,978
34	33	64	7,78	9,85	1,401	0,495	0,049	14,178	0,053	1,092
35	30	94	6,25	7,27	0,556	1,246	0,042	16,464	0,040	0,959
36	29	50	13	15	0,650	1,066	0,043	16,116	0,043	0,915
37	61	65	11,2	18,12	1,046	0,662	0,047	14,749	0,027	0,571
38	37	80	9,14	9,86	0,892	0,777	0,046	15,142	0,033	0,729
39	71	102	5,35	5,42	1,050	0,660	0,047	14,688	0,027	0,579
40	39	76	9,27	8,29	0,813	0,852	0,044	15,749	0,044	1,000
41	31	63	5,43	6,01	0,561	1,235	0,042	16,663	0,040	0,974
42	27	75	6,17	7,64	0,851	0,814	0,205	3,380	0,133	0,646
43	21	55	3,57	5,05	1,587	0,437	0,058	11,991	0,097	1,684
44	28	88	6,44	5,82	1,043	0,664	0,047	14,761	0,027	0,571
45	51	95	6,33	6,53	1,098	0,631	0,046	14,988	0,048	1,045
46	59	62	9,02	9,74	1,368	0,506	0,052	13,281	0,056	1,074
47	48	82	4,38	4,57	1,020	0,679	0,010	68,675	0,013	1,240
х	38,55	75,74	6,97	8,11	0,967	0,794	0,048	18,583	0,042	0,906
SD	15,61	15,53	2,46	2,97	0,292	0,271	0,027	14,130	0,022	0,270
Sx	2,28	2,26	0,36	0,43	0,043	0,040	0,004	2,060	0,003	0,039
C.V.%	40,5	20,5	35,2	36,6	30,2	34,2	55,6	76,0	53,2	29,8

Таблица 1. Фармакокинетические параметры карбамазепина.

