

Новые подходы к рациональной фармакотерапии невралгии тройничного нерва на основе методологии персонализированной медицины

В.В. Архипов¹, А.В. Соколов¹, Т.А. Родина¹, Д.Л. Поздняков², Е.А. Сокова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 23 им. Медсантруд» Департамента здравоохранения, 109240, Москва, Россия

Резюме: Оптимизация фармакотерапии (подбор оптимальных дозировок лекарственных препаратов и интервалов дозирования) является одной из основных задач клинической фармакологии. Эта задача решается, в том числе, с помощью современных фармакокинетических подходов и реализуется путем использования терапевтического лекарственного мониторинга, заключающегося в подборе адекватной дозы лекарственных средств и интервала дозирования на основе знания точного значения концентраций препарата в определенные моменты времени. В первую очередь это актуально для препаратов с узким терапевтическим диапазоном. Авторами обосновывается целесообразность терапевтического лекарственного мониторинга при лечении обострения тригеминальной невралгии карбамазепином и оценивается практическая значимость разработки нового метода фенотипирования для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии.

Ключевые слова: невралгия тройничного нерва; терапевтический лекарственный мониторинг; антиконвульсант; персонализированная медицина; рациональная фармакотерапия.

Библиографическое описание: Архипов ВВ, Соколов АВ, Родина ТА, Поздняков ДЛ, Сокова ЕА. Новые подходы к рациональной фармакотерапии невралгии тройничного нерва на основе методологии персонализированной медицины. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (1): 16–20.

NEW APPROACHES TO RATIONALE PHARMACOTHERAPY OF TRIGEMINAL NEURALGIA BASED ON PERSONALIZED MEDICINE PRINCIPLES

V.V. Arkhipov¹, A.V. Sokolov¹, T.A. Rodina¹, D.L. Pozdnyakov², E.A. Sokova¹

¹ Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

² State Institution of Health «Medsantrud City Clinical Hospital № 23» of Department of Health, 109240, Moscow, Russia

Abstract: Optimization of pharmacotherapy (selection of optimal doses and dosing intervals) is a major objective of clinical pharmacology. This objective may be achieved, in part, by implementation of modern pharmacokinetic approaches and the use of therapeutic drug monitoring that consists in selection of an appropriate dose level and dosing interval based on information about drug concentrations at certain timepoints. This is particularly important for drugs with a narrow therapeutic range. The authors of the article advocate the usefulness of therapeutic drug monitoring in treating exacerbation of trigeminal neuralgia with carbamazepin and evaluate practical relevance of development of a new phenotyping method that could be used to increase pharmacotherapy efficiency and safety.

Keywords: trigeminal neuralgia; therapeutic drug monitoring; anticonvulsant; personalized medicine; rational pharmacotherapy.

Bibliographic description: Arkhipov VV, Sokolov AV, Rodina TA, Pozdnyakov DL, Sokova EA. New approaches to rationale pharmacotherapy of trigeminal neuralgia based on personalized medicine principles. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (1): 16–20.

Оптимизация фармакотерапии (подбор оптимальных дозировок лекарственных препаратов и интервалов дозирования) является одной из основных задач клинической фармакологии. Эта задача решается, в том числе, с помощью современных фармакокинетических подходов и реализуется путем использования терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ), заключающегося в подборе адекватной дозы лекарственных средств (ЛС) и интервала дозирования на основе знания точного значения концентраций препарата в определенные моменты времени. В первую очередь это актуально для препаратов с узким терапевтическим диапазоном. Так, например, применение ТЛМ при лечении различных форм эпилепсии антиконвульсантом карбамазепином [1].

Карбамазепин является препаратом первого выбора при лечении невралгии тройничного нерва (НТН). По данным исследовательской группы ВОЗ, проводившей эпидемиологическое изучение тригеминальной невралгии, частота заболеваемости составляет $4,2 \pm 0,4$ на 100 000 населения.

Известно, что в основе возникновения тригеминальной боли лежит компрессия тройничного нерва на интра- или экстракраниальном уровне, которая нарушает аксоток и приводит к накоплению патотрофогенов, активизации аутоиммунных процессов, обуславливая очаговую демиелинизацию [2, 4, 14]. Всё это способствует формированию аллогенной пароксизмальной системы — генератора патологически усиленного возбужде-

ния, активация которого происходит на фоне ослабления тормозных механизмов ЦНС и изменений в иммунной системе и гемостазе.

