

О.Ю. Смирнова, И.Ю. Ситников, С.В. Савинов, Я.Е. Акчурина, Т.Н. Сеницына, Е.М. Болозева, Д.К. Рамазанова, К.К. Кайруллаев И.Ф. Чулкова

## ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ КАК ВАЖНЕЙШИЙ ФАКТОР ПРАВИЛЬНОГО ПОДХОДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ И СУДОРОЖНЫХ СИНДРОМОВ.

SVS Лаборатория изучения эпилепсии, судорожных состояний и семейного мониторинга имени В.М. Савинова, Алматы

*Терапевтический лекарственный мониторинг играет важную роль в лечении эпилепсии. Определение концентрации противосудорожных препаратов в крови позволяет контролировать процесс лечения и избежать возможных осложнений, связанных с дозозависимыми побочными эффектами антиконвульсантов. Были проведены исследования крови 4194 пациентов с эпилепсией.*

*В результате было изменено лечение тем пациентам, у которых терапия антиконвульсантами не давала должного эффекта и была подтверждена концентрация противосудорожного препарата в крови выше или ниже терапевтического диапазона. После коррекции терапии, под контролем лекарственного мониторинга, клинические проявления заболевания уменьшились или регрессировали у 48% пациентов, что сопровождалось значительным улучшением картины ЭЭГ в 77 % случаев. Таким образом, получено достоверное подтверждение тому, что для пациентов с эпилепсией терапевтический лекарственный мониторинг является важной и неотъемлемой частью лечения, наравне с оценкой клинических данных, данных электроэнцефалографии и методов нейровизуализации (магнитно-резонансная томография, компьютерная томография).*

Лекарственный мониторинг – способ контроля и наблюдения за распределением вводимых в организм лекарственных препаратов путем определения их концентрации в крови. Лекарственный мониторинг важен для пациентов с эпилепсией, сердечной недостаточностью, больных после трансплантации и в других ситуациях [12]. Оптимальной индивидуализации лечения помогает измерение концентрации определенных лекарственных препаратов в сыворотке (плазме) крови.

Сочетание особенностей выведения, взаимодействия лекарственных препаратов друг с другом, нарушения процессов выведения и распределения обуславливает наличие широкого диапазона уровня содержания лекарственного средства в плазме крови у разных больных при введении им одной и той же его дозы [8].

В данном материале этот вопрос рассматривается в аспекте противосудорожных препаратов в лечении эпилепсии.

**Фармакокинетика противосудорожных препаратов** (обзор данных литературы):

При приеме лекарства в организме запускаются последовательно следующие фазы его преобразования: абсорбция, распределение, метаболизм, экскреция [8].

По особенностям распределения и метаболизма все лекарственные средства можно разделить на 3 группы-

1. с линейной кинетикой (дозонезависимые)
2. с нелинейной кинетикой (дозозависимые)
3. с времязависимой кинетикой [9]

**Линейная кинетика** - в этом случае между уровнем содержания лекарства в плазме крови и величиной поддерживающей дозы существует прямая зависимость [5]: удвоение вводимой дозы ведет к удвоению уровня его содержания

в плазме крови и предсказуемую концентрацию лекарства в необходимом органе.

Поэтому нетрудно рассчитать скорость введения, необходимую для достижения необходимого уровня содержания в крови данного лекарственного средства.

К противоэпилептическим препаратам с линейным характером фармакокинетики относятся топирамат [17], ламотриджин [17].

**Нелинейная кинетика** – введение новой дозы или снижение уровня препарата в крови изменяют скорость его выведения [5].

Сывороточная концентрация нарастает быстрее, чем увеличиваемая доза, и уменьшается быстрее, чем снижаемая доза.

Клиренс лекарственного средства изменяется обратно пропорционально его сывороточной концентрации, а период полужизни лекарственного средства изменяется соответственно изменяемой сывороточной концентрации [9]. Увеличение вводимой дозы может сопровождаться непропорционально высоким возрастанием уровня содержания препарата в плазме крови [8]. Так, при увеличении суточной дозы фенитоина с 300 до 400 мг уровень его содержания в плазме возрастает более чем на 33% [8]. Степень этого увеличения непредсказуема [8]. По такому механизму работает вальпроевая кислота.