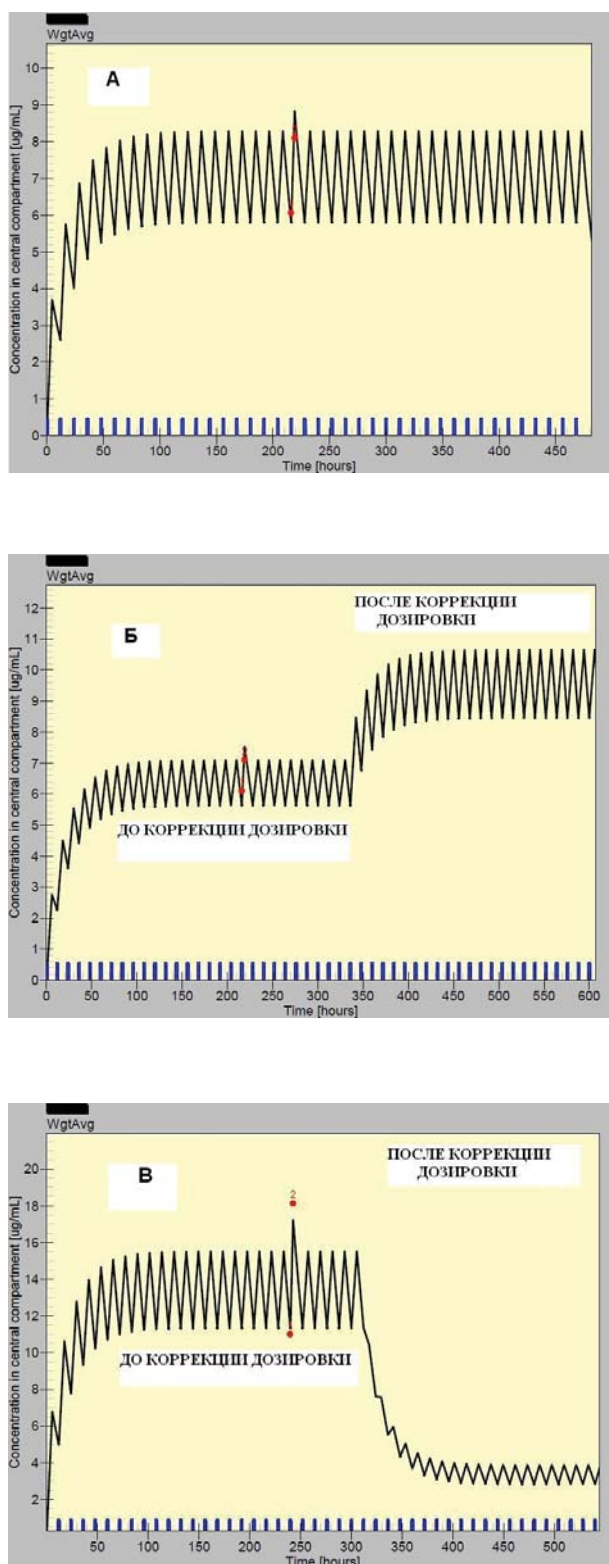


Рисунок 1 (а, б, в). Индивидуальные фармакокинетические кривые карбамазепина в плазме крови пациентов. По оси ординат указаны концентрации препарата в плазме крови в мкг/мл, по оси абсцисс – отражены выбранные периоды терапии в часах, красными точками на графике отмечены измеренные концентрации карбамазепина.

вышеупомянутыми флуктуациями препарата в крови. В целом, практически у всех больных разброс концентрационных величин исследуемого препарата между C_{ssmax} и C_{ssmin} , как правило, не превышал 1 мкг/мл. Данный факт говорит о завершении процесса аутоиндукции у больных после длительного приема карбамазепина. Исключением являются больные №№ 8, 9, 36, 37, у которых концентрационная разница составляет от 2 до 7 мкг/мл, что позволяет думать о необходимости более частого приема карбамазепина для минимизации флуктуаций.

Всасывание карбамазепина из ЖКТ происходит довольно быстро и характеризуется средним значением полупериода абсорбции ($T_{1/2abs}$) $0,794 \pm 0,271$ ч. У 12 пациентов (25,5% от общего количества исследуемых) обнаружено замедление процесса абсорбции препарата из ЖКТ – полупериод абсорбции у этой группы пациентов имел длительность более 1 ч. Скорость очистки плазмы крови от препарата (Cl_{app}) в среднем составляет $0,042 \pm 0,022$ л/ч (от 0,011 до 0,097 л/ч). Высокое среднее значение кажущегося объема распределения (VS_1) карбамазепина в обследованной популяции больных: от 0,571 до 1,684 л ($0,906 \pm 0,270$ л) свидетельствует о хорошем его проникновении в различные органы и ткани организма. Период полувыведения ($T_{1/2el}$) карбамазепина у большинства больных составляет от 11 до 32 ч (у 42 пациентов – 89%), у пациентов под №№ 10 и 42 – 7,78 и 3,38 ч, наконец, у пациентов под №№ 14, 23 и 47 время полуэлиминации составляет от 65 до 77 ч. Таким образом, на основании данных показателей полупериода элиминации карбамазепина можно предположить, что основная часть пациентов (42 больных) имеют обычный (ординарный) метаболический статус, два пациента, возможно, относятся к категории быстрых метаболизаторов карбамазепина (больные №№ 10 и 42), а три пациента (больные под № 14, 23, 47) характеризуются низкой скоростью метаболизма карбамазепина, что позволяет отнести их к категории медленных метаболизаторов. Пациенты, отличающиеся по своему метаболическому статусу от остальной популяции больных, имеют особенности как в режиме дозирования, так и в фармакодинамических эффектах карбамазепина. Так, пациенты, относящиеся предположительно к быстрым метаболизаторам, нуждаются в больших дозах карбамазепина для достижения определенного уровня в плазме крови, в то время как у медленных метаболизаторов дозы препарата для достижения определенного уровня в плазме ниже и выше вероятность возникновения дозо-зависимых побочных эффектов. Ниже приводятся клинические примеры, иллюстрирующие разные клинические ситуации (см. рис. 1).

№ 6 Больной Н., 24 года, наблюдается с диагнозом: «Симптоматическая фокальная эпилепсия. Арахноидальная киста левой лобной доли». Постоянно принимает финлепсин ретард 300 мг 2 раза в день,

приступов нет более 1 года, побочных эффектов нет, C_{SSmin} 6,06 мкг/мл, C_{SSmax} 8,09 мкг/мл (см. рис. 1а). В коррекции терапии не нуждается.

