М.М.ОДИНАК, д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, **В.Г.ПОМНИКОВ**, д.м.н., профессор,
М.Ю.ПРОКУДИН, к.м.н., **С.Н.БАЗИЛЕВИЧ**, к.м.н., **А.А.РУДКОВСКАЯ, Я.Б.СКИБА, И.А.ЛУПАНОВ**,
Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, С.-Петербург

Рациональная терапия

АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Одной из наиболее сложных задач клинической неврологии является проблема медикаментозного лечения эпилепсии. Особые требования к медикаментозной терапии этого заболевания диктуют широкая распространенность, а также высокая частота инвалидизации больных эпилепсией.

Ключевые слова: *эпилепсия, монотерапия, фармакорезистентность, ретардные формы*

В настоящее время в лечении эпилепсии удалось добиться достаточно высоких результатов. Существенного урежения приступов или их прекращения в 60—70% случаев, по оценкам различных авторов (М.М.Одинак, Д.Е.Дыскин, 1997), позволят достичь корректное и своевременно начатое назначение антиэпилептических препаратов (АЭП). Всемирной противоэпилептической лигой (ILAE Commission Report) разработаны стандарты ведения больных эпилепсией, которые предусматривают использование Международной классификации эпилепсий и эпилептических синдромов (1989), а также Международной классификации припадков (1981). В соответствии с типом эпилептических припадков и формой заболевания определены препараты первого и второго ряда выбора у больных, а в литературе подробно описаны побочные эффекты, характерные для АЭП различных групп, особенности их клинической фармакокинетики, предложены схемы рациональной политерапии у больных с труднокурабельными формами заболевания. Значительный опыт применения как базовых, так и современных АЭП накоплен в результате проведения многоцентровых сравнительных исследований и собственной многолетней практики врачей специалистов. Современное развитие нейрофармакологии позволяет практикующему врачу гибко подбирать терапию, учитывая индивидуальные особенности пациента, его возраст, пол, соматическую патологию, возможность взаимодействия АЭП с препаратами других групп.

Монотерапия индивидуально подобранными суточными дозами, близкими к максимально переносимым, более эффективна, чем монотерапия стандартными дозами АЭП.

Тем не менее достичь желаемого эффекта не удается у 30—40% пациентов. Причиной развития личностных изменений, когнитивных расстройств, тяжелых травм, социальной дезадаптации и резкого ухудшения качества жизни является позднее и неадекватное лечение (Гузева В.И., 1998). Причинами низкой эффективности проводимого лечения могут быть как некорректно выбранная группа, так и неправильно подобранный режим дозирования АЭП. Л.Р.Зенков (1995), проанализировав 60 последовательных случаев обращения по поводу «фармакорезистентности» эпилепсии, в своей работе приводит следующие факторы ее формирования: ятрогенные — неправильный выбор препарата 57% (34), неправильная доза препарата 76% (46), иррациональная политерапия 81% (47), нарушение регулярности лечения 37% (22), неправильный диагноз эпилепсии и наоборот — 13% (8), отмена препарата с диагностическими целями; социогенные — нарушение дозировки лекарств 31% (19), нарушение выбора лекарств 28% (17), нарушение гигиенического режима 22% (13), прекращение приема лекарств 13% (8); биологические — опухоль мозга 2% (1), криптогенная энцефалопатия 2% (1).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Режим дозирования определяется, исходя из суточной дозы, формы препарата, пути введения и кратности приема в течение суток. Большинство врачей в настоящее время подбирают суточную дозу препарата эмпирическим путем — критерием для доз служат усредненные величины эффективности препарата и появление первых признаков побочных эффектов (Эди М.Ж., Тайрер Дж. Х., 1983). Американское управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) 2003 г. рекомендует подбор доз АЭП в зависимости от возраста. Например, при назначении карбамазепина детям

Таблица 1. Рекомендуемые дозы антиэпилептических препаратов (S.Shorvon, E.Perucca, J.Engel Jr., 2009)