**Времязависимая кинетика** - через несколько недель от начала лечения без изменения дозы активируются собственные ферменты антиконвульсанта, которые увеличивают скорость его выведения. Следовательно, его концентрация в крови уменьшается, что снижает его содержание в органе- мишени. Это может повлечь за собой падение концентрации ниже значимой и уменьшение эффекта от

лечения, вплоть до отсутствия эффекта вообще. Это ситуация типична для карбамазепина [9].

В связи с этим для каждого препарата рассчитан определенный терапевтический диапазон содержания в крови - верхний и нижний пределы концентрации, ниже которых вещество не проникает в требуемый орган, а выше которых создается риск передозировки и возникновения побочных эффектов от вводимого вещества [12].

Следует также учитывать взаимодействие лекарственных средств, которые могут изменять эффекты друг друга - суммировать или уменьшать их. При приеме препаратов вальпроевой кислоты совместно с карбамазепином, в крови снижается концентрация обоих препаратов и увеличивается содержание активного токсичного метаболита карбамазепин - эпоксида.

При комбинации с вальпроатом таких препаратов, как карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин и фелбамат, их доза должна быть уменьшена во избежание токсичности обусловленной лекарственными взаимодействиями [5], но только после определения концентрации препаратов в крови.

При сочетанном приеме вальпроата с ламотриджином вальпроат замедляет биотрансформацию ламотриджина и увеличивает период его полувыведения [17], что требует уменьшения начальной и поддерживающей дозы последнего.

Вальпроат повышает концентрацию фенобарбитала [17], а фенитоин и фенобарбитал уменьшают концентрацию карбамазепина в крови [17]. Содержание топирамата в плазме снижается при приеме с фенитоином или карбамазепином [17]. Разные формы выпуска одного и того же противосудорожного препарата также играют значительную роль в его распределении в организме.

Содержащие вальпроат натрия препараты немедленного высвобождения (депакин, конвулекс, энкорат) достигают максимальной концентрации вальпроевой кислоты в крови через 1-3 часа после приема, период ее полувыведения составляет 8-20 часов, при сочетании с другими лекарственными веществами уменьшается до 6-8 часов.

Препараты с контролируемым высвобождением (Депакин Хроносфера, Депакин Хроно, Энкорат Хроно) - состоят из матрицы, в которую «вставлены» молекулы вальпроевой кислоты и вальпроата натрия. Сначала вальпроевая кислота очень быстро всасывается в кровь до определенного уровня концентрации, а затем вальпроат натрия равными частями на протяжении длительного времени «выходит» из матрицы, поддерживая этот уровень [15]. По сравнению с формой вальпроата немедленного высвобождения в эквивалентных дозах, они характеризуются следующим: продленной абсорбцией; максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) препарата в плазме достигается примерно через 4-7 ч после приема внутрь; общая  $C_{max}$  и

концентрация свободной формы вальпроата в плазме имеют более стабильную фазу плато от 4 до 14 ч после приема; как результат такого снижения концентрация вальпроевой кислоты более постоянна и обладает более равномерным распределением в течение суток и большей линейной корреляцией между дозами и концентрацией в плазме (общей и свободной формы) [17].

Это позволяет избежать пиков концентрации вальпроатов в крови и затем такого же резкого их снижения, что обеспечивает постоянное и равномерное поддержание уровня лекарства в крови.

Такие же отличия имеют две формы препарата карбамазепина - финлепсин и финлепсин ретард. После приема финлепсин ретарда максимальная концентрация в плазме достигается через 32 часа, и период полувыведения составляет 60-100 часов, тогда как у финлепсина он равен 12-29 часам [17]. Это предполагает разный подход к дозированию указанных лекарственных форм.

Следует учитывать, что применение высоких токсических доз карбамазепина и многих других антиконвульсантов, особенно при политерапии, является фактором, провоцирующим возникновение феномена вторичной билатеральной синхронизации [2]. Вторичная билатеральная синхронизация (ВБС; secondary bilateral synchronization) - энцефалографический паттерн, состоящий из последовательности фокальных спайков, полиспайков или спайк-волновых комплексов (реже - медленных волн), за которыми следует вспышка билатеральной, синхронной и симметричной спайк-волновой активности, распространенной на оба полушария [2]. Вторичная билатеральная синхронизация может развиваться на любой длительности существования заболевания эпилепсией. ВБС является фактором неблагоприятного прогноза течения фокальной эпилепсии, в т. ч. прогноза формирования резистентности к противоэпилептическим средствам [12].

