© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015
УДК 615.033.1

Методика одновременного определения карбамазепина и карбамазепин-10,11-эпоксида методом ВЭЖХ-МС/МС

Т.А. Родина[1,3], Е.С. Мельников[2,3], А.В. Соколов[1,2], А.Б. Прокофьев[1,2], В.В. Архипов[1,2,3], Г.В. Адамов[2], Д.Л. Поздняков[3], Ю.В. Олефир[1]

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия
[2]Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119991, Москва, Россия
[3]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения г. Москвы», 109240, Москва, Россия

Резюме: Карбамазепин является препаратом первого выбора при лечении невралгии тройничного нерва, эпилепсии и других неврологических заболеваний. Известно, что карбамазепин имеет узкий терапевтический диапазон, при этом на фоне постоянного приема наблюдается автоиндукция его метаболизма и снижение эффективности препарата. Фенотипирование больных по скорости метаболизма карбамазепина позволяет провести индивидуальный подбор дозы препарата и избежать проявления нежелательных лекарственных явлений. Для реализации данного подхода разработана методика одновременного определения карбамазепина и карбамазепин-10,11-эпоксида(CBZ-E) в сыворотке крови человека с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС).

Ключевые слова: карбамазепин; карбамазепин-10,11-эпоксид; терапевтический лекарственный мониторинг; невралгия тройничного нерва; ВЭЖХ-МС/МС.

Библиографическое описание: Родина ТА, Мельников ЕС, Соколов АВ, Прокофьев АБ, Архипов ВВ, Адамов ГВ, Поздняков ДЛ, Олефир ЮВ. Методика одновременного определения карбамазепина и карбамазепин-10,11-эпоксида методом ВЭЖХ-МС/МС. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (4): 20–25.

METHOD OF SIMULTANEOUS DETERMINATION OF CARBAMAZEPINE AND CARBAMAZEPINE-10,11-EPOXIDE BY HPLC-MS/MS

T.A. Rodina[1,3], E.S. Melnikov[2,3], A.V. Sokolov[1,2], A.B. Prokofiev[1,2,3], V.V. Arkhipov[1,2,3], G.V.Adamov[2], D.L. Pozdnyakov[3], Yu.V. Olefir[1]

[1] Federal State Budgetary Institution «Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia
[3]The Moscow Department of Health I.V. Davydovsky City Clinical Hospital, 109240, Moscow, Russia

Abstract: Carbamazepine is the drug of first choice in the treatment of trigeminal neuralgia, epilepsy and other neurological diseases. Carbamazepine is known to have a narrow therapeutic range, and hereby the auto-induction of its metabolism with prolonged use cause the reduction of its therapeutic efficacy. Phenotyping of patients by the rate of carbamazepine metabolism allows to perform individual drug dose adjustment and to avoid the occurrence of adverse drug effects. In order to implement the mentioned approach, the method for simultaneous determination of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in human serum using HPLC-MS/MS was developed.

Key words: carbamazepine; carbamazepine-10,11-epoxyde; therapeutic drug monitoring; trigeminal neuralgia; HPLC-MS/MS.

For citation: Rodina TA, Melnikov ES, Sokolov AV, Prokofiev AB, Arkhipov VV, Adamov GV, Pozdnyakov DL, Olefir YuV. Method of simultaneous determination of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide by HPLC-MS/MS. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (4): 20–25.

Карбамазепин (CBZ) применяется в клиниках разных стран в качестве эффективного противосудорожного, противоэпилептического, антипсихотического, антидепрессивного, нормотимического и анальгезирующего средства, являясь препаратом первого выбора [1].

Карбамазепин блокирует натриевые каналы мембран гиперактивных нервных клеток, снижает влияние возбуждающих нейромедиаторных аминокислот, усиливает тормозные процессы. Антиманиакальные свойства карбамазепина обусловлены угнетением метаболизма дофамина и норадреналина. Противосудорожное действие карбамазепина проявляется при парциальных и генерализованных припадках. Предотвращает приступы невралгии тройничного нерва и снижает судорожную активность [2].