Группы препаратов	Формы препаратов	Рекомендуемые дозы	Кратность приема
Бензодиазепины: клоназепам	Таблетки: 0,5 мг, 1 мг, 2 мг; раствор: 1 мг/мл, 2,5 мг/мл	0,5—4 мг/дн для взрослых, 0,25—4 мг/дн для детей; 1 мг для взрослых, 0,1 мг/кг для детей внутривенно	1—2 раза в день
Карбамазепин	Таблетки: 100 мг, 200 мг, 400 мг. Формы медленного высвобождения (ретард): 200 мг, 400 мг	Для взрослых: начальная доза 100—200 мг/дн с увеличением через 2—4 недели до 400—600 мг/дн. Поддерживающая доза составляет от 400 до 1600 мг/дн. Для детей: начальная доза до 5 мг/кг/дн с увеличением через 2—4 недели до 10—20 мг/кг/дн. Поддерживающая доза 5—30 мг/кг/дн (10—40 мг/кг/дн для детей)	2—4 раза в день, 2 раза в день для форм медленного высвобождения
Этосуксимид	Капсулы: 250 мг, Сироп: 250 мг/5 мл	Начальная доза для взрослых 250 мг, для детей — 10—15 мг/кг/дн. Поддерживающая доза для взрослых 750—1500 мг/дн, для детей — 15—40 мг/кг/дн	2—3 раза в день
Ламотриджин	Таблетки: 25 мг, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг	Начальная доза при монотерапии: 100—200 мг/дн (взрослые и дети старше 12 лет). Политерапия при отсутствии препаратов вальпроевой кислоты и индукторов микросомальных ферментов печени: для взрослых 200—400 мг/дн, для детей в возрасте 2—12 лет — 2,5—7,5 мг/дн/дн. Политерапия препаратами вальпроевой кислоты без препаратов-индукторов микросомальных ферментов печени: 100—200 мг/дн (дети 2—12 лет 1—3 мг/кг/дн). Политерапия с препаратами-индукторами микросомальных ферментов печени, но без препаратов вальпроевой кислоты: 300—500 мг/дн (для детей 2—12 лет — 5—15 мг/кг/дн)	1—2 раза в день
Леветирацетам	Таблетки «быстрого высвобождения»: 250 мг, 500 мг, 750 мг, 1000 мг. Таблетки «медленного высвобождения»*: 500 мг, 750 мг. Раствор для инъекций: 500 мг/ 5мл*	Для взрослых: 1000—3000 мг/дн. Начальная доза 500 мг/дн, 1000 мг/дн, повышение дозы на 500—1000 мг каждые 1—2 недели. Для детей: 20—60 мг/кг/дн. Начальная доза 10—20 мг/кг/дн, с повышением на 10—20 мг/кг/дн каждые 2 недели	Дважды в день
Окскарбазепин	Таблетки: 150 мг, 300 мг*, 600 мг	Начальная доза для взрослых 300 мг/дн с повышением дозы на 300 мг каждую неделю. Поддерживающая доза для взрослых 900—1800 мг/дн. Для детей начальная доза 4—5 мг/кг/дн с повышением дозы на 5 мг/кг/дн еженедельно. Поддерживающая доза для детей 20—45 мг/кг/дн.	Дважды в день
Фенобарбитал	Таблетки: 15, 30, 50, 60 и 100 мг. Раствор для инъекций*: 200 мг/мл	Начальная доза 30 или 50 мг/дн для взрослых и 3 мг/кг/дн для детей. Поддерживающая доза 30—200 мг/дн для взрослых, 3—8 мг/кг/дн для детей. Внутривенно (при эпилептическом статусе): взрослым — 10 мг/кг струйно в течение 10 мин и более (со скоростью 50—75 мг/мин). Детям — 15—20 мг/кг со скоростью 100 мг/мин	1—2 раза в день
Дифенин	Таблетки 100 мг, 117 мг. Раствор для инъекций*: 250 мг/5 мл	Для взрослых — 5 мг/кг/дн, для детей — 10 мг/кг/дн; более низкие или высокие поддерживающие дозы подбираются на основании результатов терапевтического лекарственного мониторинга	1—2 раза в день
Препараты вальпроевой кислоты	Таблетки с энтеросолюбильным покрытием. Раствор или сироп. Таблетированные формы медленного высвобождения (хроно). Раствор для внутривенного введения	Начальная доза для взрослых 400—500 мг/дн, для детей — 15 мг/кг/дн. Поддерживающая доза для взрослых 500—2500 мг/дн, для детей весом до 20 кг — 20—40 мг/дн, для детей весом более 20 кг — 20—30 мг/кг/дн. Возможно применение более высоких доз, особенно при политерапии с препаратами-индукторами микросомальных ферментов печени	1—3 раза в день