Так как появление вторичной билатеральной синхронизации всегда требует изменения предыдущей терапии, необходим очень тщательный анализ клинического состояния пациента, данных его электроэнцефалографических исследований и лекарственного мониторинга для изменения терапии на любом этапе.

Как видно из вышеизложенного, очень трудно определить необходимую дозировку противоэпилептических препаратов, не имея объективных данных содержания концентрации в крови. Особенно если речь идет о политерапии.

Мы решили провести анализ адекватности терапии пациентов, впервые поступивших в SVS Лабораторию изучения эпилепсии судорожных состояний и семейного мониторинга имени В.М. Савинова (Алматы).

### Цель работы.

Определить влияние лекарственного мониторинга концентрации антиконвульсантов в крови и последующей ее коррекции на эффективность терапии эпилепсии.

### Материалы и методы.

Исследования проводились в «SVS Лаборатории изучения эпилепсии, судорожных состояний и семейного мониторинга имени В.М. Савинова» (Алматы).

Использовалась методика флуоресцентного поляризационного иммуноанализа (ФПИА), основанная на возрастании поляризации флуоресценции небольших меченых молекул антигена при их взаимодействии со специфическими антителами.

Забор крови проводился непосредственно перед приемом лекарства пациентом (остаточная концентрация после последнего приема) и через 2-3 часа после приема (достижение максимальной концентрации в крови).

Мониторинг проводился

- при первичном назначении препарата противосудорожного ряда после достижения устойчивой концентрации (минимально равняется пяти периодам полувыведения),
- у АЭП (антиэпилептических препаратов) с аутоиндукцией (карбамазепин, фенобарбитал) дополнительно через 1 месяц после выхода на терапевтический диапазон,
- при каждом ЭЭГ обследовании,
- у детей до года - каждые 1-3 месяца в связи с быстроменяющейся массой тела [11]
- при достижении контроля над приступами и положительной динамике заболевания в целом 1-2 раза в год
- у беременных в момент подтверждения беременности, на 8-10 неделе беременности, далее 1 раз в 2 месяца [4], на 34-36 неделе беременности, после родов в течение 8 недель - двукратно, и при наблюдающихся припадках – при каждом обращении к неврологу (эпилептологу) [3],
- после назначения или отмены других препаратов при комбинированной терапии [12] для определения стационарной концентрации,
- при любом ухудшении состояния пациента, принимающего антиконвульсант,
- при сомнении в корректности и правильности приема препарата пациентом.

Было проанализировано 4194 результата, из которых было сделано:

По депакину, конвулексу, конвульсофину, ацидипролу, депакину-хроно - 2500 анализов, по карбамазепину, финлепсину, тегритулу - 1660 исследований,

по фенобарбиталу - 34. Полученные данные сопоставлялись с данными анамнеза, клинической картины, нейрофизиологическими данными (электроэнцефалография суточная с видеомониторингом, длительная холтеровский ээг мониторинг, МРТ).

В исследование были включены взрослые и дети с подтвержденным диагнозом эпилепсия.

Из них с комбинированным лечением -19 % (прием двух и более препаратов противосудорожного ряда). (табл.1)

### Количество больных и их распределение по формам эпилепсии.

Таблица № 1.

диагноз	Кол-во пациентов	Принимаемое лечение до исследования
Идиопатическая генерализованная абсансная форма	9%	Препараты вальпроевой кислоты
Идиопатическая генерализованная миоклоническая форма	4%	Препараты вальпроевой кислоты
Идиопатическая роландическая	4%	Препараты вальпроевой кислоты
Идиопатическая эпилепсия с ГСП	5%	Препараты вальпроевой кислоты
Симптоматическая парциальная эпилепсия с вторично - генерализованными приступами.	30 %	Препараты вальпроевой кислоты, карбамазепин
Симптоматическая фокальная	21 %	Препараты карбамазепина в 75 % , вальпроевой кислоты- 25 %
Симптоматическая фокальная со вторично-генерализованными приступами	8,5	Карбамазепин
Симптоматическая лобно-височная	9,5	Препараты карбамазепина в 50%, вальпроевой кислоты- 50%
Другие	9%	
Итого	100%	

Клинически у обследуемых пациентов наблюдались:

- эпилептические приступы, несмотря на противосудорожную терапию,
- снижение памяти и других когнитивных функций,
- ухудшение функции печени.