Фармакокинетика карбамазепина хорошо изучена. Так $T_{1/2}$ после приема разовой пероральной дозы – 25–65 ч (в среднем около 36 ч), после повторного приема в зависимости от длительности лечения – 12–24 ч. (Карбамазепин метаболизируется в печени под действием цитохрома P450 CYP3A4, причём наблюдается явление автоиндукции). После однократного приема внутрь 400 мг карбамазепина 72% принятой дозы выводится с мочой и 28% – с калом, при этом 2% принятой дозы выводятся с мочой в виде неизмененного карбамазепина, около 1% – в виде 10,11-эпоксидного метаболита. Минимальная кон-

центрация в плазме крови, при которой оказывается терапевтическое действие, составляет 4 мкг/мл, в то же время она не должна превышать 12 мкг/мл, так как начинается проявление токсических эффектов. В зависимости от продолжительности приема, лекарственной формы, интенсивности метаболизма, время достижения максимальной концентрации в плазме крови варьируется от 1,5 до 12 часов, а период полувыведения от 12 до 65 часов [8–9].

В связи с автоиндукцией метаболизма применение препарата при купировании обострения невралгии тройчатого нерва (НТН) происходит с увеличением доз, причем пациенты часто увеличивают дозы самостоятельно (нарушая программу лечения), что может привести к передозировке. При этом возможны проявления нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Назначение карбамазепина должно осуществляться с учетом возможности возникновения НЛР. При длительном приеме карбамазепина часто происходит снижение его эффективности до 50–60%, а его длительное применение в высоких дозах ведет к токсическому поражению почек и печени [3–5].

Известны фармакокинетические подходы при подборе оптимальной дозы препарата и интервалов с помощью терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) при эпилепсии [1–3, 6]. Разработка персонализированных подходов к рациональной фармакотерапии при НТН с применением данного препарата может существенно сократить время подбора оптимальной дозы и интервалов дозирования, а также значительно повысить эффективность и безопасность терапии. Появляется возможность выявить четкую корреляцию между концентрацией карбамазепина в плазме крови и частотой побочных эффектов [7].

Изучение фармакокинетических особенностей организма, и в частности особенностей метаболизма ЛС, можно проводить методами фенотипирования и генотипирования. При этом метод фенотипирования является прямым методом оценки метаболической активности. По уровню концентрации основного метаболита – карбамазепин-10,11-эпоксида – можно сделать вывод об активности метаболизма у каждого конкретного пациента, что может существенно ускорить процесс принятия решения относительно оптимизации фармакотерапии. Для реализации данного подхода требуются методики одновременного определения карбамазепина и карбамазепин-10,11-эпоксида(CBZ-E) в плазме крови.

На активность метаболизма карбамазепина могут влиять и другие препараты, такие как фенитоин, фенобарбитал, примидон. Они могут увеличить клиренс карбамазепина в два раза из-за индукции CYP3A4. При лекарственных взаимодействиях также может измениться клиренс активного метаболита 10-11,эпоксида, например, при применении с фенобарбиталом, который ингибирует эпоксидгидролазу, по этой же причине увеличиваются концентрации 10,11-эпоксида при совместном назначении с вальпроевой кислотой. Иные умеренные и сильные ингибиторы CYP3A4, такие как эритромицин, дилтиазем, верапамил, метронидазол, могут привести к клинически значимым изменениям концентрации в плазме крови карбамазепина и его активного метаболита. Непредсказуемое отношение между принятой дозой карбамазепина и концентрацией в плазме крови, образование активного метаболита, его узкий терапевтический индекс и наличие многочисленных клинически значимых лекарственных взаимодействий обуславливают необходимость индивидуализации лечения [7–9].

Эмпирический подбор доз карбамазепина каждому пациенту и определение оптимальной дозы по клинической картине затруднительно. Причиной этого является то, что судорожные припадки и их эквиваленты происходят не регулярно и бессистемно, часто бывает трудно определить, будет ли предложенной дозировки препарата достаточно, чтобы достигнуть длительного терапевтического эффекта, а при передозировке отличить симптомы, связанные с токсичностью препарата, от особенностей течения основного заболевания [7]. В подобной ситуации для повышения эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии наилучшим решением становится проведение ТЛМ карбамазепина и его активного метаболита карбамазепин-10,11-эпоксида.

Существует большое количество хроматографических методик, часть которых в качестве примера представлены в таблице 1, позволяющих определять в сыворотке крови концентрацию карбамазепина. И только некоторые из них позволяют определять концентрации CBZ и CBZ-E при совместном присутствии. Однако, чувствительность этих методик достигается за счет многостадийной пробоподготовки. В случае представленных методик, следует отметить не только трудоемкость процесса пробоподготовки, но и существенный расход реактивов. Разработанный нами метод позволяет одновременно определить концентрацию CBZ и CBZ-E в сыворотке крови человека с использованием в качестве пробоподготовки только осаждения белков. Тем самым минимизируется как расход реактивов, так и время, затраченное на пробоподготовку.