** Формы, не разрешенные к применению в РФ.*

младше 6 лет начальная доза составляет 10—20 мг/кг/дн дважды в день, поддерживающая (максимальная) — до 35 мг/кг/дн, в возрасте 6—12 лет начальная — 100 мг 2 раза в день, поддерживающая — 400—800 мг/дн (максимально допустимая 1000 мг/дн), в возрастной группе старше 12 лет начальная 200 мг 2 раза в день, поддерживающая 800—1200 мг/дн (максимальная 1000—1600 мг/дн). Рекомендуемые дозы основных АЭП и кратность их приема представлены в *таблице 1*. Лечение рекомендовано начинать с малой дозы, постепенно увеличивая ее до достижения терапевтического эффекта или появления признаков токсичности.

Методику использования максимально переносимых доз одного препарата (интенсивная монотерапия) с контролем их концентрации в крови предложил Громов С.А. и соавт. (1993). Монотерапия индивидуально подобранными суточными дозами, близкими к максимально переносимым, в 1,7—3,8 раз более эффективна, чем монотерапия стандартными дозами АЭП. Beydoun A. и соавт. (1997) получил схожие результаты. В своих исследованиях он показал, что эффективность лечения высокими дозами препарата с высокими концентрациями в сыворотке крови на порядок эффективнее, чем лечение низкими дозами с низкими концентрациями АЭП в сыворотке крови.

Для коррекции доз АЭП в ряде случаев желательно проводить терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) — исследование уровня препаратов в сыворотке крови. Необходимость проведения терапевтического мониторинга антиэпилептических препа-

Таблица 2. Терапевтические концентрации антиэпилептических препаратов первого и второго поколения в сыворотке крови

Исследователь	Вальпроаты/ мкг/мл / (μмоль/л)	Карбамазепин/ мкг/мл / (μмоль/л)	Фенитоин/ мкг/мл / (μмоль/л)	Фенобарбитал/ мкг/мл / (μмоль/л)
Regenthal R., Krueger M., Koeppel C., et al., 1999	40—100	2—12	5—20	10—50
Warner A., Privitera M., Bates D., 1998	50—120 (347—833)	4—12 (17—51)	10—20 (40—80)	15—40 (64—172)
Eadie M. J., 1998	50—100 (300—600)	4—12 (16—48)	10—20 (40—80)	15—40 (60—160)
Mumenthaler M., Mattle H., 2003	50—120	8—12	10—20	15—40

Таблица 3. Терапевтические концентрации современных антиэпилептических препаратов в сыворотке крови

	Ламотриджин мкг/мл μмоль/л	Топирамат мкг/мл μмоль/л	Окскарбазепин (моногидроксидериват)	Леветирацетам мкг/мл μмоль/л
Patsalos P.N., et al., 2007	2,5—15 мкг/мл 10—58 μмоль/л	5—20 мкг/мл 15—59 μмоль/л	12—35 мкг/мл 48—139 μмоль/л	—
Shorvon S.D., et al., 2009	2,5—15 мкг/мл	5—20 мкг/мл	3—35 мкг/мл	12—46 мкг/мл

Таблица 4. Периоды полувыведения и время достижения равновесной концентрации в сыворотке крови основных АЭП (у взрослых) (Warner A., 1998)

АЭП	Период полувыведения Т 1/2	Время достижения равновесной концентрации
Препараты вальпроевой кислоты	9—18 ч	2—4 дн.
Карбамазепин	24—48 ч	5—10 дн.
Производные гидантоинов (дифенин, фенитоин)	6—60 ч	7—21 дн.
Фенобарбитал	24—120 ч	4—20 дн.
Ламотриджин	11,6—61,6 ч. 30,5—88,8 ч — при политерапии с препаратами вальпроевой кислоты	30 ч. — 2 нед.

ратов обосновывается, во-первых, наличием четкой корреляционной связи между концентрацией АЭП в сыворотке крови и клинической эффективностью проводимого лечения; во-вторых, наличием значительной индивидуальной вариабельности между дозой назначаемого препарата и его уровнем в крови. Крайне важно проведение ТЛМ пациентам, получающим терапию АЭП первого и второго поколения, характеризующимся нелинейным характером фармакокинетики, а также в ряде случаев узким терапевтическим интервалом с позиции клинической фармакокинетики. В то же время определение концентрации в крови современных АЭП в рутинной практике не обосновано, что связано как с их линейной кинетикой, так и с широким «терапевтическим интервалом» (*табл. 3*).