Электроэнцефалографически регистрировалась эпилептическая активность. Ее двигательные корреляты при их наличии были зафиксированы на видеомониторинге.

Анализ концентрации противосудорожных препаратов в крови показал следующее (рисунок 1):

Выявлено следующее: по препаратам вальпроевой кислоты концентрация препарата в крови в пределах терапевтического уровня – у 39% больных, с концентрацией ниже терапевтического уровня – 37% больных, с концентрацией токсического диапазона – 24% больных. По карбамазепину в пределах терапевтического уровня – 42% обследованных, с концентрацией ниже терапевтического уровня – 36% обследованных, с концентрацией токсического диапазона – 22% обследованных. По фенобарбиталу концентрация втиконвульсанта в крови в пределах терапевтического уровня – у 44% пациентов, концентрация ниже терапевтического уровня – у 43% пациентов, концентрация токсического диапазона – у 13% пациентов. В соответствии с клиническими, нейрофизиологическими данными и результатами определения содержания АЭП в крови пациентов, была проведена коррекция лечения:

1. В случаях сниженного уровня концентрации противосудорожного препарата его уровень поднимали до терапевтического уровня, отслеживая положительную динамику клинических проявлений и улучшение ЭЭГ картины.

2. В ситуациях значительного превышения верхней границы допустимого диапазона, оценивали клинические и электроэнцефалографические данные. После чего, в случае необходимости, снижали дозу вводимого вещества или изменяли терапию путем комбинации других АЭП.

В результате проведенной коррекции дозы мы отмечали:

1. Видимое клиническое улучшение у 48% пациентов из тех, у кого уровень ранее не достигал или превышал терапевтический (рисунок №2 – столбец 1,2). Это выражалось:

- в уменьшении частоты приступов (у 32% пациентов из 48% больных с улучшением), и полном купировании приступов (у 16% пациентов из 48% больных с улучшением).
- в улучшении когнитивных функций в виде улучшения памяти и повышении обучаемости, что было выявлено на основании психоэмоционального тестирования.

2. Электроэнцефалографически картина улучшилась у 77%, что проявилось:

- в снижении индекса выраженности или исчезновении прежде регистрирующейся эпилептической активности (рисунок №3-столбец 1,2).
- в более быстром восстановлении после нагрузочных проб до фоновой ЭЭГ

3. Не наблюдалось положительных изменений клинически и на ЭЭГ у 19% пациентов.

4. У 4% пациентов ЭЭГ картина ухудшилась без ухудшений клинической картины.

В дальнейшем больным без положительной динамики и с ухудшением изменили лечение. Перевели на комбинированное, или, наоборот,

с комбинированного на монотерапию антиконвульсантом другого механизма действия.

В результате чего у 42% пациентов состояние улучшилось по всем параметрам – клиническим и нейрофизиологическим (рисунок №3-столбец 3, рисунок №2-столбец 3).

#### **Клинические наблюдения по пациентам, входившим в обследуемую группу.**

Клиническое наблюдение № 1[5]

Мальчик И.Н, 7 лет 9 месяцев, вес 30 кг.

Диагноз: идиопатическая первично - генерализованная возрастзависимая эпилепсия, детская абсансная форма.

Лечение: депакин в суточной дозе 20 мг/кг в течение года. Клинически регистрировались моменты остановки взора с отсутствием реакции на внешний раздражитель до 5-6 раз в день. На ЭЭГ - видео мониторинге зарегистрирован паттерн генерализованной эпилептической активности в виде комплексов пик (даблпик) - медленная волна частотой 3-3,5 Гц, продолжительность разряда 19 сек. (см. рисунок 4) Клинически проявляется отсутствием сознания (не выполняет инструкции), моторный компонент- моргание век, затем отрывание глаз, заведение глазных яблок вверх и затем вправо, после окончания разряда мальчик сразу выполнил инструкцию в ответ на предложение поднять руку. Такие моменты регистрируются как в бодрствовании, так и во сне. В это время концентрация препарата в крови составляла 33,15 нг /мл до утреннего приема препарата и 48,97 нг /мл через 2 часа после приема соответственно. При терапевтическом уровне концентрации вальпроевой кислоты 50-100 нг /мл.

Было принято решение увеличить дозировку депакина до 30 мг/кг, после чего через 21 день на ЭЭГ произошли следующие изменения: (рисунок 5).

