

Применение терапевтического лекарственного мониторинга финлепсина в крови в клинической практике

О.В. Андреева

Кафедра нервных болезней лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета

Появление возможности измерять концентрацию препаратов в крови позволило по-новому подойти к решению вопросов лекарственного лечения больных эпилепсией отдельными противоэпилептическими препаратами (ПЭП), вскрыть некоторые причины отсутствия их терапевтической эффективности и проявления побочного действия. В результате широкого внедрения терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) ПЭП в клиническую практику возникла концепция «терапевтического коридора» антиконвульсантов, хотя со временем практика показала, что только выявление индивидуального терапевтического коридора (диапазона) концентраций для каждого пациента во многих случаях дает преимущества по сравнению с эмпирическим подбором режима дозирования. Различные исследования демонстрировали, что даже поддержание уровня препарата в плазме крови в среднем терапевтическом коридоре, принятом для данного ПЭП, во многих конкретных случаях не является залогом успеха терапии, необходим подбор индивидуальных терапевтических диапазонов для каждого конкретного пациента [9, 17].

Аспекты индивидуализации терапии больных эпилепсией и выявления ее скрытых резервов в системе оптимизации их лечения по-прежнему остаются актуальными. Этой проблеме посвящено значительное число зарубежных работ [8, 12, 14, 15, 19 и др.], в то время как в отечественной литературе такие исследования единичны [2, 3, 7, 16].

По мнению многих авторов, терапевтический лекарственный мониторинг такого ПЭП, как карбамазепин, позволяет повысить эффективность противосудорожной терапии, снизить частоту и тяжесть проявления побочных эффектов [2, 7, 8, 17, 19 и др.]. Напомним основные фармакокинетические особенности карбамазепина. Всасывание карбамазепина в верхнем и нижнем отделах кишечного тракта медленное, неравномерное и плохо регулируемое, но полное, пища не влияет на скорость и степень абсорбции. Максимальный уровень содержания (C_{\max}) в плазме крови после приема обычной лекарственной формы карбамазепина достигается в интервале 3-8 часов, но иногда T_{\max} может возрастать

до 24-26 часов. Скорость всасывания ретардной лекарственной формы более замедленная по сравнению с обычной, C_{\max} при приеме таблеток ретард в среднем на 25% меньше, чем после обычной лекарственной формы препарата. Биодоступность при приеме таблеток ретард в среднем на 15% ниже, чем после применения других лекарственных форм.

Карбамазепин хорошо распределяется во всех тканях и соединяется с белками плазмы (около 75%). Значения кажущегося объема распределения карбамазепина обычно оцениваются в пределах 0,8-2 л/кг. Метаболизируется почти полностью и при этом, главным образом, переходит в активный метаболит - 10,11-эпоксид. Для карбамазепина характерен процесс аутоиндукции биотрансформации, в результате которого период полувыведения в преиндукционный период (20-50 ч) уменьшается в несколько раз (до 5-20 часов) после завершения процесса аутоиндукции, длящегося от нескольких дней до 2 месяцев [2, 7, 8, 10]. Кроме того, карбамазепин известен как индуктор печеночных ферментов (система цитохрома P-450). Установлено как потенцирующее, так и ингибирующее влияние карбамазепина на элиминацию других ПЭП. Так, карбамазепин во многих случаях вызывает рост концентрации фенобарбитала, информация о влиянии карбамазепина на концентрацию фенитоина противоречивая: в некоторых исследованиях говорится о снижении уровня фенитоина в крови в присутствии карбамазепина, в других, наоборот, о снижении клиренса и повышении концентрации фенитоина. Фенобарбитал и фенитоин, в свою очередь, могут снижать концентрацию карбамазепина в крови, значительно укорачивая период его полувыведения. Клоназепам снижает концентрацию карбамазепина в крови, а последние исследования продемонстрировали, что вальпроат в основном ингибирует клиренс основного метаболита карбамазепина, что приводит к росту его концентрации в крови. [2, 3, 7, 8, 12, 17, 19 и др.].

