

Карбамазепин в лечении эпилепсии у детей

В.М.Студеникин, В.И.Шелковский, О.И.Маслова, С.В.Балканская, М.З.Каркашадзе

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

В статье приводятся основные представления о лечении эпилепсии у детей, представлены данные литературы и собственный опыт применения карбамазепина в качестве моно- и политерапии в детской неврологии.

Ключевые слова: дети, эпилепсия, лечение, карбамазепин

Carbamazepine in treatment of epilepsy in children

V.M.Studenikin, V.I.Shelkovskii, O.I.Maslova, S.V.Balkanskaya, M.Z.Karkashadze

Scientific Centre of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The article deals with the main concepts of treatment of children with epilepsy. The authors present the literature data of and own experience with Carbamazepine administered as mono- and polytherapy in paediatric neurology.

Key words: children, epilepsy, treatment, Carbamazepine

Более 100 лет назад Джон Хьюлингс Джексон описывал эпилепсию как «периодически возникающие излишние и беспорядочные разряды нервной ткани». Современное определение этого заболевания таково: эпилепсия – это группа болезней, при которых отмечаются повторные пароксизмальные припадки (относительно стереотипные) [1]. Эпилепсия у детей – чрезвычайно распространенное состояние, она считается самым частым из серьезных пароксизмальных расстройств функций мозга и встречается у 0,7–1% детей [2]. Современный арсенал противоэпилептических средств включает немало лекарственных препаратов, но на протяжении уже свыше тридцати лет значительная роль среди них принадлежит карбамазепину.

Карбамазепин (5-карбамоил-5Н-дибензазепин) по своей химической структуре близок к трициклическим антидепрессантам, он является производным иминостильбена с карбамоильной группой в 6-м положении, которая и определяет его противосудорожный эффект. В настоящее время среди так называемых «традиционных» противоэпилептических средств карбамазепин используется наиболее часто, уступая по популярности лишь препаратам вальпроевой кислоты. Спектр показаний к его назначению (как средства первого выбора) включает следующие основные виды эпилептических приступов: простые фокальные припадки, фокальные припадки с потерей сознания, а также вторично-генерализованные тонико-клонические припадки. В нашей стране карбамазепин используется с 1960-х гг., как и в большинстве стран Европы.

Карбамазепин был синтезирован в 1952 г., хотя еще за полвека до этого J.Thiele и O.Holzinger описали иминодобензил, обладавший «слабыми антиэпилептическими свойствами». Именно благодаря этому описанию впоследствии был создан карбамазепин [3].

Вопросы классификации эпилепсии

Лечение эпилепсии определяется типом имеющихся приступов и классификационной принадлежностью заболевания. В соответствии с классификацией, принятой в 1981 г. (Киото, Япония), различают следующие типы эпилептических припадков: 1) парциальные (фокальные, локальные), среди них – простые парциальные, сложные парциальные, парциальные с вторичной генерализацией; 2) генерализованные (типичные и атипичные абсансы, миоклонические, клонические, тонические, тонико-клонические, атонические припадки); 3) неклассифицируемые [4]. Классификация эпилепсии, эпилептических синдромов и схожих заболеваний Международной антиэпилептической лиги 1989 г. (Нью-Дели, Индия) выглядит следующим образом: 1) локализационно-обусловленные формы (очаговые, фокальные, локальные, парциальные) – идиопатические, симптоматические, криптогенные, 2) генерализованные формы (идиопатические, криптогенные и/или симптоматические, симптоматические, неспецифической этиологии, специфические синдромы), 3) эпилепсии, не имеющие четкой классификации как парциальные или генерализованные, 4) специфические синдромы (ситуационно-обусловленные приступы; фебрильные судороги; приступы, связанные с острыми метаболическими или токсическими нарушениями; изолированные судороги или изолированный эпилептический статус) [4]. Представленные выше классификации свидетельствуют о клинической разнородности эпилептических синдромов и строгом соблюдении дифференцированного подхода к их терапии.