- в фоне регистрируется альфа- активность с высоким индексом выраженности, дезорганизуется дельта - активностью справа, но суточная запись не содержит ни одного паттерна типичных абсансов, даже на нагрузочные пробы, и их клинических коррелятов соответственно.

Концентрация препарата в крови составляла 65,14 нг /мл до утреннего приема препарата и 82,1 нг /мл через 2 часа после приема.

Клинически-положительная динамика заболевания.

В данном клиническом случае наблюдалась недостаточная доза вводимого антиэпилептического препарата, что было подтверждено анализом крови на его концентрацию. После коррекции лечения отмечается положительная динамика заболевания.

Клинический случай №2:

Мальчик Ф.А. , 4 лет, вес 21 кг,

Задержка психо - речевого развития на резидуально-органическом фоне, эпилепсия (для

уточнения формы пациент направлен на данное обследование).

До поступления в нашу лабораторию на ЭЭГ во время 2 фазы сна регистрировались веретена сна и продолженное тета-замедление в левой гемисфере с акцентом в височных отделах (рисунок №6). Концентрация карбамазепина в крови составляла 7,38 нг /мл (через 3 часа после приема препарата).

После чего лечащий врач повысил дозу карбамазепина, в результате состояние ребенка ухудшилось, появились атаксия и ранее не регистрируемые судорожные подергивания.

Анализ концентрации карбамазепина в крови - 17,8 нг/мл. (терапевтический уровень от 4 до 12 нг/мл).

На ЭЭГ в это же самое время (рисунок №7) - региональное замедление в левой гемисфере, максимум выраженности в затылочно-задневисочных отделах слева, вторично - генерализованные разряды эпилептической активности исходящие из правых лобно-центральных отделов (ФВБС). Феномен вторичной билатеральной синхронизации также встречается во 2 и 3 стадии сна. Клинический случай № 3 демонстрирует эффекты взаимодействия лекарственных средств, которое может привести к усилению или ослаблению их действия и имеет важное клиническое значение.

Пациент К. 16 лет – идиопатическая генерализованная эпилепсия, юношеская миоклоническая форма. Лечение: депакин 1000 мг\сутки. Концентрация вальпроевой кислоты 76 нг/мл (терапевтический уровень 50- 100 нг/мл) На фоне лечения приступов не было в течение года. Длительная (24- часовая) электроэнцефалография от 22.11 2007 - Корковая ритмика по амплитудно-частотным показателям соответствует возрасту.

В сравнении с предыдущими обследованиями отмечается положительная динамика в виде отсутствия эпилептической активности в виде генерализованных быстрых разрядов частотой 2,5-4 Гц и коротких генерализованных разрядов, состоящих из комплексов пик-полипик-медленная волна.

Через 4 месяца на фоне приема депакина 1000 мг\сутки и препарата Витрум (витамин) зарегистрирован генерализованный судорожный приступ с потерей сознания в последующие дни еще один приступ и однократно тоническое напряжение ног. Электроэнцефалографическая картина изменилась следующим образом (рисунок №8).

Во время записи: генерализованная активность в виде быстрых разрядов частотой 2,5-4 Гц и коротких генерализованных разрядов, состоящих из пик-полипик - медленная волна.

При этом уровень депакина снизился до 26 нг /мл. (терапевтический уровень 50-100 нг/мл)

Были исключены все возможные факторы, которые могли бы привести к снижению

концентрации вальпроевой кислоты в крови: некорректный прием депакина пациентом, нарушения функции ЖКТ, соматические заболевания с температурой, нарушения функции печени.

Эмпирическим путем, не имея научного подтверждения взаимодействию витрума с депакином, отменили прием Витрума, доза депакина осталась прежней - 1000 мг\сутки. При этом через 10 дней концентрация вальпроевой кислоты в крови поднялась до 79,18 нг/мл. Электроэнцефалографическая картина через 21 день изменилась в лучшую сторону (рисунок №9): на фоне того, что основная активность не изменилась, в динамике по сравнению с ЭЭГ во время приема витаминов эпилептическая активность в фоне и при проведении нагрузочных проб не регистрируется.

Клинически - приступов в течение последующих 4 месяцев не было, успеваемость в ВУЗе продолжала оставаться хорошей, сон был спокойный.

Таким образом, прием лекарственных средств, взаимодействующих с изменением концентраций действующих веществ, может изменить течение заболевания в худшую сторону вследствие снижения количества активного вещества в крови.