Таблица 1

МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАРБАМАЗЕПИНА И КАРБАМАЗЕПИН-10,11-ЭПОКСИДА В ПЛАЗМЕ КРОВИ

№	Определяемое вещество	Аналитический метод	Пробоподготовка	Условия анализа / литература	Аналитический диапазон, ПКО
1	CBZ; CBZ-E	ГХ/ПИД	ЖЖЭ дихлорметан : петролейный эфир 1:2	Колонка из боросиликатного стекла длиной 1,80м, неподвижная фаза силикагель 3% OV-17. Скорость потока газа: азот – 70 мл/мин, водород – 35 мл/мин, воздух – 300 мл/мин [10]	3 мкг/мл 1 мкг/мл
2	CBZ	ГХ/ПИД	ЖЖЭ хлороформом	стеклянная колонка 1м*2мм с 1% циклогександиметанола сукцинатом на диатомите [11]	2 мкмоль/л

№	Определяемое вещество	Аналитический метод	Пробоподготовка	Условия анализа / литература	Аналитический диапазон, ПКО
3	CBZ	ГХ/ПИД	ЖЖЭ дихлорметаном с соляной кислотой, метанол.	Капиллярная колонка DBI7-30N, 30м, газ-носитель – гелий 1 мл/мин или набивная колонка 5 фт * 2мм с 2% SP 2110/1% SP2510-DA на 100/120 Supelcoport (Supelco) газ-носитель – гелий 40мл/мин [12]	30 мкг/мл
4	CBZ; CBZ-E	ГХ/МС	осаждение белков ацетонитрилом, упаривание и перерастворение в этилацетате	Капиллярная колонка DB-5ht, длиной 30 м, внутренний диаметр 0,25мм, толщина слоя неподвижной фазы 0,1 мкм, газ-носитель – гелий 1 мл/мин [13]	0.5 мкг/мл 0.5 мкг/мл
5	CBZ; CBZ-E; дигидроксикарбамазепин	ВЭЖХ/УФ	ТФЭ	Колонка Supelcosil LC-18, 33*4,6 мм, подвижная фаза ацетонитрил-метанол – 0.05 моль/л водный раствор калия дигидрофосфата с pH5 (15:5:80, v/v/v) [14]	25 нг/мл
6	CBZ; CBZ-E	ВЭЖХ/ ДМД	ТФЭ	Колонка LiChroCART® Purospher Star (C18, 55 * 4 мм; 3 мкм), подвижная фаза – ацетонитрил (6%) и смесь (94%) вода-метанол – триэтиламин (73,2:26,5:0,3) скорость потока подвижной фазы 1мл/мин [15]	0,1 мкг/мл 0,1 мкг/мл
7	CBZ; 2-гидроксикарбамазепин; 3-гидроксикарбамазепин; 9-гидроксикарбамазепин; CBZ-E; 10-гидрокси-10,11-дигидрокарбамазепин; 10,11-транс-10,11-дигидрокарбамазепин; оксокарбазепин	ВЭЖХ/УФ	ЖЖЭ метил-трет-бутиловым эфиром	Колонка Lichrospher 100 RP-18, 125*4 мм, подвижная фаза раствор NaH2PO4/метанол (49:51) скорость потока подвижной фазы 1 мл/мин [16]	14-55 нг/мл
8	CBZ; CBZ-E	ВЭЖХ/УФ	ЖЖЭ диэтиловым эфиром при pH=2	Колонка LiChroCart RP-8, 250*4.6 мм, подвижная фаза ацетонитрил/вода (40/60), скорость потока подвижной фазы 1мл/мин [17]	0,2 мкг/мл; 0,2 мкг/мл

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ проводили на оборудовании фирмы Shimadzu (Япония). Использовался жидкостный хроматомасс-спектрометр LCMS-8040 (система жидкостной хроматографии Nexera с тройным квадрупольным масс-спектрометром), ионизацию проводили в режиме электрораспыления (ESI), системой градиентного элюирования, УФ-спектрофотометрическим детектором SPD-M20A с диодной матрицей (диапазон длин волн 190–800 нм), термостатом колонок CTO-20AC с диапазоном температур 4–90 °C.