Определение базового уровня препаратов в сыворотке крови, оценка комплаенса, неэффективность проводимого лечения, развитие побочных эффектов, сопутствующая соматическая патология, беременность, крайние возрастные группы пациентов, назначение и отмена политерапии, особенно с использованием индукторов или ингибиторов микросомальных ферментов печени, являются клиническими показаниями к проведению терапевтического лекарственного мониторинга. ТЛМ проводится в соответствии с концепцией «терапевтического интервала», который определяется как диапазон концентраций препарата в сыворотке крови, в пределах которого существует достаточно высокая вероятность появления положительного терапевтического эффекта и достаточно низкая вероятность появления дозозависимых побочных эффектов (Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б. и др., 1999, Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б., 2003). По результатам исследований, проведенных на выборках пациентов различными институтами и лабораториями, предлагаются следующие терапевтические концентрации АЭП (*табл. 2, 3*).

Таким образом, в настоящее время предложены диапазоны рекомендуемых доз АЭП, тактика повышения суточной дозы, а также разработана концепция терапевтического лекарственного мониторинга. При подборе суточной дозы врач может опираться на клиническую эффективность, развитие побочных эффектов, объективные результаты исследования уровня препаратов в сыворотке крови.

Форма и кратность приема антиэпилептических препаратов. Выбор пути введения, формы препарата и кратности его назначения является вторым аспектом подбора режима дозирования. В эпилептологии наиболее широко используется энтеральный путь введения. Кроме того, существуют формы (растворы) для внутривенного введения, в частности у препаратов вальпроевой кислоты, леветирацетама, дифенина, барбитуратов, что позволяет не только вводить лекарственное вещество непосредственно в сосудистое русло, но и за короткий промежуток времени достигать необходимой концентрации препарата в крови и органе «мишени». Как правило, они используются для оказания неотложной помощи с целью купирования статуса или серийных эпилептических припадков, а также при невозможности энтерального приема АЭП.

Среди энтеральных путей (сублингвальном, суббуккальном, ректальном, пероральном) наиболее широко применяемым является пероральное введение. Ксенобиотики при пероральном введении подвергаются абсорбции в ЖКТ (описывается временем достижения максимальной концентрации, Tmax; биодоступностью препарата, F; константцией абсорбции, Kabs), распределению (описывается объемом распределения препарата, Vd), метаболизму и элиминации (описывается периодом полувыведения, t 1/2, клиренсом препарата, Cl) (Холодов Л.Е., Яковлев В.П., 1985). Как правило, вводят одинаковые дозы препарата через одинаковые промежутки времени (интервал дозирования), что приводит к формированию равновесной концентрации уровня препарата в крови в среднем через 4—5 периодов полувыведения (*табл. 4*). При этом подразумевается, что при достижении равновесного уровня препарата в крови в каждом интервале дозирования количество всасывающегося препарата равно количеству элиминируемого. Понятие минимальной равновесной концентрации ($C_{steady\ state\ min}$) и максимальной равновесной концентрации ($C_{steady\text{-}state\ max}$) используют для адекватного описания фармакокинетических параметров.

Пациентам, получающим терапию АЭП первого и второго поколения, важно проведение терапевтического лекарственного мониторинга — исследование уровня препаратов в сыворотке крови, что обосновывается наличием четкой корреляционной связи между концентрацией АЭП в сыворотке крови и клинической эффективностью проводимого лечения и значительной индивидуальной вариабельности между дозой назначаемого препарата и его уровнем в крови.

Однако в ходе проведении терапевтического лекарственного мониторинга рядом авторов была показана возможность «самопроизвольных» («спонтанных») колебаний концентрации АЭП даже при достижении равновесной концентрации. Причинами данных колебаний могут являться частота приема, форма препарата, а также ряд