## Выводы.

Основные критерии лечения это клинические и электроэнцефалографические данные.

Но лекарственный мониторинг должен являться неотъемлемой частью терапии эпилепсии. Так как оптимальному терапевтическому эффекту должна соответствовать некая средняя концентрация (или средний диапазон концентраций) противосудорожного препарата в крови пациента[12].

Проведенные исследования показали, что у пациентов с эпилепсией, ранее не обследованных на предмет концентрации противосудорожных препаратов, содержание антиконвульсанта не достигало или резко превышало терапевтический уровень в 55 % случаев.

После коррекции терапии под контролем лекарственного мониторинга клинические проявления заболевания уменьшились или регрессировали у 48% пациентов, что сопровождалось значительным улучшением картины ЭЭГ в 77% случаев.

Таким образом, получено достоверное подтверждение тому, что для пациентов с эпилепсией терапевтический лекарственный мониторинг является важной и неотъемлемой частью лечения, наравне с оценкой клинических данных, данных электроэнцефалографии и методов нейровизуализации (магнитно-резонансная томография, компьютерная томография).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Москва, 1997.
2. Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю., Горчханова З.К., Коваленко Г.И. Вторичная билатеральная синхронизация: проблемы диагностики и лечения. Фарматека №0 (2) 2006 СПЕЦВЫПУСК: Психиатрия, Неврология. <http://www.pharmateca.ru/cgi-bin/statyi.pl?sid=1494&mid=1085056570&magid=116&full=1>
3. Власов П.Н., Карлов В.А., Петрухин В.А., Болотнов М.А. Медикаментозная терапия эпилепсии у беременных // Фарматека : международный медицинский журнал. — 2005. — N 9(104). — С. 38-43. <http://www.pharmateca.ru/cgi-bin/magazine.pl?magid=78&mid=1085056570>
4. Власов П.Н. Планирование и ведение беременности у женщин, страдающих эпилепсией // Лечащий врач: Журнал для практикующего врача. — 2004. — N 6. — С. 66-68. — ISSN 1560-5175. <http://www.neuroleptic.ru/articles/art6.html>
5. Вольф Диагностика и лечение эпилепсий у детей - М.: Можайск-Терра 1997.-656 с. <http://www.neuro.net.ru/bibliot/b002/treatm.html>
6. Вольф П. Клиническая интерпретация концентраций антиконвульсантов // Журнал невропатологии и психиатрии - 1993. - № 1.
7. Громов С. А., Гусель В. А., Хоршев С. К. и др. Терапевтический и фармакологический мониторинг при индивидуализации монотерапии гексамидином больных эпилепсией // Журнал невропатологии и психиатрии. - 1991. - № 6. - С. 34-38.
8. Джон Л. Оутс. Грант Р. Вилкинсон (John A. Oates, Grant R. Wilkinson). Принципы лекарственной терапии. В кн.: Внутренние болезни - книга 2- 1993 Е. Браунвальд, К. Дж. Иссельбахер, Р. Г. Петерсдорф.
9. Добрынина Л.А., Калашникова Л.А. Фармакотерапия эпилепсий взрослых. Русский медицинский журнал 2003.- №25. [http://www.rmj.ru/articles\\_839.htm](http://www.rmj.ru/articles_839.htm)
10. Карлов В.А. Основные принципы лечения эпилептических припадков. Русский Медицинский Журнал. Клиническая психофармакология 1998-№5.
11. Кукес В.Г., Сычёв Д.А. Особенности фармакокинетики лекарственных средств у детей
12. Соколов А.В. Терапевтический лекарственный мониторинг. Качественная клиническая практика 2002 №1
13. Лаборатория Лекарственного мониторинга при SVS Лаборатории изучения эпилепсии, судорожных состояний и семейного мониторинга имени В.М. Савинова. Данные исследований
14. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Васильев И.А. Современные аспекты диагностики и лечения эпилепсии в детском и подростковом возрасте. Психиатрия и психофармакотерапия 2004 Том 06 №1.
15. Никанорова М.Ю., Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю. Эпилепсия у детей и подростков. Руководство для родителей. [http://www.nevromed.ru/content/part\\_9/epilepsiya\\_u\\_detey\\_i\\_podrostkov](http://www.nevromed.ru/content/part_9/epilepsiya_u_detey_i_podrostkov)
16. Соколов А.В., Белоусов Ю.Б., Тищенко И.Ф. Сравнительная фармакокинетика препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением. // Ж. О рынке лекарств и медицинской техники. М. Ремедиум. 2006. №,4. 6 с. 11.
17. Справочник лекарственных препаратов видаль электронный вариант <http://www.vidal.ru/>
18. Стуров Н.В. Эпилепсия и беременность: контроль тератогенности противозепилептических препаратов // Трудный пациент. 2007; 5: 1: 50-54.