На примере применения карбамазепина (финлепсин, финлепсин-ретард, фирма ASTA Medica, Германия) приведем описание двух клинических случаев успешного применения его терапевтического лекар-

ственного мониторинга в практике. Концентрация карбамазепина измерялась в плазме крови в соответствии со стратегией «пик-спад»: утром натощак перед очередным приемом препарата (т.е. на минимуме концентрации) и через 2-3 часа после приема лекарств [2], в некоторых случаях измерялась только минимальная концентрация препарата перед следующим введением.

Клинический пример 1.

Пациентка М., 26 лет.

В анамнезе: перинатальная патология в родах, наследственность по эпилепсии отягощена по линии матери (у деда – поздняя эпилепсия). Считает себя больной с 15 лет, когда после психоэмоционального стресса был тонический судорожный припадок во сне. С 16 лет стала принимать противосудорожные препараты: фенобарбитал, дифенин, депакин - без полного терапевтического эффекта. В последующем приступы стали асинхронные, начало приступа – с двигательных автоматизмов, слюнотечения, мычания с последующим отключением сознания на 1-2 мин. В течение последних 8 лет судорожных припадков не было. Приступы предвещает – эпигастральная аура, внутренний страх. Была переведена с депакина на финлепсин 200 мг/сутки. Частота сложных парциальных приступов снизилась до 5-6 в месяц. Приступы связывает с изменениями погодных условий.

При обследовании общее состояние удовлетворительное. Нормостеник. Рост 170 см, масса тела 52 кг. Признаков стигматизации нет. Соматический статус без патологии. В неврологическом статусе кроме признаков эмоциональной лабильности и вегетативной дисфункции, другой патологии не отмечено. Показатели крови при лабораторном исследовании также без отклонений. На глазном дне – ангиопатия сетчатки.

ЭЭГ: на фоне слегка дезорганизованной корковой активности спонтанно и при гипервентиляции регистрируются разряды билатерально-генерализованных спайк-волн (частотой 4-5 Гц), наиболее выраженные в центрально-затылочных отведениях.

На магнитно-резонансной томографии головного мозга: микроаденома гипофиза.

Пациентке поставлен диагноз: симптоматическая эпилепсия с автоматизмами сна и бодрствования высокой частоты.

С учетом диагноза (типа припадков и формы эпилепсии), в связи с отсутствием терапевтического эффекта от проводимого лечения и хорошей переносимостью данного препарата было рекомендовано

увеличение дозы финлепсина до 300 мг/сутки.

При увеличении дозы препарата существенного положительного эффекта не отмечено. Концентрация препарата в крови была 3,1-6,2 мг/л. После перевода на финлепсин-ретард в той же дозе для создания более стабильного уровня препарата в крови и снижения колебаний концентрации в интервале дозирования, концентрация финлепсина-ретарда в крови составила 2,5-5,5 мг/л. Имеющиеся измерения концентрации свидетельствовали о достаточно высокой скорости выведения препарата у пациентки. При дальнейшем увеличении дозы финлепсина-ретарда до 600 мг/сутки ночные припадки прекратились, незначительно снизилась и частота дневных припадков.

С помощью программы USC*PACK и рассчитанных ранее с ее использованием популяционных моделей для обычной формы карбамазепина и для его ретардной формы удалось оценить интраиндивидуальные различия значений фармакокинетических параметров пациентки при переводе ее с одной формы препарата на другую.

Индивидуальные значения фармакокинетических параметров представлены в таблице 1.

С фармакокинетической точки зрения, наша пациентка находилась в стационарном состоянии, т.е. процесс аутоиндукции карбамазепина был закончен, в моменты измерения концентрации препарата промежуток времени после назначения терапии превышал 1 месяц.

