

Карбамазепин: перспективы «золотого стандарта»

Т.С. Илларионова
Кафедра общей и клинической
фармакологии РУДН, Москва

Эпилепсия является тяжелым распространенным заболеванием, лечение которого является симптоматическим: противосудорожные препараты способны прекратить припадки или уменьшить их частоту, но средства профилактики и излечения эпилепсии нет. Раскрытие генетических, клеточных и молекулярных механизмов повышенной нейронной возбудимости позволяет расширить номенклатуру противосудорожных средств. Большинство препаратов, открытых до 1965 г., химически родственны фенobarбиталу – первому синтезированному органическому веществу с противосудорожным эффектом (Hauptmann, 1912). К ним относятся гидантоины, оксазолидиндионы и сукцинимиды. Позже появились многочисленные противосудорожные средства разнообразной химической природы: бензодиазепины, иминостилбены (карбамазепин), карбоновые кислоты с разветвленной цепью (вальпроевая кислота), фенилтриазины (ламотриджин), циклические аналоги ГАМК (габапентин), сульфаматзамещенные моносахариды (топирамат) и т. д. К сожалению, существующие средства не удовлетворяют требованиям идеального противосудорожного препарата, который бы помогал всем больным и не вызывал осложнений. Спектр их побочных эффектов очень широк по характеру и тяжести – от легких неврологических расстройств до смертельной апластической анемии и печеночной недостаточности. Задача врача – подобрать для конкретного больного препарат (или их сочетание), в наибольшей степени предупреждающий припадки и дающий наименьшие побочные эффекты. Таким препаратом был и остается карбамазепин, наиболее известный в нашей стране под названием Финлепсин, предложенная в 90-х г. пролонгированная форма для лечения эпилепсии Финлепсин ретард (Finlepsin retard) позволяет снизить выраженность и частоту нежелательных побочных реакций, что дает возможность продолжать эффективную терапию у тех 5–20 % пациентов, которым приходится отменить препарат из-за осложнений [8].

Карбамазепин по строению близок к трициклическим антидепрессантам. Это производное иминостилбена с карбамильной группой в 5-м положении был впервые синтезирован Schindler и

Geigy в 1953 г. Исследования, проведенные в 1950–60-х г., показали его высокую эффективность как антиконвульсанта. В начале 1960-х гг. Блом предложил применять карбамазепин при невралгии тройничного нерва. Сегодня карбамазепин признан препаратом первого выбора при лечении тонико-клонических и парциальных припадков, при детской эпилепсии с затылочными пароксизмами. Кроме того, препарат эффективно используется у лиц с поведенческими и психическими расстройствами, в т. ч. у лиц, не страдающих эпилепсией.

Известно, что рецидивы припадков соответствуют провалам концентрации, возникающим к концу интервала между приемами лекарства при недостаточной его дозе. Во избежание этих провалов врач вынужден назначать более высокую разовую дозу, которая в непосредственной близости к ее приему дает соответственный пик концентрации, с которым и связаны неприятные дозозависимые побочные эффекты в виде сонливости, головной боли, диплопии, тремора и др. Этих эффектов можно избежать при переходе на форму Финлепсин ретард. Поступая в кровь более медленно, эта форма препарата позволяет избежать пиков концентрации, а следовательно, и побочных эффектов. Удерживая без провалов терапевтическую концентрацию до следующего приема, форма ретард приводит к подавлению припадков; 12-часовое мониторирование показывает удержание уровня карбамазепина при лечении Финлепсином ретард в интервале 9–12 мг/л. Эта же особенность пролонгированной формы препарата позволяет принимать его в два приема: утренний и вечерний, что значительно улучшает самочувствие пациента, уменьшая его зависимость от приема препарата в период дневной активности. Особенно удобна для двухразового приема форма Финлепсин ретард, содержащая 400 мг карбамазепина в таблетке. С длительным удержанием терапевтической концентрации, очевидно, связана и высокая эффективность Финлепсина ретард в подавлении ночных припадков, возникновение которых в большой степени обусловлено длительностью интервала между приемами. Лечение карбамазепином (как и всяким противоэпилептическим препаратом) рекомендуется начинать постепенно, у взрослых со 100 мг на ночь с повышением дозы по 200 мг в одну-две недели до эффективной дозы. Для лучшей переносимости больших доз иногда на начальном этапе рекомендуется разделение на 3–4 приема. И естественно, при необходимости больших доз следует в особенности использовать пролонгированные формы препарата.