Для корреспонденции:

Студеникин Владимир Митрофанович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения психоневрологии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект 2/62

Телефон: (095) 134-0409

Статья поступила: 12.09.2002 г., принята к печати 20.12.2002 г.

Важнейшие принципы лечения эпилепсии у детей

Среди принципов терапии эпилепсии, сформулированных в Федеральном руководстве для врачей по использованию лекарственных средств (2002 г.), важнейший гласит, что необходимо назначение адекватной терапии для конкретных типов припадков и эпилептических синдромов с применением одного из препаратов первого ряда (монотерапия) [5]. Лечение начинают с небольшой дозы и постепенно увеличивают ее до прекращения припадков (или появления признаков передозировки). Считается, что у 70% пациентов правильно подобранная монотерапия обеспечивает адекватный контроль за их состоянием.

Средствами первого выбора при парциальных припадках (без вторичной генерализации, или вторично-генерализованных) являются препараты карбамазепина (или вальпроевой кислоты). Фенobarбитал и фенитоин (Дифенин) не относятся к препаратам выбора вследствие высокого риска развития побочных эффектов. Новые противоэпилептические средства (например, габапентин, ламотриджин, топирамат) применяются лишь при резистентности к карбамазепинам и вальпроатам или при непереносимости этих препаратов детьми.

Использование политерапии практикуется только при отсутствии эффекта от правильно подобранной монотерапии, (то есть после двух или более попыток применения препаратов в режиме монотерапии). Только при невозможности монотерапии прибегают к лечению двумя противоэпилептическими препаратами, а при отсутствии эффекта – тремя. При этом необходимо принимать во внимание возможность неблагоприятного взаимодействия противоэпилептических препаратов.

Отмена и замена противоэпилептических препаратов у детей должна производиться постепенно, с учетом формы эпилепсии, ее прогноза, возможности возобновления припадков, а также индивидуальных и возрастных особенностей пациентов [5].

К числу часто встречающихся форм эпилепсии относятся парциальные приступы (до 20% случаев), характеризующиеся различными клиническими проявлениями. Проявления парциальных приступов у детей зависят от сохранности или потери сознания во время припадков (простые парциальные без нарушения сознания или сложные парциальные в виде джексоновских, адверсивных и других, протекающих с нарушением сознания). В этой связи роль карбамазепина в лечении парциальных форм эпилепсии трудно переоценить.

Механизм действия и фармакокинетика

Среди изученных механизмов действия кармазепина выделяют стабилизацию пре- и постсинаптических мембран посредством блокады натриевых каналов, а также блокаду активируемых аспататом трансмембранных токов натрия и кальция [2]. Препарат усиливает тормозные (ГАМК-эргические) процессы и взаимодействие с центральными аденозиновыми рецепторами [6].

В желудочно-кишечном тракте карбамазепин всасывается, хотя и медленно, почти полностью. Пища не оказывает

влияния на скорость и степень абсорбции. При однократном или повторном приеме обычных таблеток максимальная концентрация достигается через 12 ч, а ретардных форм – в пределах 24 ч (на 25% меньше). Карбамазепин связывается с белками крови на 70–80%, в спинно-мозговой жидкости и слюне создается концентрация, пропорциональная доле несвязанного с белками активного вещества (20–30%). Препарат биотрансформируется в печени с образованием нескольких метаболитов. Время полувыведения составляет 25–65 ч, при длительном приеме – 8–29 ч. Почками выводится 72% от принятой дозы, через кишечник – 28% [6].

По сравнению с взрослыми пациентами у детей при приеме карбамазепина отмечаются лишь незначительные изменения, касающиеся абсорбции препарата, связывания белков, а также распределения препарата в тканях. Клиренс карбамазепина зависит от возраста, поэтому во избежание низких концентраций (при которых и возрастает риск побочных эффектов) в первые годы жизни детям требуются более частый прием препарата и более высокие дозы [3].