Из таблицы видно, что объем распределения и константа скорости выведения меняются незначительно, существенно же изменяется константа скорости абсорбции (что соответствует имеющейся информации о фармакокинетике различных лекарственных форм карбамазепина). Эти изменения и приводят к некоторому снижению уровней препарата в крови и уменьшению величины колебаний концентрации препарата в крови при переходе на финлепсин-ретард. Полученные значения индивидуальных фармакокинетических параметров были использованы для корректировки режима дозирования. Индивидуальная терапевтическая цель была выбрана как 10 мг/л, рассчитанный режим дозирования – 600 мг/сутки привел к улучшению состояния пациентки (купированию ночных припадков, уменьшению продолжительности дневных приступов).

Таблица 1

Индивидуальные значения фармакокинетических параметров пациентки М. при применении финлепсина и финлепсина-ретарда.

Препарат, доза (мг/сутки)	Vd, л/кг	Kabs, 1/ч	Kel, 1/ч,	T _{1/2} * , ч	CL, мл/ч/кг
Финлепсин, 300 мг/сутки	0,31	0,71	0,13	5,5	40,3
Финлепсин-ретард, 300 мг/сутки	0,3	0,53	0,14	4,7	42,0

* - здесь и далее: V_d – кажущийся объем распределения; Kabs – константа скорости всасывания; Kel – константа скорости выведения; T_{1/2} – период полувыведения препарата, CL – общий клиренс карбамазепина.

Нам удалось также проследить изменение значений индивидуальных фармакокинетических параметров финлепсина-ретарда у нашей пациентки перед и во время беременности, а также после рождения ребенка. С учетом клинической картины продолжающихся парциальных приступов (с частотой 5 в месяц) и при присоединении во время беременности приступов падений (с частотой 1 раз в месяц), доза финлепсина-ретарда постепенно наращивалась, вместе с тем отмечена особенность - концентрация препарата в крови практически оставалась на прежнем уровне несмотря на повышение дозы препарата.

В таблице 2 приводим данные по дозированию препарата, соответствующим создаваемым в крови концентрациям, и фармакокинетические показатели, рассчитанные по данным ТЛМ.

На основании данных таблицы видим, что фармакокинетические параметры в период беременности существенно изменились (соответствуют 24 неделям беременности), и в период после рождения ребенка их значения остаются более близкими к значениям периода беременности. Увеличение объема распределения, рост скорости выведения препарата и общего клиренса в период беременности и после рождения ребенка приводят к снижению уровней концентрации препарата в крови и к необходимости увеличивать дозу для поддержания эффективных концентрации у этой пациентки. Эти фармакокинетические расчеты полностью согласовывались с наблюдением за состоянием пациентки в этот период. Ее ухудшающееся состояние диктовало необходимость корректировки режима дозирования.

Полученные нами данные о повышении скорости выведения финлепсина, а соответственно, и снижении его уровня в плазме крови в период беременности совпадают с многочисленными результатами других исследователей [1, 11, 13, 20]. Так, при изучении концентрации карбамазепина у 77 беременных, получавших монотерапию финлепсином, *T. Tomson и соавт.*, 1994 [20], выявлена достаточная стабильность концентрации свободной фракции карбамазепина за весь гестационный период, в то время как общая концентрация карбамазепина имела тенденцию к снижению в третьем триместре. У беременных с медикаментозной ремиссией заболевания в большинстве случаев на протяжении всей беременности суточную дозу карбамазепина рекомендуется не менять, исходя из приведенных фактов об

относительной стабильности свободных фракций карбамазепина [16,21]. В случаях, когда падение общей концентрации клинически сопровождается учащением приступов, суточная дозировка карбамазепина должна повышаться [1,4,18].

В послеродовом периоде у нашей пациентки положительный терапевтический эффект (уменьшение частоты приступов до 2-3 раз в 3-4 месяца) достигнут при суточной дозе финлепсина-ретарда 1200 мг/сутки, создающей концентрацию в плазме крови порядка 5,0-5,2 мг/л.