№ 13 Больная К., 55 лет, наблюдается по поводу криптогенной фокальной эпилепсии с вторично-генерализованными судорожными приступами. На фоне приема карбамазепина в суточной дозе 800 мг (9,75 мг/кг массы тела) частота приступов уменьшилась более, чем на 75%, побочных эффектов нет. По данным ТЛМ C_{SSmin} – 6,31 мкг/мл, C_{SSmax} – 6,8 мкг/мл. В данном случае карбамазепин является эффективным и хорошо переносимым препаратом с минимальными суточными флуктуациями концентраций в плазме, т.е. в полной мере отвечающим параметрам препаратов пролонгированного действия. С помощью программы MM-USCPACK рассчитали, что наращивание суточной дозы до 1200 мг у данной больной будет соответствовать следующим концентрациям, не выходящим за пределы рекомендуемых значений: $C_{SSmin} \approx 8$ мкг/мл $C_{SSmax} \approx 11$ мкг/мл. И действительно, увеличение суточной дозы КБЗ до 1000 мг привело к прекращению приступов при отсутствии побочных эффектов (см. рис. 1б).

№ 37 Больная Р., 61 год, наблюдается по поводу симптоматической фокальной эпилепсии (удаление метастаза рака молочной железы левой теменной области) с частыми фокальными сенсо-моторными припадками. Назначение карбамазепина в дозе 800 мг в сутки (12 мг/кг массы тела) привело к незначительному урежению приступов (менее чем на 50%) и появлению сонливости. По данным ТЛМ $C_{SSmin} = 11,2$, $C_{SSmax} = 18,12$. У данной больной минимальная концентрация препарата приближалась к верхней грани-

це рекомендуемых значений, а максимальная концентрация значительно превышала ее. Высокие уровни карбамазепина в плазме обусловили появление побочных эффектов со стороны ЦНС: сонливости, заторможенности. Кроме того, большой разброс показателей C_{SSmax} и C_{SSmin} свидетельствует о том, что у данной больной двукратного приема карбамазепина явно недостаточно для поддержания равномерного содержания в плазме. С помощью программы MM-USCPACK показано, что снижение суточной дозы карбамазепина до 200 мг в сутки позволит поддерживать концентрацию препарата в плазме на уровне 3,5–4,0 мкг/мл и минимизировать флуктуации. Поэтому доза карбамазепина снижена до 200 мг в сутки, добавлен ламотриджин 100 мг в сутки. Коррекция терапии привела к исчезновению побочных эффектов и урежению приступов на 50–75% (рис. 1в).

В группе больных, нуждающихся в коррекции терапии, наращивание дозы карбамазепина проведено в 9 случаях, добавление или увеличение дозы второго препарата – в 13 случаях, уменьшение дозы карбамазепина и добавление второго препарата – в 2 случаях, переход на окскарбазепин – в 1 случае. Одна больная от коррекции терапии отказалась.

Обсуждение

Основным итогом проведенной работы стало то, что в результате ТЛМ карбамазепина у 47 больных с различной формой эпилепсией, длительное время находившихся на монотерапии, с помощью программы MM-USCPACK была эффективно проведена коррекция дозировки и схемы дальнейшего лечения у 25 пациентов. Данные представлены в таблице 2. Нуж-

№№	Пол, Возраст	Форма эпилепсии	Дозы КБЗ и режим приема (утро-день-вечер) доза на момент ТЛМ (мг)	Эффективность	Коррекция лечения, дозы и режим приема КБЗ и/или добавление второго пзп на основании данных тлм (мг)
1	Муж, 25	КФЭ	400-0-400	Ремиссия	400-0-400
2	Муж, 22	КФЭ	400-0-200	Ремиссия	400-0-200
3	Муж, 56	КФЭ	200-200-200	Ремиссия	200-200-200
4	Жен, 29	КФЭ	200-0-200	Урежение <50%	400-0-400
5	Муж, 27	КФЭ	0-0-200	Ремиссия	0-0-200
6	Муж, 24	СФЭ	300-0-300	Ремиссия	300-0-300
7	Жен, 49	КФЭ	200-0-200	Ремиссия	200-0-200
8	Жен, 34	КФЭ	300-0-300	Урежение на 50-75%	400-0-400
9	Жен, 34	СФЭ	300-0-500	Урежение на 75-50%	Добавлен топирамат
10	Муж, 27	КФЭ	600-0-600	Урежение >75%	В связи с побочными эффектами переведен на окскарбазепин
11	Муж, 58	КФЭ	200-0-200	Ремиссия	200-0-200
12	Жен, 23	КФЭ	400-0-400	Урежение >75%	Добавлен левитирацетам
13	Жен, 56	КФЭ	400-0-400	Урежение >75%	600-0-600
14	Муж, 62	СФЭ	0-0-200	Ремиссия	0-0-200
15	Муж, 21	КФЭ	0-0-200	Ремиссия	0-0-200
16	Муж, 36	СФЭ	600-0-600	Ремиссия	600-0-600
17	Жен, 28	СФЭ	800-0-400	Урежение на 50-75%	В связи с побочными эффектами снижена доза до 600-0-400, добавлен ламотриджин