других факторов, влияющих на скорость адсорбции в желудочно-кишечном тракте (Naglo A.S., Nergardh A, Boreous L.O., 1990, Hartley R., Forsythe W.I., McLain B., et al., 1991). Так, по данным работы A.S.Naglo и соавт. (1990), выполненной на базе отделения клинической фармакологии и педиатрии, при исследовании суточной кривой, отражающей концентрацию дифенина у 10 детей, больных эпилепсией, при двукратном интервале дозирования в суточной дозе 6,1 мг/кг/дн, разница между наибольшей ($C_{steady\text{-}state\ max}$) и наименьшей ($C_{steady\ state\ min}$) концентрациями составила в среднем 20,1 (7,5—40) μмоль/л. При двукратном приеме обычной формы карбамазепина наблюдаются значительные колебания концентрации в сыворотке крови, составляющие 79±29% по отношению к минимальной равновесной концентрации ($C_{steady\ state\ min}$), что было показано еще в ранних работах T.Tomson (1984). При приеме карбамазепина время достижения максимальной концентрации (Tmax) составляет от 30 мин до 2 ч, причем пикам концентрации у четырех из пяти пациентов соответствовало появление дозозависимых побочных эффектов в виде головокружения, слабости, сонливости. Таким образом, для того чтобы избежать побочных эффектов, возникающих на пике дозы, необходим 3—4-кратный прием препарата в течение суток, желательно после приема пищи, что позволяет замедлить процесс абсорбции в желудочно-кишечном тракте. Однако спонтанные эпизоды падения уровня карбамазепина в крови даже при увеличении кратности дозирования, что сначала рассматривалось как ошибки измерения, были показаны различными авторами. Причиной является возможность формирования в ЖКТ нерастворимого «осадка», соответственно, «спонтанное» падение уровня препарата может приводить к развитию припадков. Применение ретардных (slow-release) форм препарата позволяет достичь медленной абсорбции с достижением Tmax через 4—5—6 ч после приема препарата и таким образом избежать дозозависимых побочных эффектов на пике дозы, спонтанных падений уровня препарата и возможности двукратного режима дозирования. Двукратный прием препарата в течение суток, учитывая необходимость многолетнего ежедневного приема лекарств, значительно повышает и комплаентность.

Медикаментозное лечение эпилепсии является многолетним и требует создания стабильного уровня АЭП в сыворотке крови, что необходимо учитывать в повседневной практике. Появление приступов свидетельствует о падении уровня препарата в крови, а дозозависимые побочные эффекты — о повышении уровня.

В настоящее время для большинства АЭП разработаны ретардные, хроно и формы медленного высвобождения. При коротком периоде полувыведения, например при назначении карбамазепина и препаратов вальпроевой кислоты, их применение особенно актуально. В то же время большой период полувыведения у таких препаратов, как фенобарбитал и дифенин, позволяет применять их без разработки форм медленного высвобождения.

Межиндивидуальная фармакокинетическая вариабельность. Необходимо учитывать, что уменьшить колебания между минимальной равновесной и максимальной равновесной концентрациями препарата в крови в течение суток у конкретного индивидуума позволяет использование форм медленного высвобождения (ретард, хроно, slow-release). В то же время остается значительной межиндивидуальная вариабельность между дозой препарата и его концентрацией в сыворотке крови в популяции.

Так, проведение терапевтического лекарственного мониторинга у 84 и 73 больных эпилепсией, получающих терапию препаратами вальпроевой кислоты и карбамазепином (*рис. 1),* показывает наличие выраженной межиндивидуальной вариабельности между минимальной равновесной концентрацией и суточной дозой препарата, достигающей 3—4—5-кратного уровня в 144 и 117 случаях, соответственно. Причинами данной вариабельности являются как нелинейный характер фармакокинетики изучаемых препаратов, так и индивидуальные особенности, определяемые возрастом, полом, наличием сопутствующей соматической патологии, физиологическим состоянием организма, взаимодействием препаратов.

Существуют различные типы нелинейного поведения препаратов в организме: в случае карбамазепина — кинетика, зависящая от времени назначения (time-dependent kinetics); в случае препаратов вальпроевой кислоты — кинетика, зависящая от дозы (dose-dependent kinetics); в случае дифенина — кинетика «насыщения». Необходимо отметить, что с увеличением дозы время полувыведения дифенина увеличивается, поэтому кинетика этого препарата является дозозависимой.