В ряде случаев отказ от препарата мотивируется неприемлемыми побочными эффектами, что, в первую очередь, обусловлено началом приема сразу с больших доз и вызывает основные симптомы со стороны центральной нервной системы и периферические аллергические эффекты. Кроме того, предупреждение пациента о том, что в начальном периоде могут наблюдаться небольшие побочные эффекты в виде сонливости, головокру-

Таблица 1. Эффективность лечения Финлепсином ретард больных с разными видами эпилептических припадков (n = 60)

Громов С.А., 2000

Приступы	Всего приступов	Суточная доза, мг	Политерапия	Монотерапия	Терапевтический эффект		
					+++	++	+
Парциальные простые и сложные	42	400–600	20	22	34 (83,3)	8 (16,7)	-
Генерализованные тонико-клонические	28	600–1200	14	14	22 (78,6)	6 (21,4)	-
Абсансы сложные	30	600–1200	18	12	26 (90,0)	4 (10,0)	-
Абсансы простые	6	600–1200	4	2	2 (33,3)	4 (66,7)	-
Изолированные ауры	14	200–400	8	6	14 (100,0)	-	-

Примечание. Поскольку у некоторых пациентов приступы были полиморфными, их общее число превышает число больных.

Таблица 2. Эффективность Финлепсина ретард при лечении больных с разными формами эпилепсии

Форма эпилепсии	Число больных	Политерапия	Монотерапия	Суточная доза, мг	Терапевтический эффект		
					+++	++	+
Симптоматическая	40	12 (20,0%)	28 (46,6%)	200–1200	34 (80,5)	6 (19,5)	-
Криптогенная	18	12 (3,4%)	6 (10,0%)	600–1200	14 (77,7)	4 (22,3)	-
Идиопатическая	2	2 (3,4%)	-	600–1600	-	2 (100,0)	-
Всего	60	26 (43,4%)		34 (56,6%)	48 (80,0)	12 (20,0)	

жения, атаксии и диплопии, которые в дальнейшем должны пройти, во всех случаях позволяет избежать отказ от терапии по поводу непереносимости. Осложнения, возникающие в начале лечения, со временем ослабевают, а периферические эффекты, такие как зуд в области голеней и тыла стоп в первые две недели, полностью прекращаются с переходом на форму ретард.

Преимущество применения ретардных форм карбамазепина по снижению нежелательных реакций иллюстрируют и данные многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого параллельного исследования (R.H. Weisler, et al.; 2005). Показано, что при монотерапии карбамазепином в капсулах пролонгированного действия (ERC-CBZ) у 239 пациентов с маниакально-депрессивным синдромом, в начальной дозе 200 мг 2 раза в день, а затем при необходимости повы-

шенная до 1600 мг в день, улучшение наблюдалось на 7-й день терапии. Эффективность терапии оценивали по шкалам Young Mania Rating Scale (YMRS), Clinical Global Impressions scale (CGI) и Hamilton Rating Scale for Depression. Исследование проводили с 23 июля 2002 г. по 1 апреля 2003 г. Среди нежелательных побочных реакций были отмечены головокружение (39,3%), сонливость (30,3%), и тошнота (23,8%). У пациентов, получавших ERC-CBZ, наблюдалось повышение содержания общего холестерина, причем увеличивалось содержание и холестерина липопротеидов низкой плотности, и липопротеидов высокой плотности.

По данным О.В. Воробьевой (2001), обобщающим трехлетний клинический опыт применения ретардных форм Финлепсина у 34 больных парциальной эпилепсией, ранее использовавших стандартные формы этого препарата, полный кон-

Информация о препарате

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоэпилептический препарат. Полагают, что действие препарата связано с понижением способности нейронов поддерживать высокую частоту развития повторных потенциалов действия посредством инактивации натриевых каналов. Кроме того, по-видимому, имеет значение торможение высвобождения нейромедиаторов путем блокирования пресинаптических натриевых каналов и развития потенциалов действия, что в свою очередь снижает синаптическую передачу. Оказывает умеренное аниманиакальное, антипсихотическое и нормотимическое действие, а также анальгезирующее действие при нейрогенных болях.

ПОКАЗАНИЯ

Эпилепсия: парциальные припадки со сложной симптоматикой (психомоторные припадки, парциальные припадки с элементарной симптоматикой (фокальные припадки); большие припадки, в основном фокального генеза (большие припадки во время сна, диффузные большие припадки); смешанные формы эпилепсии; предупреждение развития судорожных припадков при синдроме алкогольной абстиненции (применяют в условиях стационара); невралгия тройничного нерва; глоссофарингеальная невралгия; болевой синдром при диабетической невропатии; эпилептиформные судороги при рассеянном склерозе, спазмы мышц лица при невралгии тройничного нерва, тонические судороги, пароксизмальная дизартрия и атаксия, пароксизмальные парестезии и приступы боли; психозы (в основном при маниакально-депрессивных состояниях, ипохондрических депрессиях); вторичная профилактика аффективных и шизоаффективных психозов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально с учетом показаний и состояния пациента.