В работе использовали следующие реактивы: ацетонитрил LiChrosolv® Reag. Ph Eur (марки gradient grade for liquid chromatography), муравьиная кислота (Merck), деионизованная вода (электропроводность – 18,2 МОм*см). Для приготовления калибровочных растворов использовали карбамазепин (Fluka) и карбамазепин – 10,11 эпоксида (Fluka), отвечающие требованиям USP.

Разделение осуществляли на колонке Sinergi Polar RP, 4 мкм, 250×4.6мм (Phenomenex, США) при температуре 40 °C. Подвижная фаза состояла из элюента A: 1% муравьиной кислоты/деионизованная вода и элюента B: 1% муравьиной кислоты/ацетонитрил. Хроматографическое разделение проводили в градиентном режиме элюирования, описанном в таблице 2. Скорость потока подвижной фазы составляла 1,2 мл/мин. Объем вводимой пробы – 10 мкл.

Таблица 2

ГРАДИЕНТ СОСТАВА ПОДВИЖНОЙ ФАЗЫ

Время анализа, мин	Объемная доля элюента B, %
0,0 → 1,5	20
1,5→ 2,0	20 → 37
2,0 → 3,5	37
3,5 → 3,6	37 → 43
3,6 → 7,9	43
7,9 → 8,5	43 → 100
8,5 → 10,0	100
10,0 → 11,0	100 → 20
11,0 → 14,0	20

Таблица 3

ПАРАМЕТРЫ ДЕТЕКТИРОВАНИЯ CBZ И CBZ-E В РЕЖИМЕ MRM+

№ п/п	Ион предшественник, m/z	Фрагментный ион, m/z	Энергия соударений, В
	Карбамазепин		
	237,10	194,10	–35,0
		179,00	–35,0
		165,00	–30,0
		152,10	–35,0
	Карбамазепин-10,11-эпоксид		
	253,10	180,10	–35,0
		167,10	–35,0
		152,05	–50,0

При определении условий масс-спектрометрического детектирования в режиме сканирования полного ионного тока (scan+) были выбраны ионы-предшественники: для CBZ 237,10 m/z, для CBZ-E 253,10 m/z, что соответствует протонированным молекулярным ионам исследуемых веществ. Затем в режиме сканирования фрагментных ионов (product scan+) были выбраны ионы, которые в дальнейшем использовались для мониторинга множественных реакций (MRM+). Энергия соударений подбиралась экспериментально. В таблице 3 представлены параметры детектирования в режиме MRM+.

Пробоподготовку плазмы крови осуществляли путем осаждения белков. Для этого к 400 мкл плазмы добавляли 1200 мкл ацетонитрила, встряхивали в течение 1 мин на шейкере Vortex V-3 (Латвия), после чего центрифугировали 15 мин со скоростью 14000 об/мин на центрифуге Eppendorf Centrifuge 5427. Надосадочную жидкость переносили в виалы и помещали их в автосамплер хроматографа.

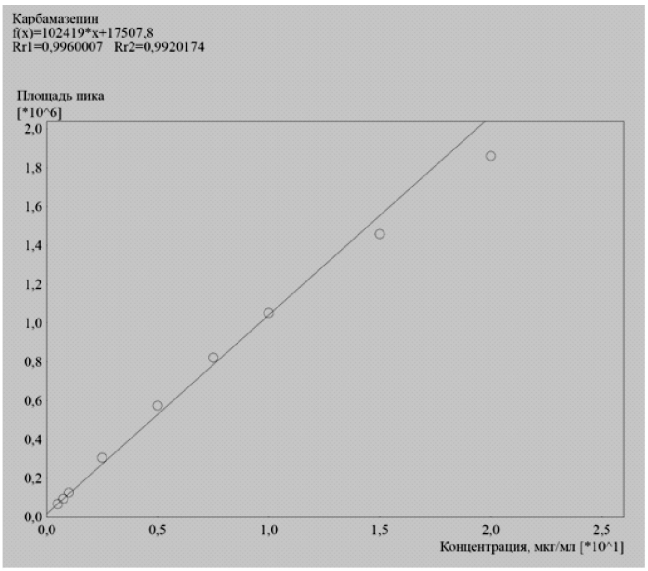

Рис. 1. *Калибровочный график зависимости концентрации CBZ от площади хроматографического пика*