Кинетику, зависящую от времени назначения препарата (time-dependent kinetics), объясняет ускорение элиминации АЭП за счет увеличения активности микросомальных ферментов печени (аутоиндукция). Например, уже в ранних работах, в частности M.D.Rawlins и соавт. (1975), было показано, что у пациентов, постоянно принимающих карбамазепин, как минимум в 2 раза увели-

чивается клиренс, а уровень препарата в крови, соответственно, снижается на 50—60%. Аутоиндукция, по данным Bernus I., Dickinsn R.G., Hooper W.D., et al. (1994), начинается уже со второго дня после назначения препарата и продолжается в среднем 1—2 месяца, после чего достигается равновесная концентрация и кинетика препарата адекватно описывается с помощью однокамерной модели. Эти особенности кинетики могут являться причиной снижения эффективности проводимой терапии, что требует повышения суточной дозы препарата и по-возможности проведения ТЛМ.

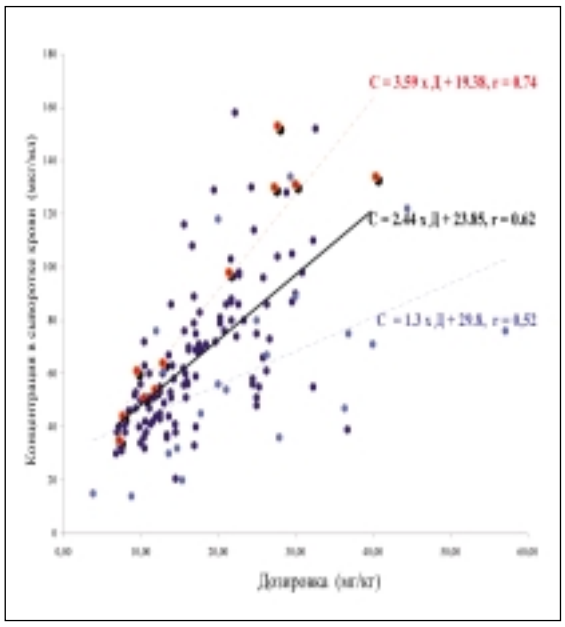
Большинство исследователей (Gidal B.E., Pitterle M.E., Spencer N.W., et al., 1995) в случае препаратов вальпроевой кислоты полагают наличие линейной зависимости, однако в некоторых работах (Sundqvist A., Tomson T., Lundkvist B., 1997) раскрывается их дозозависимый характер, характеризующийся повышением клиренса препарата с увеличением суточной дозы. Высокая тропность вальпроатов к белкам плазмы и нелинейное увеличение «фармакологически-активной» свободной фракции препарата с повышением суточной дозы являются причиной подобного поведения препарата.

Скорость абсорбции и элиминации прямо пропорциональна количеству препарата в сыворотке крови, что подразумевает линейность кинетики. Как правило, все препараты последнего поколения, такие как окскарбазепин, ламотриджин, топирамат, леветирацетам, имеют линейную кинетику. Однако даже для препаратов с линейной кинетикой характерна межиндивидуальная вариабельность между дозой и их концентрацией в крови, хотя и менее выраженная в сравнении с АЭП с нелинейной кинетикой. Проведение ТЛМ в их случае в повседневной практике не обосновано, что обусловлено целым рядом причин. Например у ламиктала терапевтический интервал составляет 2,5—15 мкг/мл, что по своей «широте» значительно превышает диапазон рекомендуемых доз. Однако при многих клинических ситуациях, например при беременности, соматической патологии, развитии побочных эффектов и др., проведение ТЛМ необходимо.

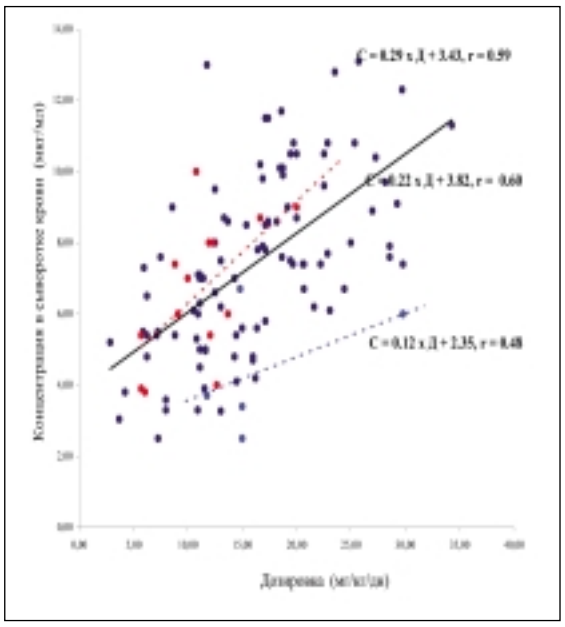
Характером кинетики препарата, а также индивидуальными особенностями организма обусловлены выраженная межиндивидуальная фармакокинетическая вариабельность. От различий процессов абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации препаратов (АРМЭ) зависят