Если суммировать все имеющиеся данные, то очевидно, что первично НТН вызывается очаговой демиелинизацией его корешка вследствие компрессии в области мосто-мозжечкового угла или в суженных каналах лицевого скелета. Лишь в редких случаях это происходит при других процессах, например, при рассеянном склерозе, аллергии или патологии зубочелюстной системы [2, 6].

Основными клиническими особенностями НТН являются: нестерпимая боль по типу удара электрического тока, наличие на лице и слизистой оболочке полости рта триггерных зон в период обострения, а также анальгезирующий эффект при приеме противоэpileптических препаратов (ПЭП). Для НТН является также типичным наличие триггерных факторов — действий или условий, при которых возникают приступы «светлого» межприступного промежутка, типичное болевое поведение [4, 6].

В литературе описаны исследования эффективности применения карбамазепина при НТН. Так, например, карбамазепин в стандартной дозе был назначен 61 пациенту с лицевыми болями и наличием триггерных зон при первичном обращении на основании клинической картины [13]. В процессе лечения пациенты проходили специализированное клиническое обследование с применением магнитно-резонансной либо компьютерной томографии, осуществлялся мониторинг болевого синдрома. По результатам консилиума, на основании клинической картины и данных инструментальных исследований с участием невролога, нейрохирурга и челюстно-лицевого хирурга у 50-ти пациентов был подтвержден окончательный диагноз «невралгия тройничного нерва», а у 6-ти — атипичные лицевые боли. Карбамазепин в дозе 600 мг/сут оказался эффективным в качестве обезболивающего препарата у 45-ти из 50-ти пациентов (90%) с НТН, и у 5-ти из 11-ти пациентов с атипичными лицевыми болями [13].

Действие данного препарата является фармакоспецифическим, так как он избирательно влияет на нейронные сети, лежащие в основе длительной аномальной активности в ЦНС. Карбамазепин способствует также ГАМК-эргическому торможению в нейронных популяциях, склонных к пароксизмальным формам активности [3].

Карбамазепин метаболизируется в печени, преимущественно по эпоксидному пути с образованием главных метаболитов: активного — карбамазепин-10,11-эпоксида и неактивного конъюгата с глюкуроновой кислотой. Основным изоферментом, обеспечивающим биотрансформацию карбамазепина в карбамазепин-10,11-эпоксид, является CYP3A4 [7]. В результате этих метаболических реакций образуется также и малоактивный метаболит 9-гидрокси-метил-10-карбамоилакридан. Важно отметить, что карбамазепин индуцирует собственный метаболизм (явление аутоиндукции), так как попадая в печень, запускает индукцию экспрессии печеночной микросомальной ферментной системы CYP3A4, которая, в свою очередь, метаболизирует карбамазепин [8]. После начала терапии карбамазепином его концентрации, с одной стороны, предсказуемы и, как правило, соответствуют периоду полувыведения; а с другой стороны индивидуальны для каждо-

го пациента. Далее механизм действия препарата в организме человека следующий: после того как достаточное количество карбамазепина появляется в тканях печени, активность CYP3A4 повышается, ускоряя клиренс препарата и укорачивая период полувыведения. Аутоиндукция продолжается с последующим увеличением дозы, как правило, плато-эффект достигается в течение 7–10 дней. В связи с этим для достижения стабильного терапевтического эффекта необходимо проводить увеличение дозы на 200 мг каждые 1–2 недели [9]. Количество основного метаболита при этом составляет порядка 30% от концентрации карбамазепина.

Как правило, купирование обострения НТН происходит путем титрования дозы, причем пациенты часто увеличивают дозы самостоятельно (нарушая compliance), что может привести к передозировке или к появлению нежелательных реакций (НР).