Приводим второе наблюдение, демонстрирующее значимость ТЛМ карбамазепина для учета гетероиндукции ПЭП.

Клинический пример 1.

Пациентка В., 19 лет.

В анамнезе: в детском возрасте перенесла две травмы головы - падение с качелей, подробности второй неизвестны, с наложением швов.

Считает себя больной с 14 лет, когда появились «сглатывания», ранее с 10-11 лет (мучили приступы тошноты), «что-то подкатывалось к горлу, только ощущения иные, чем при банальной тошноте, сжимало в груди», такое состояние длилось около 10 секунд. После такого приступа практически сразу засыпала.

Ранее назначались гексамидин, конвульсофин, тегретол в различных дозах и сочетаниях - без эффекта, к моменту обращения принимает финлепсин-ретард 400-0-400 мг/сутки, в сочетании с бензоналом 100-0-100 мг/сутки. Частота приступов до 5-6 в месяц, приступы двух типов: 1 тип - «сглатывания» при неизменном сознании, 2 тип - сложные с нарушением восприятия, продолжительностью до 10-15 секунд. Приступы учащаются при задержках мenses.

При обследовании общее состояние удовлетворительное. Нормостеник. Рост 170 см, масса тела 57 кг. Выявлены признаки стигматизации: эпикант, готическое небо. Соматический статус без патологии. В неврологическом статусе кроме признаков вегетативной дисфункции, другой патологии не отмечено. Показатели крови при лабораторном исследовании также без отклонений.

ЭЭГ: на фоне умеренной дезорганизации корковых ритмов в покое и, особенно, при гипервентиляции регистрируется фокус эпилептиформной активности в правой височно-теменно-затылочной области с редкой генерализацией разрядов по конвексимальной поверхности головного мозга.

На магнитно-резонансной томографии головного мозга с ко-

Таблица 2.

Индивидуальные значения фармакокинетических параметров у пациентки М., принимающей финлепсин-ретард до, во время беременности и после родов.

	Режим дозирования (мг/сутки)	Концентрация (мг/л)	Vd, л/кг	Kabs, 1/ч	Kel, 1/ч	T _{1/2} , ч	CL мл/ч/кг
До беременности	300	2,5-5,5	0,3	0,53	0,14	4,7	42,0
Беременность	500	3,6-4,5	0,95	0,2	0,073	9,5	69,4
После рождения ребенка	800	4,2-4,5	1,05	0,2	0,1	6,8	105,0

ронарными срезами: пахигирия, признаки мезиального гиппокам-
пального склероза справа, асимметрия боковых желудочков (D>S).

Пациентке поставлен диагноз: криптогенная височнодолевая
(мезиальный склероз) эпилепсия с простыми и сложными парци-
альными приступами высокой частоты.

Оптимизация фармакотерапии пациентке проводи-
лась под контролем терапевтического лекарственного
мониторинга. Индивидуальные фармакокинетические
параметры рассчитывались при получении финлепси-
на-ретарда в сочетании с бензоном, и после перевода
ее на монотерапию финлепсином-ретардом.

При средних суточных дозах финлепсина-ретарда
14 мг/кг/сутки измеренная минимальная концентра-
ция его в плазме перед следующим приемом составила
3,15 мг/л (в присутствии бензонала 3,5 мг/кг/сутки,
концентрация фенобарбитала¹ - 25 мг/л), а при
21 мг/кг/сутки его минимальная концентрация в плаз-
ме перед следующим введением колебалась в диапазоне
от 4,22 до 4,98 мг/л (в присутствии бензонала
1,75 мг/кг/сутки, концентрация фенобарбитала в плаз-
ме крови - 9,94 мг/л), индивидуальные фармакокине-
тические параметры карбамазепина были оценены как:
Vd= 1,15 л/кг (среднее популяционное значение -
1,0 л/кг); Kabs=0,23 1/ч (среднее популяционное зна-
чение для ретардной формы - 0,2 1/ч), Ki (константа
скорости метаболизма)= 0,1 1/ч (среднее значение (для
монотерапии - 0,07 1/ч). Индивидуальная фармакоки-
нетическая кривая при получении финлепсина-ретарда
в сочетании с бензоном пациенткой В. представлена
на рисунке 1.