При эпилепсии взрослым назначают в начальной суточной дозе 200–400 мг; затем дозу постепенно повышают до поддерживающей дозы, равной 0,8–1,2 г/сут. Детям препарат назначают в дозе 10–20 мг/кг/сут.

Рекомендуется следующая схема дозирования (см. таблицу)

Лечение эпилепсии проводится годами. Снизить дозу препарата или отменить его можно только после двух-трехлетнего отсутствия припадков. Лечение прекращают постепенным понижением дозы препарата в течение одного-двух лет.

Для предупреждения развития судорожных припадков при синдроме алкогольной абстиненции в условиях стационара препарат назначают в средней суточной дозе 200 мг утром и 400 мг вечером. В тяже-

ФИНЛЕПСИН (ПЛИВА Хрватска д.о.о.)

Карбамазепин

Таблетки пролонг. 200 мг; таблетки пролонг. 400 мг

лых случаях в первые дни лечения суточную дозу можно повысить до 1,2 г. Лечение прекращают постепенным снижением дозы в течение 7–10 дней. В ходе лечения необходимо регулярно контролировать уровень карбамазепина в плазме крови.

Возраст	Начальная доза	Поддерживающая доза
Взрослые	по 200–300 мг вечером	по 200–600 мг утром и по 400–600 мг вечером
Дети от 6 до 10 лет	по 200 мг вечером	по 200 мг утром и по 200–400 мг вечером
Дети от 11 до 15 лет	по 150–200 мг вечером	по 200–400 мг утром и по 400–600 мг вечером

При невралгии тройничного нерва и глоссофарингеальной невралгии препарат назначают в начальной дозе 200–400 мг/сут. Эту дозу повышают вплоть до полного исчезновения болей до 400–800 мг/сут, которые распределяют на один-два приема. После этого лечение можно продолжать поддерживающей дозой, составляющей 400 мг/сут и распределенной на два приема.

При болевом синдроме при диабетической невропатии средняя суточная доза составляет 200 мг утром и 400 мг вечером. В исключительных случаях можно назначать до 1,2 г/сут.

При эпилептиформных судорогах при рассеянном склерозе средняя суточная доза составляет 400–800 мг, распределенная на два приема. Для лечения и профилактики психозов препарат назначают в дозе 200–400 мг/сут. При необходимости эту дозу можно повышать до 800 мг/сут.

Пациентам с тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы, печени и почек, а также пациентам пожилого возраста препарат назначают в более низких дозах.

Таблетки ретард следует принимать во время или после еды, запивая достаточным количеством жидкости. Таблетки ретард можно принимать после предварительного растворения их в воде (в виде суспензии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Поражение костного мозга; АВ блокада; острая перемежающаяся порфирия; одновременный прием ингибиторов MAO; одновременный прием препаратов лития; повышенная чувствительность к трициклическим антидепрессантам; абсансы; повышенная чувствительность к карбамазепину и другим компонентам препарата.

Разделы: Побочное действие, Передозировка, Применение во время беременности и лактации, Лекарственное взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.



Полноценная жизнь



-  **Финлепсин® 200**
-  **Финлепсин® ретард 200, 400**
-  **Конвульсофин®**
-  **Катадолон™**
-  **Рудотель®**
-  **Радедорм® 5**

троль приступов был достигнут в половине случаев. В этом исследовании с целью оптимизации терапии было предпринято следующее:

- 1) переход на монотерапию карбамазепином;
- 2) при необходимости увеличение суточной дозы;
- 3) переход на ретардные формы препарата.

При увеличении дозы более 1400 мг у 6 пациентов возникли побочные эффекты, которые регрессировали у 5 пациентов при переходе на прием Финлепсина ретард. В результате оптимизации терапии у 18 (53%) пациентов был достигнут полный контроль припадков, у 11 (32%) на 50% и более снизилась их частота. Снижение частоты припадков при переходе на ретардную форму карбамазепина в большей степени касалось ночных (на 63%), чем дневных (на 34%) эпилептических приступов.