№№	Пол, Возраст	Форма эпилепсии	Дозы КБЗ и режим приема (утро-день-вечер) доза на момент ТЛМ (мг)	Эффективность	Коррекция лечения, дозы и режим приема КБЗ и/или добавление второго пэп на основании данных тлм (мг)
18	Муж, 71	КФЭ	400-0-200	Ремиссия	400-0-200
19	Муж, 40	СФЭ	400-0-400	Урежение >75%	600-0-600
20	Жен, 52	СФЭ	100-0-100	Ремиссия	100-0-100
21	Жен, 45	СФЭ	200-0-200	Ремиссия	200-0-200
22	Муж, 43	КФЭ	300-0-600	Ремиссия	300-0-600
23	Муж, 68	СФЭ	100-0-100	Ремиссия	100-0-100
24	Жен, 28	СФЭ	600-0-400	Урежение на 50-75%	Добавлен ламотриджин
25	Муж, 18	КФЭ	600-0-800	Урежение <50%	Добавлен ламотриджин
26	Муж, 30	СФЭ	200-200-200	Ремиссия	200-200-200
27	Муж, 27	СФЭ	200-200-200	Урежение <50%	Добавлен ламотриджин
28	Жен, 26	КФЭ	200-0-400	Урежение >75%	Добавлен топирамат
29	Муж, 18	КФЭ	300-0-300	Ремиссия	300-0-300
30	Муж, 69	КФЭ	200-0-200	Урежение <50%	300-0-300
31	Жен, 36	СФЭ	200-200-200	Урежение >75%	400-0-400
32	Муж, 45	КФЭ	600-0-400	Урежение >75%	Добавлен вальпроат
33	Муж, 20	КФЭ	500-0-500	Урежение <50%	Добавлен топирамат
34	Жен, 33	СФЭ	500-0-500	Ремиссия	500-0-500
35	Муж, 30	СФЭ	400-0-400	Ремиссия	400-0-400
36	Жен, 29	СФЭ	400-0-600	Урежение <50%	Добавлен ламотриджин
37	Жен, 61	СФЭ	400-0-400	Урежение <50%	В связи с побочными эффектами снижена доза до 100-100-100, добавлен ламотриджин
38	Муж, 37	КФЭ	600-0-400, дополнительно кеппра 250-0-250	Урежение <50%	Увеличение дозы леветирacetамa
39	Жен, 71	СФЭ	200-0-200	Урежение <50%	300-0-300
40	Муж, 39	СФЭ	400-200-400	Урежение <50%	Добавлен ламотриджин
41	Жен, 31	КФЭ	300-0-200	Ремиссия	300-0-200
42	Жен, 27	КФЭ	400-0-400	Урежение на 50-75%	800-0-600
43	Жен, 21	КФЭ	400-0-400	Урежение <50%	500-0-500
44	Муж, 28	КФЭ	200-0-200	Урежение <50%	Добавлен леветирacetам
45	Жен, 51	СФЭ	400-0-600	Урежение на 50-75%	Добавлен вальпроат
46	Жен, 59	СФЭ	400-200-400	Урежение >75%	Сохранялись очень редкие фокальные приступы, больная от коррекции отказалась
47	Жен, 48	КФЭ	100-0-100	Ремиссия	100-0-100

Примечание. КФЭ – криптогенная фокальная эпилепсия; СФЭ – симптоматическая фокальная эпилепсия; цветом выделены показатели больных, у которых дозовые режимы не изменены.