Кроме того, следует учитывать такой серьезный фактор как межлекарственное взаимодействие, возникающее при сочетанном приеме различных препаратов. Данный фактор может существенно влиять на фармакокинетику карбамазепина, так как изменяется процесс метаболизма. К индукторам метаболизма карбамазепина относятся: верапамил, дилтиазем, фелодипин, флуоксетин, циметидин, дезипрамин, никотинамид (у взрослых, только в высоких дозах), макролиды, азолы, лоратадин, изониазид, пропоксифен, ингибиторы вирусной протеазы, используемые при терапии ВИЧ-инфекции (например, ритонавир) и др. К ингибиторам можно отнести: фенобарбитал, фенитоин, примидон, метсуксимид, фенсуксимид, теофиллин, рифампицин, цисплатин, доксорубин и некоторые другие, а также растительные ЛС, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*). Имеются сообщения о возможности вытеснения карбамазепина вальпроевой кислотой и примидоном из связи с белками плазмы и повышении концентрации фармакологически активного метаболита (карбамазепина-10,11-эпоксида) [8].

Изотретиноин изменяет биодоступность и/или клиренс карбамазепина и карбамазепина-10,11-эпоксида.

Исходя из приведенной выше информации становится понятным, что назначение карбамазепина должно осуществляться с учетом возможности возникновения НР, лекарственных взаимодействий и контролироваться с применением ТЛМ [12, 13].

Дискутабельным является вопрос о применении данного препарата при НТН в межприступный период, а эмпирический подбор доз путем их увеличения до субтоксических при купировании обострения, на наш взгляд, весьма нецелесообразен.

Кроме того, известно, что у пациентов, постоянно принимающих данный препарат более 15 лет, происходит снижение его эффективности до 50–60%, а его длительное применение в высоких дозах ведет к токсическому поражению почек и печени, вызывает апластическую анемию и панцитопению. Препарат имеет при длительном применении ряд НПР. Часто встречается индивидуальная непереносимость препарата. Крайне осторожно необходимо подходить к назначению карбамазепина беременным, так как препарат оказывает тератогенное действие.

Приведенные выше данные затрудняют применение карбамазепина при НТН в целом ряде случаев, поэтому разработка персонализированных подходов к ра-

ональной фармакотерапии с применением данного препарата открывает новые пути повышения эффективности и безопасности терапии НТН.

Изучение фармакокинетических особенностей организма, и в частности, особенностей метаболизма ЛС, может проводиться методами фенотипирования и генотипирования. Известно значение генетических полиморфизмов ферментов метаболизма ЛС в формировании индивидуального фармакологического ответа. Наличие мутантных аллелей генов ферментов метаболизма ЛС может значительно изменять скорость биотрансформации препаратов, а значит, приводить к недостаточной эффективности, либо к развитию НР. Следует иметь в виду, что метод генотипирования является косвенным методом определения метаболической активности и определяет только генетические (врожденные) особенности организма, и не учитывает изменение активности под действием внешних факторов, в отличие от метода фенотипирования, который, на наш взгляд, является прямым методом оценки метаболической активности и позволяет определять влияние всех внешних факторов (таких как возраст, сопутствующая фармакотерапия, режим питания, вредные привычки и др.) на метаболическую активность. В основе фенотипирования лежит изучение фармакокинетики специфического для данного фермента метаболизма субстрата, как правило, это ЛС и его метаболиты в плазме крови или моче [6].

Разработка методов генотипирования и фенотипирования активности различных изоферментов осуществляется с целью создания системы персонализированной медицины, а также может быть использована для оценки ингибирующего или индуцирующего влияния различных ксенобиотиков [5, 15].

В настоящее время в доступной нам литературе нет данных об исследованиях, которые опирались бы на данные фармакогенетического тестирования при подборе доз карбамазепина при НТН и/или его отмене с учетом индивидуального метаболизма и активности CYP3A4 (с учетом явления аутоиндукции). Также мы не нашли данных, которые основывались бы на методе фенотипирования при назначении карбамазепина.

При этом в литературе широко представлены различные подходы для оптимизации применения данного препарата с помощью ТЛМ при эпилепсии. Разработаны фармакокинетические подходы при подборе оптимальной дозы препарата и интервалов дозирования не только при монотерапии карбамазепином, но и при сочетанном приеме различных ПЭП [1, 8].