Фармакокинетические расчеты с помощью прог-
раммы USC*PACK показали, что наша пациентка от-
носится к быстрым метаболизерам (индивидуальное
значение константы скорости метаболизма была оце-
нена как 0,1 1/ч, а среднее популяционное значение для
монотерапии - 0,07 1/ч), с другой стороны индукции
метаболизма карбамазепина может способствовать
присутствующий фенобарбитал (бензон), который
тоже является индуктором ферментов печени. Кон-
станта скорости абсорбции (Kabs=0,23 1/ч) и объем
распределения (Vd=1,15 л/кг) у данной пациентки не
значительно отличались от средне-популяционных
значений - 0,2 1/ч и 1,0 л/кг соответственно. В связи
с сохраняющимися сложными парциальными припад-

ками, частотой до 5-6 раз в месяц, фармакотерапия
у данной пациентки была скорректирована (был отме-
нен бензон, увеличена доза финлепсина-ретарда).
На повышенных дозах финлепсина-ретарда 22,8
и 26,3 мг/кг/сутки (монотерапия) минимальные кон-
центрации препарата в плазме перед следующим вве-
дением были 5,92 и 7,98 мг/л соответственно. Мы
вновь рассчитали индивидуальные фармакокинетиче-
ские параметры по данным ТЛМ, относящимся к моно-
терапии. Теперь их значения составили: Vd = 1,19 л/кг;
Kabs = 0,22 1/ч; Ki = 0,081 1/ч. Как мы видим, констан-
та скорости метаболизма несколько уменьшилась,
но подтвердился вывод о том, что пациентка относит-
ся к быстрым метаболизерам, хотя влияние фенобар-
битала также сказывалось.

Индивидуальная фармакокинетическая кривая при
получении монотерапии финлепсином-ретардом паци-
енткой В. представлена на рисунке 2.

Недостаточный терапевтический эффект, отсут-
ствие проявлений побочного действия и выявленный
быстрый метаболизм карбамазепина у пациентки поз-
воляли постепенно повышать дозы финлепсина-ретар-
да под контролем ТЛМ. Суточные дозы порядка
26,3 мг/кг/сутки привели к купированию простых пар-
циальных припадков. Частота сложных парциальных
припадков («замирания») составляет 4 в месяц, а про-
должительность - 1-3 секунды, что коррелирует с дан-
ными ЭЭГ (уменьшение дезорганизации фоновой ак-
тивности, длительности и индекса спайк-волновых
разрядов). Быстрый процесс метаболизма карбамазе-
пина приводит к тому, что для создания у этой паци-
ентки концентрации карбамазепина в крови в пределах 7-
10 мг/л (соответствующих среднему терапевтическому

Примечание: ¹ - Фенобарбитал - активный метаболит бензонала.
Бензон - противозлептический препарат, полученный в резуль-
тате «модификации» молекулы фенобарбитала, благодаря чему ока-
зывает менее выраженный гипноседативный эффект. Фармакоки-
нетические исследования позволили установить, что бензон
быстро метаболизируется в организме, высвобождая фенобарбитал,
который и оказывает противосудорожный эффект. Бензон мо-
жет таким образом рассматриваться как «пролекарство», являет-
ся индуктором ферментов и повышает активность монооксигеназ-
ной ферментной системы печени. [6].