Показания и противопоказания к применению карбамазепина у детей

Как уже упоминалось, в настоящее время карбамазепин используется в качестве антиэпилептического средства при парциальных припадках с вторичной генерализацией (или без таковой), первично генерализованных тонико-клонических (но не других генерализованных) припадках.

Противопоказания к назначению препарата: нарушения атриовентрикулярной проводимости, нарушения костномозгового кроветворения, порфирия, одновременное применение ингибиторов моноаминоксидазы или солей лития. Карбамазепин противопоказан при абсансах и миоклонических припадках [5–7].

Побочные эффекты. Карбамазепин обладает меньшей токсичностью по сравнению с большинством антиэпилептических препаратов, хотя побочные эффекты, связанные с его применением встречаются у 50% взрослых пациентов [3]. Тем не менее, лишь около 5% больных прекращают лечение в связи с появлением нежелательных реакций (преимущественно аллергических). Серьезные побочные эффекты карбамазепина (например, реакции со стороны системы кроветворения) чаще возникают у престарелых больных и на фоне политерапии [6, 7].

Считается, что у детей спектр побочных реакций несколько отличается от такового у взрослых (в частности, менее характерны аллергические высыпания) [3].

Говоря о побочных эффектах препаратов карбамазепина, необходимо отметить, что при их возникновении в начале лечения, как правило, в последующем они исчезают. В целом ряде случаев возникновение нежелательных реакций связано с высокой дозировкой препарата.

Взаимодействие карбамазепина с другими антиэпилептическими препаратами

Карбамазепин является индуктором микросомальных ферментов печени, поэтому следует помнить о его лекарственном взаимодействии с другими противоэпилептиче-

скими препаратами. Так, карбамазепин часто снижает концентрацию в плазме клоназепама, лемотриджина, фенитоина (хотя возможно и повышение), вальпроатов, иногда снижает концентрацию в плазме этосуксимида и примидона (при этом отмечается тенденция к увеличению уровня фенобарбитала) [8]. Карбамазепин усиливает метаболизм примидона, хотя конкретные данные о повышении или снижении концентрации последнего при совместном применении являются дискуссионными. В большинстве случаев при использовании карбамазепина в составе политерапии с фенитоином, примидоном, фенобарбиталом и препаратами вальпроовой кислоты его концентрация снижается [3].

Дозировка карбамазепина при эпилепсии у детей

В педиатрической практике карбамазепин назначают, начиная с 10–15 мг/кг в день. Поддерживающая доза составляет 10–20 мг/кг в день (при необходимости до 30 мг/кг).

При проведении фармакомониторинга уровень терапевтической концентрации карбамазепина в крови, по данным A.Richens (1993), должен составлять 20–40 мкмоль/л (5–10 мкг/мл) [1].

В настоящее время в мире насчитывается не менее 15 торговых названий карбамазепина, среди которых в Российской Федерации наиболее часто используется Финлепсин производства фирмы Pliva AWD. Он выпускается в стандартных таблетках (по 0,2 г) и в пролонгированной форме (в ретардных таблетках по 0,2 г и 0,4 г) [6].

Преимуществом ретардированной формы Финлепсина является то, что этот препарат можно принимать 1–2 раза в день, в то время как обычные (стандартные) формы препарата принимают 2–3 раза в день [2, 6, 7]. Это позволяет повысить комплаенс (следование назначенной терапии) при использовании данного средства и более эффективно поддерживать необходимую терапевтическую концентрацию препарата в крови.