Однако в большинстве исследований не изучены вопросы явления аутоиндукции для карбамазепина, в результате чего концентрация препарата после приема стандартной дозы снижается [8].

Рядом авторов установлено, что по уровню концентрации основного метаболита (карбамазепин-10,11-эпоксид) можно сделать вывод об активности метаболизма у каждого конкретного пациента в соответствии с его генетическими особенностями [8, 10–12].

Поскольку лечение НТН проводится высокими дозами карбамазепина, нам представляется важным разработать методику проведения ТЛМ карбамазепина при лечении НТН с учетом особенностей метаболизма карбамазепина на основе фармакокинетических подходов и определении фенотипа пациента [8, 12]. Определение фенотипа пациента в каждом конкретном случае может

существенно ускорить процесс принятия решения. Для этого необходимо разработать метод одновременно определения карбамазепина и карбамазепин-10,11-эпоксида. По величине концентрации карбамазепин-10,11-эпоксида можно определить фенотип пациента, страдающего НТН.

Несмотря на то, что терапевтический диапазон концентраций карбамазепина составляет 4–12 мкг/мл [1, 18, 19, 22–28], для некоторых пациентов (медленные или быстрые метаболизеры) требуется знать истинное значение концентраций препарата и его метаболитов. Определять количество препарата возможно в сыворотке (плазме) крови, слюне, моче и тканях.

Для классических ПЭП, таких как карбамазепин, осуществлять ТЛМ можно с помощью широкого спектра аналитических методов: иммуноферментный (ИФА), хроматографический метод газовой (ГХ) и жидкостной хроматографии с различными способами обнаружения и т.п. Определение концентрации как самого препарата, так и его основного метаболита (проведение ТЛМ) возможно с применением метода ВЭЖХ – MS/MS.

В течение последних 15 лет разработки в области определения ЛС в биопробах были сосредоточены на современных методах анализа, таких как капиллярный электрофорез (КЭ) и различные варианты масс-спектрометрического определения. Использование таких методов анализа как КЭ и tandemная хроматомасс-спектрометрия позволяют одновременно измерять несколько ЛС и их метаболитов, они могут быть автоматизированы, имеют относительно низкую себестоимость одного анализа, а также обладают высокой специфичностью [16, 17].

ГХ и ВЭЖХ методы с масс-спектрометрическим (МС) детектированием имеют преимущество при одновременном определении других ПЭП и активного метаболита карбамазепин-10,11-эпоксида, поскольку уменьшают влияние различных матричных помех [20–26]. В настоящее время наибольшее распространение приобрел метод жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием, а именно ВЭЖХ-МС/МС. В данном методе контроль препарата либо его метаболита происходит по характеристическим фрагментным ионам, что позволяет улучшить селективность в процессе разделения и обнаружения [27–29].

ГХ и ВЭЖХ методы с масс-спектрометрическим (МС) детектированием имеют преимущество при одновременном определении других противосудорожных препаратов и активного метаболита карбамазепин-10,11-эпоксида, поскольку уменьшают влияние различных матричных помех [20–26]. В настоящее время наибольшее распространение приобрел метод жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием, а именно ВЭЖХ-МС/МС. В данном методе контроль препарата либо его метаболита происходит по характеристическим фрагментным ионам, что позволяет улучшить селективность в процессе разделения и обнаружения [27–29].

Таким образом, для успешного применения метода фенотипирования при лечении НТН и других заболеваний, в фармакотерапии которых применяется препарат карбамазепин, необходимо разработать метод одновременного определения как карбамазепина, так и активного метаболита карбамазепин-10,11-

эпоксида. Данный метод должен быть основан на применении ВЭЖХ — MS/MS, открывающем возможность прогнозировать величину дозы и интервала дозирования по уровню концентрации активного метаболита