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Учитывая данные о фармакокинетике CBZ и CBZ-E, количественное определение изучаемых веществ было решено проводить в диапазоне от 0,5 до 20 мкг/мл и 0,005 до 2 мкг/мл, соответственно. Для построения калибровочной кривой проводили пробоподготовку и анализ образцов интактной плазмы с прибавлением стандартного раствора карбамазепина и карбамазепин-10,11-эпоксида до достижения концентраций 0,5; 0,75; 1,0; 2,5;5,0; 7,5;10,0; 15,0; 20,0 мкг/мл и 0,005; 0,01; 0,025; 0,05; 0,075; 0,1; 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 1,5; 2,0 мкг/мл, соответственно.

По полученным результатам были построены калибровочные кривые, приведенные на рис. 1 и рис. 2.

По CBZ коэффициент корреляции составляет $r^2 > 0,99$, а по CBZ-E $r^2 > 0,999$, исходя из чего можно сделать вывод о линейности разработанной методики в интервале концентраций от 0,5 мкг/мл до 20,0 мкг/мл для карбамазепина и от 0,005 мкг/мл до 2,0 мкг/мл для карбамазепин – 10,11 эпоксида.

На рис. 3а и рис. 3б представлены примеры хроматограмм калибровочных растворов CBZ и CBZ-E полученные на масс-спектрометрическом детекторе в режиме MRM+.

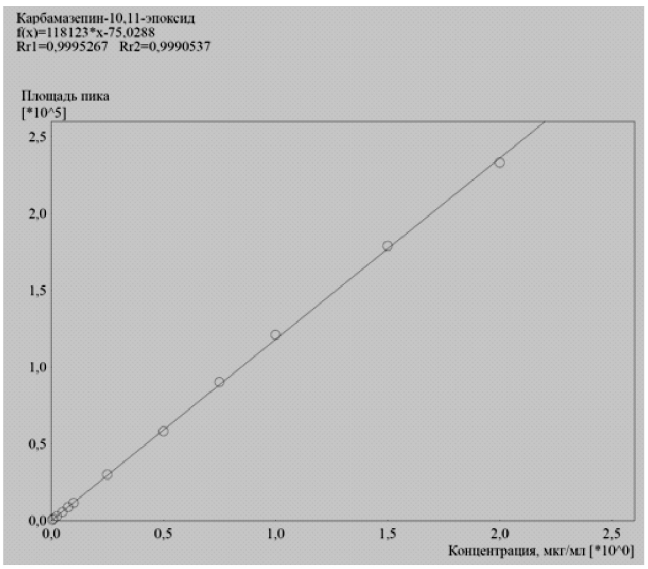

Рис. 2. *Калибровочный график зависимости концентрации CBZ-E от площади хроматографического пика*

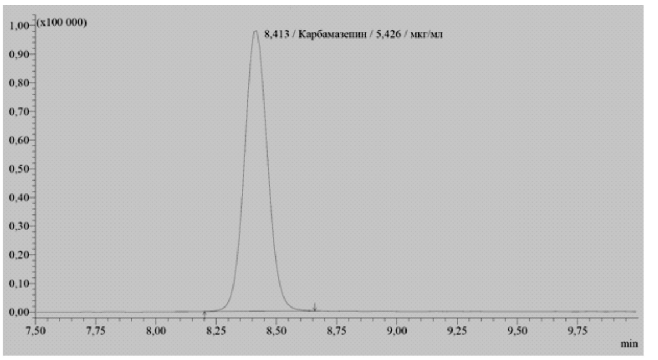

Рис. 3а. Хроматограмма интактной сыворотки с добавлением стандартного раствора содержащей CBZ в концентрации 5мкг/мл

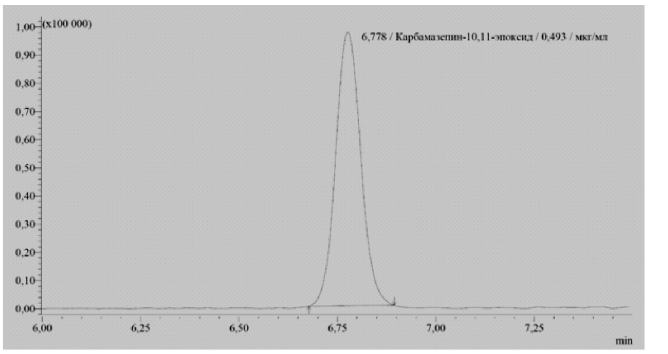

Рис. 3б. Хроматограмма интактной сыворотки с добавлением стандартного раствора содержащей CBZ-E в концентрации 0,5мкг/мл

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная методика определения CBZ и CBZ-E при совместном присутствии в сыворотке крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС может быть актуальной при проведении исследований биоэквивалентности дженериков карбамазепина и его пролонгированных форм.