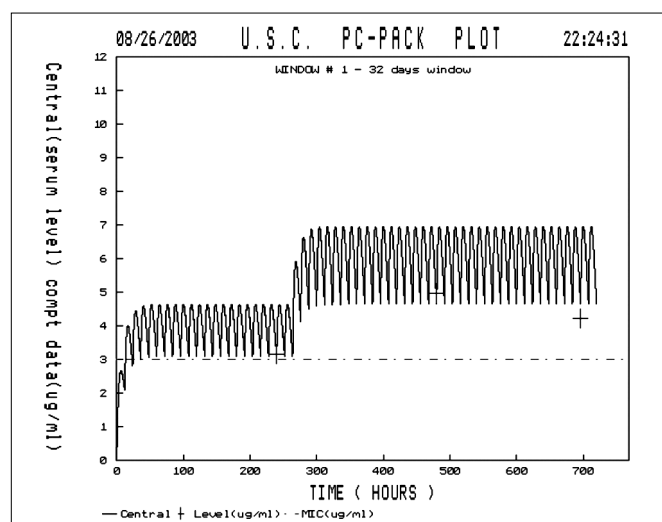


Рис. 1. Индивидуальная фармакокинетическая кривая при приме-
нении финлепсина-ретарда в присутствии бензонала у пациентки В.,
19 лет.

По оси ординат указаны концентрации препарата в плазме крови в
мг/л, по оси абсцисс - отражен выбранный период терапии в часах,
крестиками отмечены реальные измерения уровня карбамазепина
в крови пациентки.

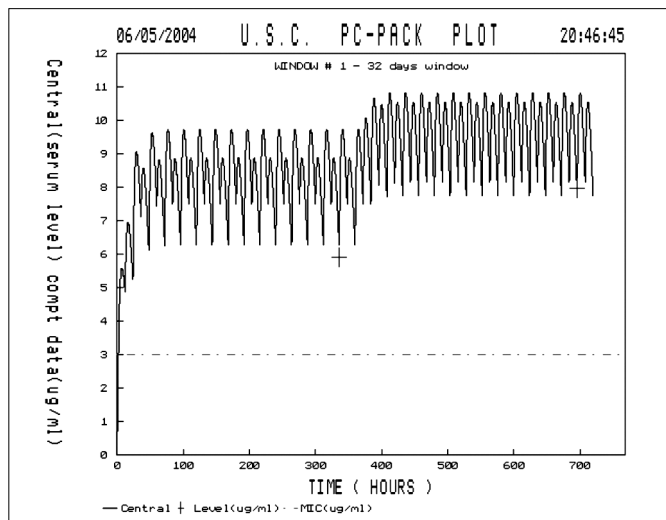


Рис. 2. Индивидуальная фармакокинетическая кривая при получении монотерапии финлепсином-ретардом пациенткой В., 19 лет. Обозначения те же, что и на рис. 1.

диапазону концентраций) требуются относительно высокие суточные дозы. Больная жалуется на тремор конечностей, хотя при неврологическом исследовании признаков интоксикации не выявлено. Показатели об-

щего и биохимического анализов крови нормальны.

Таким образом, приведенные примеры демонстрируют, что назначение средних доз финлепсина у этих пациентов не привело к желаемому терапевтическому эффекту. Индивидуальные значения фармакокинетических параметров, рассчитанные по данным ТЛМ на основе популяционного моделирования, позволили отнести этих пациенток к группе, так называемых, быстрых метаболизеров. Сравнивая клинические, нейрофизиологические и индивидуальные фармакокинетические параметры, оцененные у наших пациенток, удалось оптимизировать их режим дозирования для улучшения клинического эффекта.

Эти клинические примеры показывают преимущества ТЛМ ПЭП и расчета индивидуальных фармакокинетических параметров с целью оптимизации фармакотерапии в труднокурабельных случаях, а особенно при смене лекарственных форм ПЭП, при смене ПЭП, при переводе пациента на монотерапию, в период беременности.