карбамазепин-10,11-эпоксида, что существенно повышает эффективность и безопасность проведения рациональной фармакотерапии с применением препарата карбамазепина, в частности при НТН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев ЕН, Белоусов ЮБ, Гехт АБ, Бондарева ИБ, Соколов АВ, Тищенко ИФ. Лечение эпилепсии: Рациональное дозирование антиконвульсантов. СПб: Речь; 2000.
2. Карлов ВА. Терапия нервных болезней. М.: Медицина; 2004.
3. Кукес ВГ, Берри Д, ред. Терапевтический лекарственный мониторинг: инструмент персонализированной медицины. Методические рекомендации. М.: Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 2013.
4. Мегдатов РС. Невралгия тройничного нерва. М.: Медицина; 1999.
5. Кукес ВГ, ред. Персонализированная медицина: Клинико-фармакологические аспекты. М.: Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 2014.
6. Степанченко АВ, Гречко ВЕ, Нейматов ЭМ. Краниальные нервы в норме и при патологии. М.: МНПИ; 2001.
7. Кукес ВГ, ред. Справочник лекарственных средств, которые метаболизируются в организме человека. М.: Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 2013.
8. Холодов ЛЕ, Яковлев ВП. Клиническая фармакокинетика. М.: Медицина; 1985.
9. Pienimäki P, Hartikainen AL, Arvela P, Partanen T, Herva R, Pelkonen O, Vähäkangas K. Carbamazepine and its metabolites in human perfused placenta and in maternal and cord blood. *Epilepsia* 1995; 36(3): 241–8.
10. Larry A. Applied Clinical Pharmacokinetics. McGraw-Hill; 2008.
11. Hung CC, Chang WL, Ho JL, Tai JJ, Hsieh TJ, Huang HC, Hsieh YW, Liou HH. Association of polymorphisms in EPHX1, UGT2B7, ABCB1, ABCC2, SCN1A and SCN2A genes with carbamazepine therapy optimization. *Pharmacogenomics* 2012 Jan; 13(2): 159–69.
12. Serralheiro A, Alves G, Fortuna A, Rocha M, Falcão A. First HPLC-UV method for rapid and simultaneous quantification of phenobarbital, primidone, phenytoin, carbamazepine, carbamazepine-10,11-epoxide, 10,11-trans-dihydroxy-10,11-dihydrocarbamazepine, lamotrigine, oxcarbazepine and licarbazepine in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2013; Apr 15: 925.
13. Sato J, Saitoh T, Notani K, Fukuda H, Kaneyama K, Segami N. Diagnostic significance of carbamazepine and trigger zones in trigeminal neuralgia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004; PMID 14716252.
14. Guo-qiang Chen, Xiao-song Wang, Lin Wang, Jia-ping Zheng. Arterial compression of nerve is the primary cause of trigeminal neuralgia. *Neurol Sci.* 2014; 35(1): 61–66.
15. Кукес ВГ, Грачев СВ, Сычев ДА и др. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
16. USP Drug Information. Volume I: Drug Information for the Health Care Professional. 24th ed. Bethesda: Greenwood Village Co; 2004.
17. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, Leppik IE, Tomson T, Perucca E. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia* 2008; (49): 1239–76.
18. Rambeck B, May TW, Jürgens MU, Blankenhorn V, Jürges U, Korn-Merker E, Sälke-Kellermann A. Comparison of phenytoin and carbamazepine serum concentrations measured by high-performance liquid chromatography, the standard TDx assay, the enzyme multiplied immunoassay technique, and a new patient-side immunoassay cartridge system. *Ther Drug Monit.* 1994; (16): 608–12.
19. Sánchez A, García R, Abadín JA, Durán JA. Determination of free serum carbamazepine by protein precipitation with sulphosalicylic acid. *Pharm Pharmacol Commun.* 1999; (5): 435–438.
20. Lanças FM, Sozza MA, Queiroz ME. Simultaneous plasma lamotrigine analysis with carbamazepine, carbamazepine-10,11-epoxide, primidone, phenytoin, phenobarbital, and PEMA by micellar electrokinetic capillary chromatography (MECC). *J Anal Toxicol* 2003; (27): 304–308.
21. Romanyshyn LA, Wichmann JK, Kucharczyk N, Shumaker RC, Ward D, Sofia RD. Simultaneous determination of felbamate, primidone, Phenobarbital, carbamazepine, two carbamazepine metabolites, phenytoin and one phenytoin metabolite in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Ther Drug Monit.* 1994; (16): 90–99.
22. Bhatti MM, Hanson GD, Schultz L. Simultaneous determination of phenytoin, carbamazepine, and 10,11-carbamazepine epoxide in human serum by high-performance liquid chromatography with ultra-violet detection. J