Кроме того, настоящая методика может быть применена в клинической практике для повышения эффективности и безопасности лечения больных, страдающих невралгией тройничного нерва, фантомно-болевым синдромом, а также для поведения терапевтического лекарственного мониторинга у пациентов страдающих различными формами эпилепсии при моно- и политерапии антиконвульсантами, соматоформными психическими расстройствами, хроническими болевыми синдромами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карлов ВА. Терапия нервных болезней. М.: Медицина; 2004.
2. Кукес ВГ и др., ред. Терапевтический лекарственный мониторинг: инструмент персонализированной медицины. Методические рекомендации. М.: Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 2013.
3. Кукес ВГ, Грачев СВ, Сычев ДА, Раменская ГВ. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
4. Кукес ВГ, ред. Справочник лекарственных средств, которые метаболизируются в организме человека. М: Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 2013.
5. Холодов ЛЕ, Яковлев ВП. Клиническая фармакокинетика. М.: Медицина; 1985.
6. 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.
7. 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.
8. Patsalos PN, Berry DJ, Blaise F, Bourgeois D, 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(7): 1239–76.
9. Pisani F, Caputo M, Fazio A, Oteri G, Russo M, Spina E, Perucca E, Bertilsson L. Interaction of carbamazepine-10,11-epoxide, an active metabolite of carbamazepine, with valproate: a pharmacokinetic study. Epilepsia 1990; 31(3): 339–42.
10. Ranise A, Benassi E, Besio G. Rapid gas chromatography method for the determination of carbamazepine and unrearranged carbamazepine-10,11-epoxide in human plasma. J Chromatogr. 1981; 222: 120–4.
11. Cocks DA, Dyer TF, Edgar K. Simple and rapid gas-liquid chromatographic method for estimating carbamazepine in serum. J Chromatogr. 1981; 222: 496–500.
12. Chen K, Bashi HK. Comparative analysis of antiepileptic drugs by gas chromatography using capillary or packed columns and by fluorescence polarization immunoassay. J Anal Toxicol. 1991; 15: 82–5.
13. Hallbach J, Vogel H, Guder WG. Determination of Lamotrigine, Carbamazepine and Carbamazepine Epoxide in Human Serum by Gas Chromatography Mass Spectrometry. Munich: Institute for Clinical Chemistry, Bogenhausen Hospital; 1997.

REFERENCES

1. Karlov VA. Treatment of nerve disease. Moscow: Meditsina; 2004 (in Russian).
2. Kukes VG, et al., eds. Therapeutic drug monitoring: tools of personalized medicine. Guidelines. Moscow: International Association of clinical pharmacologists and pharmacists; 2013 (in Russian).
3. Kukes VG, Grachev SV, Sychev DA, Ramenskaya GV. Metabolism of medicines. Scientific basis for personalized medicine. Guide for physicians. Moscow: GEOTAR-Media; 2008 (in Russian).
4. Kukes VG, ed. Directory of medicines metabolized in the human body. Moscow: International Association of clinical pharmacologists and pharmacists; 2013 (in Russian).
5. Holodov LE, Yakovlev VP. Clinical pharmacokinetics. Moscow: Meditsina; 1985 (in Russian).
6. 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.
7. 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.
8. Patsalos PN, Berry DJ, Blaise F, Bourgeois D, 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(7): 1239–76.
9. Pisani F, Caputo M, Fazio A, Oteri G, Russo M, Spina E, Perucca E, Bertilsson L. Interaction of carbamazepine-10,11-epoxide, an active metabolite of carbamazepine, with valproate: a pharmacokinetic study. Epilepsia 1990; 31(3): 339–42.
10. Ranise A, Benassi E, Besio G. Rapid gas chromatography method for the determination of carbamazepine and unrearranged carbamazepine-10,11-epoxide in human plasma. J Chromatogr. 1981; 222: 120–4.
11. Cocks DA, Dyer TF, Edgar K. Simple and rapid gas-liquid chromatographic method for estimating carbamazepine in serum. J Chromatogr. 1981; 222: 496–500.
12. Chen K, Bashi HK. Comparative analysis of antiepileptic drugs by gas chromatography using capillary or packed columns and by fluorescence polarization immunoassay. J Anal Toxicol. 1991; 15: 82–5.
13. Hallbach J, Vogel H, Guder WG. Determination of Lamotrigine, Carbamazepine and Carbamazepine Epoxide in Human Serum by Gas Chromatography Mass Spectrometry. Munich: Institute for Clinical Chemistry, Bogenhausen Hospital; 1997.