Результаты применения Финлепсина при эпилепсии у детей

В отделении психоневрологии НИИ педиатрии НЦЗД РАМН накоплен большой опыт по применению Финлепсина при лечении эпилепсии у детей различного возраста. За период 1995–1999 гг. в отделении находилось 646 детей, страдающих различными формами эпилепсии (в возрасте от 2 мес до 15 лет). Среди 158 пациентов с идиопатической эпилепсией парциальные припадки диагностированы у 17 детей, среди 186 больных с криптогенной эпилепсией – у 22, а среди 302 детей с симптоматической эпилепсией – у 46 (в остальных случаях у пациентов отмечались генерализованные приступы). Суммарно число парциальных припадков среди наблюдаемого контингента больных составило 85 (13,2%). Эпилептические приступы у целого ряда пациентов носили первично генерализованный характер, проявляясь в виде тонико-

клонических судорог (82 ребенка, или 12,7%). Таким образом, суммарно за указанный период Финлепсин получили 167 пациентов. В 122 случаях (73,1%) препарат использовался в виде монотерапии, а в остальных 45 – в составе комплексного лечения (26,9%) [9]. Об эффективности Финлепсина свидетельствовало то, что препарат применялся преимущественно в виде монотерапии. Решение об отмене карбамазепина в связи с отсутствием эффекта от проводимого лечения было принято в 11 случаях.

Серьезных побочных эффектов, свойственных некоторым другим классам противосудорожных препаратов, при лечении Финлепсином нами не отмечалось, хотя у 12 детей наблюдались такие дозозависимые реакции, как сухость во рту, кожные (аллергические) реакции и зозинофилия. Необходимо отметить, что в подавляющем большинстве случаев указанные побочные эффекты отмечались на фоне политерапии с использованием других антиконвульсантов.

Таким образом, эффективность Финлепсина полностью доказана при лечении парциальных, вторичных и первичных генерализованных тонико-клонических припадков, а также при некоторых видах симптоматической генерализованной эпилепсии. Хотя препарат более предпочтителен для назначения в виде монотерапии, его можно успешно применять в комбинации с другими противосудорожными препаратами.

Необходимо отметить, что применение Финлепсина не ограничивается лечением эпилепсии. Этот препарат обладает некоторыми желательными психотропными эффектами, поэтому он также может использоваться при невралгии тройничного нерва, мигрени, аффективных нарушениях и эпилептиформных судорогах при рассеянном склерозе.

Литература

1. Menkes J.H., Sankar R. Paroxysmal disorders. In: «Child Neurology» (Menkes J.H., Sarnat H.B., eds.) - 6th ed. - Philadelphia-Baltimore. Lippincott Williams and Wilkins; 2000; p. 919–1026.
2. Зенков Л.П. Лечение эпилепсии (Справочное руководство для врачей). М.: П-Врач; 2001; p. 229.
3. The treatment of epilepsy. Principles and practice (Wyllie E., ed.). 2-d ed. Baltimore-Philadelphia. Williams and Wilkins; 1997; p. 1188.
4. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр; 2000; p. 319.
5. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). вып. III. М.: ЭХО; 2002; p. 936.
6. Регистр лекарственных средств России «Энциклопедия лекарств» (гл. ред. Вышковский Г.Л.). изд-е 9-е, перераб. и доп. М.: РЛС-2002; 2002; p. 1504.
7. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. изд-е 8-е, исправл., перераб. и дополн. М.: АстраФармСервис; 2002; p. 1488.
8. Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б., Бондарева И.Б. и соавт. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов. М.: ООО «Мергер»; 2000; p. 204.
9. Шелковский В.И., Маслова О.И., Балканская С.В., Студеникин В.М. Специализированная неврологическая помощь детям, страдающим эпилепсией: Предварительные результаты 5-летнего наблюдения. Мат. IX-го Съезда педиатров России «Детское здравоохранение России: Стратегия развития». Москва 19–22 февраля 2001 г. с. 647–648.

PLIVA
неврология психиатрия

Полноценная жизнь



- Финлепсин® 200
- Финлепсин® ретард 200, 400
- Конвульсофин®
- Ноотропил®
- Рудотель®
- Радедорм® 5
- Атаракс®

 **PLIVA**

<http://www.pliva.ru>