REFERENCES

1. Gusev EN, Belousov YuB, Geht AB, Bondareva IB, Sokolov AV, Tischenkova IF. Treatment of epilepsy: Rational dosing of anticonvulsants. St. Petersburg: Rech; 2000 (in Russian).
2. Karlov VA. Treatment of nervous diseases. Moscow: Meditsina; 2004 (in Russian).
3. Kukes VG, Berry D, eds. Therapeutic drug monitoring: a tool for personalized medicine. Methodical recommendations. Moscow: Mezhdunarodnaya assotsiatsiya klinicheskikh farmakologov i farmatsevtov; 2013 (in Russian).
4. Megdyatov RS. Trigeminal neuralgia. Moscow: Meditsina; 1999 (in Russian).
5. Kukes VG, ed. Personalized Medicine: Clinical and pharmacological aspects. Moscow: Mezhdunarodnaya assotsiatsiya klinicheskikh farmakologov i farmatsevtov; 2014 (in Russian).
6. Stepanchenko AV, Grechko VE, Neymatov EM. Cranial nerves in normal and pathological conditions. Moscow: MNPI; 2001 (in Russian).
7. Kukes VG, ed. Handbook of drugs that are metabolized in the human body. Moscow: Mezhdunarodnaya assotsiatsiya klinicheskikh farmakologov i farmatsevtov; 2013 (in Russian).
8. Holodov LE, Yakovlev VP. Clinical pharmacokinetics. Moscow: Meditsina; 1985 (in Russian).
9. Pienimäki P, Hartikainen AL, Arvela P, Partanen T, Herva R, Pelkonen O, Vähäkangas K. Carbamazepine and its metabolites in human perfused placenta and in maternal and cord blood. *Epilepsia* 1995; 36(3): 241–8.
10. Larry A. Applied Clinical Pharmacokinetics. McGraw-Hill; 2008.
11. Hung CC, Chang WL, Ho JL, Tai JJ, Hsieh TJ, Huang HC, Hsieh YW, Liou HH. Association of polymorphisms in EPHX1, UGT2B7, ABCB1, ABCC2, SCN1A and SCN2A genes with carbamazepine therapy optimization. *Pharmacogenomics* 2012 Jan; 13(2): 159–69.
12. Serralheiro A, Alves G, Fortuna A, Rocha M, Falcão A. First HPLC-UV method for rapid and simultaneous quantification of phenobarbital, primidone, phenytoin, carbamazepine, carbamazepine-10,11-epoxide, 10,11-trans-dihydroxy-10,11-dihydrocarbamazepine, lamotrigine, oxcarbazepine and licarbazepine in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2013; Apr 15: 925.
13. Sato J, Saitoh T, Notani K, Fukuda H, Kaneyama K, Segami N. Diagnostic significance of carbamazepine and trigger zones in trigeminal neuralgia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004; PMID 14716252.
14. Guo-qiang Chen, Xiao-song Wang, Lin Wang, Jia-ping Zheng. Arterial compression of nerve is the primary cause of trigeminal neuralgia. *Neurol Sci.* 2014; 35(1): 61–66.
15. Kukes VG, Grachev SV, Sychev DA, et al. Metabolism of drugs. Scientific basis of personalized medicine. M.: GEOTAR-Media; 2008 (in Russian).
16. USP Drug Information. Volume I: Drug Information for the Health Care Professional. 24th ed. Bethesda: Greenwood Village Co; 2004.
17. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, Leppik IE, Tomson T, Perucca E. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia* 2008; (49): 1239–76.
18. Rambeck B, May TW, Jürgens MU, Blankenhorn V, Jürges U, Korn-Merker E, Sälke-Kellermann A. Comparison of phenytoin and carbamazepine serum concentrations measured by high-performance liquid chromatography, the standard TDx assay, the enzyme multiplied immunoassay technique, and a new patient-side immunoassay cartridge system. *Ther Drug Monit.* 1994; (16): 608–12.
19. Sánchez A, García R, Abadín JA, Durán JA. Determination of free serum carbamazepine by protein precipitation with sulphosalicylic acid. *Pharm Pharmacol Commun.* 1999; (5): 435–438.
20. Lanças FM, Sozza MA, Queiroz ME. Simultaneous plasma lamotrigine analysis with carbamazepine, carbamazepine-10,11-epoxide, primidone, phenytoin, phenobarbital, and PEMA by micellar electrokinetic capillary chromatography (MECC). *J Anal Toxicol* 2003; (27): 304–308.
21. Romanyshyn LA, Wichmann JK, Kucharczyk N, Shumaker RC, Ward D, Sofia RD. Simultaneous determination of felbamate, primidone, Phenobarbital, carbamazepine, two carbamazepine metabolites, phenytoin and one phenytoin metabolite in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Ther Drug Monit.* 1994; (16): 90–99.
22. Bhatti MM, Hanson GD, Schultz L. Simultaneous determination of phenytoin, carbamazepine, and 10,11-carbamazepine epoxide in human serum by high-performance liquid chromatography with ultra-violet detection. J