Таблица 2. Клинические показатели карбамазепина.

но отметить, что применение программного пакета MM-USCPACK для задач корригирования дозировки карбамазепина в отечественной эпилептологии уже описывалось ранее [2], однако отличительной особенностью представленной нами работы стал системный подход в применении указанной программы для выстраивания оптимальной схемы взаимодействия фармакокинетической лаборатории и эпилептологов в процессе коррекции фармакотерапии эпилепсии. Немаловажным результатом проведенной работы стало то, что с помощью программы MM-USCPACK нами была создана компьютерная база данных с фармакокинетическими и клиническими данными ТЛМ карбамазепина 47 больных фокальной эпилепсией. Сохране-

ние собранного материала представляет особую важность, поскольку известно, что при продолжительном лечении карбамазепином в амбулаторных условиях нередко отмечаются случаи срыва терапии, который может быть вызван отсутствием терапевтического эффекта препарата, либо выраженными побочными явлениями. Располагая первичными результатами ТЛМ карбамазепина, в случае возникновения указанных проблем, можно будет своевременно оптимизировать дальнейшую тактику антиконвульсантной терапии с целью повышения её эффективности, а также оценить комплаентность пациентов. В процессе работы с применением фармакокинетической программы MM-USCPACK нами был обнаружен ряд индивидуаль-

ных особенностей у отдельных пациентов, что сыграло существенную роль в процессе выстраивания тактики фармакотерапии эпилепсии у этих больных. Так, нами было отмечено, что больные №№ 14, 23 и 47 (медленные метаболизаторы) демонстрируют стойкую ремиссию на фоне приема малых доз карбамазепина (1,0-2,5 мг/кг). Учитывая, что у 6 из 47 больных (12%) фармакокинетические показатели значительно отличались от средних, можно сделать вывод, что ТЛМ карбамазепина необходимо проводить через 2 мес. от начала терапии для выявления особых пациентов,

предположительно относящихся к быстрым и медленным метаболизаторам, и только после этого осуществлять соответствующую коррекцию терапии.

Благодарности: Коллектив авторов статьи благодарит профессора Р. Джеллиффа (Roger W. Jelliff, MD) за любезно предоставленную на безвозмездной основе авторскую компьютерную программу MM-USCPACK версии 15.2 (<http://www.lapk.org/software.php>), а также д. б. н., профессора И.Б. Бондареву за консультационную поддержку и обучение персонала работе в программе MM-USCPACK.

Литература:

- Абаимов Д.А., Сариев А.К., Носкова Т.Ю. и др. Терапевтический лекарственный мониторинг антиконвульсантов как основа рационального лечения эпилепсии. Опыт применения фармакокинетического подхода для оптимизации фармакотерапии эпилепсии в Научном центре неврологии РАМН. Сб. науч. матер. V научного конгресса «Рациональная фармакотерапия и клиническая фармакология». СПб. 2010; 4-6.
- Андреева О.В. Применение терапевтического лекарственного мониторинга финлепсина в крови в клинической практике. Клиническая фармакокинетика. 2005; 1 (2): 29-33.
- Блейзак Н., Сулле Г., Магрон П. и др. Применение тестовой дозы и последующей индивидуализации дозирования бусульфана на основе байесовского подхода для улучшения клинических результатов трансплантации костного мозга у детей. Качественная клиническая практика, раздел Клиническая фармакокинетика. 2005; 1 (2): 38-48.
- Зенков Л.Р. Карбамазепин в лечении эпилепсии. РМЖ. 2000; 8: 13-14.
- Мирошниченко И.И. Рациональное дозирование и мониторинг лекарственных средств. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011.
- Носкова Т.Ю. Возможности оптимизации фармакотерапии эпилепсии. Анналы неврологии. 2009; 3 (3): 37-40.
- Родионов А.А., Кабанова И.А., Сейфулла Р.Д., Тимофеев А.Б. Терапевтический лекарственный мониторинг при эпилепсии: альтернативные подходы. Анналы неврологии. 2008; 2 (3): 14-17.
- Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
- Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. М.: Издательство РАМН, 2003.
- Сингин А.С. Популяционная фармакокинетика препарата метотрексат. Клинический мониторинг при лечении острого лимфобластного лейкоза и лимфом у детей. Качественная клиническая практика, раздел Клиническая фармакокинетика. 2004; 1: 40-42.
- Соколов А.В. Терапевтический лекарственный мониторинг. Качественная клиническая практика, раздел Клиническая фармакокинетика. 2002; 1: 78-88.
- Ashavaid T.F., Dheraj A.J. Therapeutic drug monitoring. Indian Journal of Clinical Biochemistry. 1999; 14 (1): 91-94.
- Brandt C., Baumann P., Eckermann G. et al. «Therapeutic drug monitoring» in Epileptologie und Psychiatrie. Nervenarzt. 2008; 79: 167-174.
- Chan K., Beran R. G. Value of therapeutic drug level monitoring and unbound (free) levels. Seizure. 2008; 17: 572-575.
- Gervasini G., Ben tez J., Carrillo J.A. Pharmacogenetic testing and therapeutic drug monitoring are complementary tools for optimal individualization of drug therapy. Eur J. Clin Pharmacol. 2010; 66: 755-774.
- Greiner-Sosanko E., Lower D.R., Virji M.A., Krasowski M.D. Simultaneous determination of lamotrigine, zonisamide, and carbamazepine in human plasma by high-performance liquid chromatography. Biomed Chromatogr. 2007; 21: 225-228.
- Hallworth M., Watson I. Therapeutic drug monitoring and laboratory medicine: 130-132 Tooley St, London, 2008.
- Hiemke C. Clinical utility of drug measurement and pharmacokinetics – therapeutic drug monitoring in psychiatry. Eur J Clin Pharmacol. 2008; 64: 159-166.
- Hiemke C. Therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: does it hold its promises? Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2008; 258:1: 21-27.
- Jatlow P. Therapeutic Monitoring of Psychotherapeutic Drugs: Role of the Clinical Laboratory. Clinical Biochemistry. 1985; 18: 143-148.
- Li-Wan-Po A., Farndon P., Craddock C, Griffiths M. Integrating pharmacogenetics and therapeutic drug monitoring: optimal dosing of imatinib as a case-example. Eur J Clin Pharmacol. 2010; 66: 369-374.
- Lopez J. Therapeutic drug monitoring and laboratory medicine. Indian Journal of Clinical Biochemistry. 2009; 24 (1): 108.
- Merle Y., Mentre F. Optimal Sampling Times for Bayesian Estimation of the Pharmacokinetic Parameters of Nortriptyline During Therapeutic Drug Monitoring. Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics. 1999; 27 (1): 85-101.
- Pennell P.B., Gidal B.E., Sabers A., et al. Pharmacology of antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. Epilepsy & Behavior. 2007; 11: 263-269.
- Ramanathan M. Pharmacokinetic Variability and Therapeutic Drug Monitoring Actions at Steady State. Pharmaceutical Research. 2000; 17 (5): 589-592.
- Tomson T., Johannessen S.I. Therapeutic monitoring of the new antiepileptic drugs. Eur. J. Clin Pharmacol. 2000; 55: 697-705.
- Walson P.D. Role of therapeutic drug monitoring (TDM) anti-convulsant drug dosing in pediatric. Brain & Development 1994; 16: 23-26.

NEW METHODS OF OPTIMIZATION OF EPILEPSY PHARMACOTHERAPY: USE OF BAYESIAN PHARMACOKINETIC MODELING

Suslina Z.A., Sariev A.K., Abaimov D.A., Noskova T.YU., Seifulla R.D., Shvedkov V.V., Prokhorov D.I., Shiryayeva M.V., Mota L.A.

Russian Academy of Medical Science, Scientific Center of Neurology of RAMN

Abstract: there was carried out the therapeutic drug monitoring of antiepileptic drug carbamazepine by use of a bayesian mathematical modeling method in 47 patients with a focal epilepsy. The database of patients pharmacokinetic characteristics concerning carbamazepine was created. According the results of carbamazepine monitoring anticonvulsant dosage regimen was corrected.

Key words: therapeutic drug monitoring (TDM), carbamazepine, epilepsy, pharmacokinetics, a range of therapeutic concentration, computer program MM-USCPACK