## ТҰЖЫРЫМ

Терапевттік дәрілік мониторинг эпилепсияның емінде маңызды роль атқарады. Қояншық ұстамасына қарсы препараттардың қандағы концентрациясын анықтау емдеу үрдісін қадағалауға және антиконвульсанттардың мөлшерге байланысты кері әсерлерінен туындайтын мүмкін болатын асқыныстарының алдын – алуға мүмкіндік береді.

Эпилепсиясы бар 4194 науқастың қаны зерттеуден өткізілді.

Нәтижесінде антиконвульсанттармен емдеудің қажетті әсеріне қол жеткізілмеген және қояншық ұстамасына қарсы препараттардың қандағы концентрациясы терапевттік диапазо-

ннан жоғары немесе төмендігі дәлелденген науқастардың емі өзгертілді. Дәрілік мониторингтің бақылауымен емнің түзетілуінен кейін 48% науқаста аурудың клиникалық көріністері азайған немесе жойылған, ол 77% жағдайда ЭЭГ бейнесінің айтарлықтай жақсаруымен жүрген. Осылайша, эпилепсиясы бар науқастарға терапевттік дәрілік мониторинг, клиникалық мәліметтерді және электроэнцефалография мен нейровизуализация (магнитті – резонансты томография, компьютерлік томография) мәліметтерін бағалаумен бір санатта емнің маңызды және біртұтас бөлігі болып табылатындығының айқын дәлеліне қол жеткізілген.

### SUMMARY

Therapeutic drug monitoring is of great importance in epilepsy treatment. Determination of blood concentration of anticonvulsants enables to supervise the process of treatment and to avoid the possible complications connected with the dose-dependent by-effects caused by anticonvulsants. Blood of 4194 patients with epilepsy has been tested.

It resulted in changing the treatment of those patients whose anticonvulsive therapy had not been duly efficient and whose blood concentration had been determined to be above or below the therapeutic range.

After therapy correction and under the control of drug monitoring, clinical displays of 48 % of patients have decreased or regressed being accompanied by considerable improvement of EEG picture in 77 % of cases. In summary, the authentic acknowledgement has been obtained that therapeutic drug monitoring of patients with epilepsy is an important and essential part of the treatment on a par with an estimation of the clinical data, EEG results and neuro-visualisation methods (MRI and CT).

*Рецензия на статью*  
«Лекарственный мониторинг как важнейший фактор  
правильного подхода при лечении Эпилепсии  
и Судорожных синдромов».

В статье изложены очень интересные данные по влиянию концентрации антиэпилептических препаратов в крови пациентов на частоту, продолжительность судорожных состояний, когнитивные функции и изменения на ЭЭГ больных эпилепсией.

Впервые в Республике Казахстан выполнено свыше 4000 тысяч анализов концентрации противосудорожных препаратов (вальпроевой кислоты, карбамазепина, фенобарбитала) при моно - и комбинированной терапии эпилепсии. Использован высокочувствительный и специфичный метод определения их концентрации - флуоресцентный поляризационный иммуно-анализ (ФПИА), основанный на возрастании поляризации флуоресценции небольших меченых

молекул антигена при их взаимодействии со специфическими антителами.

В результате установлено, что основная причина неэффективности лечения заключается в том, что зачастую прием адекватных доз препарата не обеспечивает достаточную терапевтическую дозу в плазме из-за индивидуальных различий в фармакодинамике.

Достижение оптимальных терапевтических доз (после проведения анализов и коррекции АЭП) привело к клиническому улучшению, что подтверждалось данными ЭЭГ.

Статья приводит достоверные данные и будет очень интересна и полезна неврологам, нейрофизиологам и внесет большой вклад в эффективность лечения эпилепсии.

*С.М. Плешкова*  
*Доктор медицинских наук, профессор,*  
*заслуженный деятель Республики Казахстан*