- Pharm Biomed Anal. 1998; (16): 1233–1240.
23. Queiroz ME, Silva SM, Carvalho D, Lencas FM. Determination of lamotrigine simultaneously with carbamazepine, carbamazepine epoxide, phenytoin, Phenobarbital, and primidone in human plasma by SPME-GC-TSD. *J Chromatogr Sci.* 2002; 40: 219–23.
 24. Yoshida T, Imai K, Motohashi S, Hamano S, Sato M. Simultaneous determination of zonisamide, carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in infant serum by high-performance liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal.* 2006; (41): 1386–90.
 25. Oh E, Ban E, Woo JS, Kim CK. Analysis of carbamazepine and its active metabolite, carbamazepine-10,11-epoxide, in human plasma using high-performance liquid chromatography. *Anal Bioanal Chem.* 2006; (386): 1931–36.
 26. Leite CE, Petersen GO, Lunardelli A, Thiesen FV. A high-performance liquid chromatography method for the determination of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide and its comparison with chemiluminescent immunoassay. *Clin Chem Lab Med.* 2009; (47): 458–63.
 27. Breton H, Cociglio M, Bressolle F, Peyriere H, Blayac JP, Hillaire-Buys D. Liquid chromatography-electrospray mass spectrometry determination of carbamazepine, oxcarbazepine and eight of their metabolites in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2005; (828): 80–90.
 28. Subramanian M, Birnbaum AK, Remmel RP. High-speed simultaneous determination of nine antiepileptic drugs using liquid chromatography-mass spectrometry. *Ther Drug Monit.* 2008; (30): 347–56.
 29. Vuckovic D, de Lannoy I, Gien B, et al Yang Y, Musteata FM, Shirey R, Sidisky L, Pawliszyn J. In vivo solid-phase microextraction for single rodent pharmacokinetics studies of carbamazepine and carbamazepine-10, 11-epoxide in mice. *J Chromatogr A* 2010; (1218): 3367–75.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Архипов Владимир Владимирович. Начальник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук.

Соколов Андрей Владимирович. Старший научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук.

Родина Татьяна Александровна. Старший научный сотрудник Центра клинической фармакологии.

Сокова Елена Андреевна. Ведущий научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 23 им. Медсантруд» Департамента здравоохранения. Российская Федерация, 109240, Москва, ул. Яузская, 11.

Поздняков Дмитрий Леонидович. Врач отделения неврологии.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Архипов Владимир Владимирович; archipov2005@rambler.ru

Статья поступила 30.01.2015 г.

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

Arkhipov VV. Head of Department of drug interactions and rational pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences.

Sokolov AV. Senior researcher of Department of drug interactions and rational pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences.

Rodina TA. Senior researcher of Clinical Pharmacology Center.

Sokova EA. Leading researcher of Department of drug interactions and rational pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Center. Candidate of Medical Sciences.

State Institution of Health «Medsantrud City Clinical Hospital № 23» of Department of Health, 11 Yauzskaya Street, Moscow, 109240, Russian Federation.

Pozdnyakov DL. Doctor of the neurology department.

Принята к печати 20.02. 2015 г.