Практика применения ПЭП позволяет сделать вывод о том, что индивидуальная коррекция доз антиконвульсантов по концентрации их в плазме обеспечивает более эффективное и безопасное лечение эпилепсии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов П.Н. Эпилепсия у женщин: клинические, электрофизиологические, гормональные и терапевтические аспекты. Дис. ... докт. мед. наук, Москва, 2000: 324 с.
2. Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Тихо А.Б. и соавт. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов: стандартные схемы, терапевтический лекарственный мониторинг, популяционное моделирование, С-Пб. Речь, 2000: 47-122.
3. Карлов В.А. Эпилепсия. М. Медицина, 1990: 258-293.
4. Карлов В.А., Власов П.Н. Беременность и лекарственная терапия эпилепсии. Новости эпилепсии, 1997; 2(12): 6-7.
5. Карлов В.А. Современная концепция лечения эпилепсии. Журн. неврол. и психиатр., 1999; 99(5): 4-7.
6. Оксиджава В.М., Чанкеатадзе Б.Г. и др. Некоторые фармакокинетические аспекты противосудорожной терапии бензоналом. Журн. невропатол. и психиатр., 1988; 6: 49-52.
7. Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. Москва, Издательство РАМН, 2003: 121-146.
8. Эйди М.Ж., Тайпер Дж.Х. Противосудорожная терапия. Перевод с англ. М., Медицина, 1983, 384 с.
9. Bartels H. Rational Usage of Therapeutic Drug Monitoring in Antiepileptic Treatment. Eur. J. Pediatr, 1980; 133: 193-199.
10. Bernus I., Dickinson R.G., Hooper W.D., Eadie M.J. Early - Stage Autoinduction of Carbamazepine Metabolism in Humans. Eur J Clin Pharmacol., 1994; 47: 355-360.
11. Bernus I., Hooper W.D., Dickinson R.G., Eadie M.J. Metabolism of carbamazepine and co-administered anticonvulsants during pregnancy. Epilepsy Res., 1995; 21: 65-75.
12. Choonara I.A., Rane A. Therapeutic Drug Monitoring of Anticonvulsants. State of the Art. Clin. Pharmacokinet., 1990; 18(4): 318-328.
13. Garza Morales S., Ibarra Puig J.M., Poblano Luna A. et al. Epilepsy and pregnancy. Prospective study of 100 cases. Ginecol. Obstet. Mex., 1996; 64: 449-454.
14. Gonzalez A.C.A., Sanchez M.J.G., Hurle A.D. Intra - and Interindividual Relationship Between Serum Level and Dose in Epileptic Patients Treated with Carbamazepine Monotherapy. Ther Drug Monit, 1988; 10: 501-503.
15. Graves N.M., Brundage R.C., Yandong W. et al. Population Pharmacokinetics of Carbamazepine in Adults with Epilepsy. Pharmacotherapy, 1998; 18(2): 273-281.
16. Karlov V.A. Vlasov P.N., Kuschlinsky N.E., Sokolov A.V. Hormonal and carbamazepine concentrations in pregnant epileptic women. Epilepsia, 1997; 38 (Suppl. 3): 267.
17. Larkin J.G., Heric A.L., McGuire G.M., et al. Antiepileptic Drug Monitoring at the Epilepsy clinic: A Prospective Evaluation. Epilepsia, 1991; 32(1): 89-95.
18. Shuster E.A. Epilepsy in women. Mayo.Clin.Proc., 1996; 71: 991-999.
19. Sillanpaa M. Carbamazepine. In: Treatment of Epilepsy. Principles and Principles and Practice. (E.Wyllie ed) Williams & Wilkins, Second Edition, 1997: 808-824.
20. Tomson T., Lindbom U., Ekqvist B., Sundqvist A. Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizure control in relation to free and total plasma concentrations of carbamazepine and phenytoin. Epilepsia, 1994; 35: 122-130.
21. Yerby M.S., Friel P.N., McCormick K. Antiepileptic drug disposition during pregnancy. Neurology, 1992; 42(4 Suppl.5): 12-16.