14. Rouan MC, Campestrini J, Le Clanche V, et al. Automated microanalysis of carbamazepine and its epoxide and trans-diol metabolites in plasma by column liquid chromatography. J Chromatogr. 1992; 573: 65–8.
15. Ferreira A, Rodrigues M, Oliveira P, Francisco J, Fortuna A, Rosado L, Rosado P, Falcão A, Alves G. Liquid chromatographic assay based on microextraction by packed sorbent for therapeutic drug monitoring of carbamazepine, lamotrigine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin and the active metabolites carbamazepine-10,11-epoxide and licarbazepine. Journal of Chromatography 2014; 971: 20–9.
16. Pienimaki P, Fuchs S, Isojarvi J, et al. Improved detection and determination of carbamazepine and oxcarbazepine and their metabolites by high-performance liquid chromatography. J Chromatogr. 1995; 673: 97–105.
17. Chan K. Simultaneous determination of carbamazepine and its epoxide metabolite in plasma and urine by high-performance liquid chromatography. J Chromatogr. 1985; 342: 341–7.

14. Rouan MC, Campestrini J, Le Clanche V, et al. Automated microanalysis of carbamazepine and its epoxide and trans-diol metabolites in plasma by column liquid chromatography. J Chromatogr. 1992; 573: 65–8.
15. Ferreira A, Rodrigues M, Oliveira P, Francisco J, Fortuna A, Rosado L, Rosado P, Falcão A, Alves G. Liquid chromatographic assay based on microextraction by packed sorbent for therapeutic drug monitoring of carbamazepine, lamotrigine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin and the active metabolites carbamazepine-10,11-epoxide and licarbazepine. Journal of Chromatography 2014; 971: 20–9.
16. Pienimaki P, Fuchs S, Isojarvi J, et al. Improved detection and determination of carbamazepine and oxcarbazepine and their metabolites by high-performance liquid chromatography. J Chromatogr. 1995; 673: 97–105.
17. Chan K. Simultaneous determination of carbamazepine and its epoxide metabolite in plasma and urine by high-performance liquid chromatography. J Chromatogr. 1985; 342: 341–7.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.
Родина Татьяна Александровна. Старший научный сотрудник Центра клинической фармакологии, канд. хим. наук.
Соколов Андрей Владимирович. Старший научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, д-р биол. наук.
Прокофьев Алексей Борисович. Директор Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, профессор.
Архипов Владимир Владимирович. Начальник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук.
Олефир Юрий Витальевич. Генеральный директор, д-р мед. наук.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая улица, 8, стр. 2.
Мельников Евгений Сергеевич. Аспирант кафедры фармацевтической и токсикологической химии.
Адамов Григорий Васильевич. Студент.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения г. Москвы». Российская Федерация, 109240, Москва, ул. Яузская, 11.
Поздняков Дмитрий Леонидович. Врач отделения неврологии.

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.
Rodina TA. Senior researcher of Clinical Pharmacology Center. Candidate of Chemical Sciences.
Sokolov AV. Senior researcher of Department of drug interactions and rational pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Center. Doctor of Biological Sciences.
Prokofyev AB. Director of Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences, professor.
Arkhipov VV. Head of Department of drug interactions and rational pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences.
Olefir YuV. Director General. Doctor of Medical Sciences.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2 Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russian Federation.
Melnikov ES. Graduate student of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry.
Adamov GV. Student.

State Institution of Health «The Moscow Department of Health I.V. Davydovsky City Clinical Hospital», 11 Yauzskaya Street, Moscow, 109240, Russian Federation.
Pozdnyakov DL. Doctor of the neurology department.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Архипов Владимир Владимирович; archipov2005@rambler.ru

Статья поступила 21.10.2015 г. *Принята к печати 30.10.2015 г.*