Рисунок 1. Результаты определения изучаемых препаратов в сыворотке крови у больных эпилепсией

Вальпроаты
$C_{steady\text{-}state\ min}$ = 1,90 x Д + 31,55
p<0,001, r=0,57



Карбамазепин
$C_{steady\text{-}state\ min}$ = 0,21 x Д + 3,89
p<0,001, r=0,55



значительные колебания концентрации в крови. В литературе хорошо описаны более высокие значения скорости метаболизма и элиминации антиэпилептических препаратов у детей (Sanchez-Alcaraz A., et al., 1998), связанные с повышенной активностью окислительных ферментов печени (Benedetti M.S., Baltes E.L., 2003). Последнее требует назначения более высоких доз в сравнении со взрослыми. Следует отметить, что межиндивидуальная фармакокинетическая вариабельность выявлена у детей в большей степени, чем у взрослых, что указывает на необходимость индивидуального подбора терапии. У больных старшей возрастной группы значимое снижение клиренса на 20—30% связано с рядом физиологических механизмов: атрофией паренхимы печени, уменьшением количества активных гепатоцитов, снижением активности микросомальных ферментов печени, извращением метаболизма, уменьшением печеночного кровотока, падением клубочковой фильтрации (Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г., 2005; Холодов Л.Е., Яковлев В.П., 1985). Снижение клиренса у данной категории пациентов приводит к уровню АЭП, превышающих терапевтический интервал при назначении средних суточных доз, и к развитию побочных эффектов. Снижение функциональной активности ферментов печени у данной категории лиц часто сочетается с наличием сопутствующей соматической патологии, взаимодействием антиэпилептических препаратов с другими ксенобиотиками, принимаемыми больными. Все это приводит к изменению кинетики базовых АЭП и требует проведения терапевтического лекарственного мониторинга.

В период беременности изменение кинетики препаратов может приводить к снижению уровня препаратов в сыворотке крови и срыву ремиссии припадков. Изменение кинетики обусловлено следующими факторами: изменением моторной и секреторной функции желудочно-кишечного тракта, что влияет на биодоступность препарата; уменьшением концентрации белков плазмы с увеличением объема внеклеточной жидкости, что определяет увеличение объема распределения препарата; увеличением скорости клубочковой фильтрации, что оказывает влияние на скорость элиминации препарата. Последнее требует проведения ТЛМ каждый триместр беременности, а в некоторых случаях определяет также необходимость определения свободной фракции препарата.

Таким образом, у пациентов, получающих тождественные режимы дозирования, наличие выраженных колебаний концентрации препаратов в сыворотке крови обусловлено рядом факторов: нелинейным характером фармакокинетики антиэпилептических препаратов первого и второго поколения, а также высокой межиндивидуальной фармакокинетической вариабельностью, определяемой возрастом, взаимодействием препаратов, соматическим статусом, физиологическим состоянием организма. Скорректировать режим дозирования антиэпилептических препаратов, повысить эффективность проводимого лечения и снизить риск развития побочных эффектов позволяет понимание клинической фармакокинетики на основании результатов терапевтического лекарственно мониторинга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакокинетика: практика дозирования лекарств. / Ю.Б.Белоусов, К.Г.Гуревич. — М.: Литтерра, 2005. — 285 с.
2. Гузева В.И. Эпилептические и неэпилептические пароксизмальные расстройства сознания. / В.И.Гузева // Руководство по детской неврологии — СПб.: СПбГПМА, 1998. — С. 342—45.
3. Одинак М.М. Эпилепсия: этиопатогенез, клиника, дифференциальная диагностика, медикаментозное лечение. / М.М.Одинак, Д.Е.Дыскин. — СПб.: «Политехника», 1997. — 234 с.
4. Саратиков А.С. Антиконвульсанты и монооксигеназная система. / А.С.Саратиков, Т.П.Новожеева. // Фармакология и токсикология. — 1991. — Т. 91, вып. 6. — С. 104 — 107.
5. Сергиенко В.И. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. / В.И.Сергиенко, Р.Джеллифф, И.Б.Бондарева. — М.: РАМН, 2003. — 208 с.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.