Сравнительный анализ терапевтической эффективности Финлепсина и его ретардной формы выявил определенные фармакологические преимущества Финлепсина ретард (табл.1, С.А. Громов, 2000).

Как видно из табл. 1, высокая эффективность препарата проявилась при лечении всех видов приступов, но особенно убедительно – при парциальных припадках, сложных абсансах и изолированных аурах. В отличие от Финлепсина его пролонгированная форма обеспечивала при повышении суточной дозы линейное увеличение концентрации препарата в крови. Сопоставление результатов лечения Финлепсином и его ретардной формой свидетельствует о существенных терапевтических преимуществах последней. Не зарегистрированы и побочные эффекты. Эффективность Финлепсина ретард была изучена также при лечении больных с разными формами эпилепсии.

Из табл. 2 следует, что лучшие результаты при использовании меньших доз получены у больных симптоматической, обычно височной, эпилепсией. Следует заметить, что применение у 43,4% больных политерапии обеспечивало сохранение высокой эффективности лечения при значительном снижении его стоимости.

Определение уровня Финлепсина ретард в сыворотке крови показало, что при суточной дозе 200 мг его концентрация в крови была ниже терапевтической, а при дозах 400–800 мг находилась в границах «терапевтического коридора» – 4,7 мг/л.

Заключение

Таким образом, карбамазепин (Финлепсин) относится к препаратам первого выбора при наиболее часто встречающихся типах парциальных и генерализованных припадков и подавляющего большинства эпилепсий у молодых и взрослых пациентов, особенно наиболее трудно курабельных симптоматических и криптогенных. В подавляющем боль-

шинстве случаев (70–85%) он эффективен в монотерапии, что соответствует «золотому стандарту» лечения эпилепсии, а при необходимости хорошо комбинируется с другим препаратом первого выбора – вальпроатом, показывая хорошие фармакодинамические свойства. Помимо подавления эпилептических припадков, карбамазепин (Финлепсин) характеризует положительный эффект в отношении психических эмоциональных и познавательных функций. Эти эффекты обусловлены тем, что карбамазепин подавляет межприступную эпилептическую активность нейронов мозга, которая является главным фактором психических и поведенческих расстройств при эпилепсии. Пролонгированная форма карбамазепина – Финлепсин ретард снижает число возможных осложнений терапии и вероятность непереносимости. Корреляция определенных ЭЭГ параметров с эффектами карбамазепина обеспечивает возможность эффективного контроля хода лечения этим препаратом. Важнейшей позитивной характеристикой пролонгированной формы Финлепсина является значительно меньшая вероятность и тяжесть развития неблагоприятных побочных эффектов, что обеспечивает максимальную приемлемость препарата для пациента и практически сводит к минимуму отказы от терапии.

Рекомендуемая литература

1. Вейн А.М., Воробьева О.В. Оптимизация тактики терапии симптоматических парциальных эпилепсий с использованием ретардной формы карбамазепина. // ЕРІ'2000 Восточноевропейская конференция "Эпилепсия и клиническая нейрофизиология" Крым Гурзуф. 2000. С.193-194.
2. Громов С.А., Хоршев С.К., Михайлов В.А. Оптимизация терапии эпилепсии финлепсином // Журнал неврологии и психиатрии 2000 № 9. С. 32-35.
3. Зенков Л.Р. Алгоритмы выбора препаратов в лечении фокальной эпилепсии // РМЖ, 2004. № 5.
4. Михеев С.М. Финлепсин: мифы и реальность // РМЖ. 2001. Т. 9. № 7-8.
5. Akiskal H.S., Fuller M.A., Hirschfeld R.M., et al. Reassessing carbamazepine in the treatment of bipolar disorder: clinical implications of new data // CNS Spectr. 2005; 10(6):suppl 1-11; discuss 12-3; quiz 14-5.
6. Hauptmann A. Luminal bei Epilepsie Munch // Med. Wochenschr., 1912, 59:1907-1909.
7. Heller A.J., Chesterman P., Elwes R.D.C. et al. Phenobarbitone, phenitoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomized comparative monotherapy trial. J. Neurology, Neurosurg., Psychiatry., 1995, V.58, P.44-50.
8. Ichiyama T., Matsufuji H., Suenaga N., et al. [Low-dose therapy with carbamazepine for convulsions associated with mild gastroenteritis] // No To Hattatsu. 2005; 37(6):493-7.
9. Nieto-Barrera M., Brozmanova M., Capovilla G., et al. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy // Epilepsy Res. 2001; 46(2):145-55.
10. Vorob'eva O.V. Optimizing the therapy of symptomatic partial epilepsy with sustained release carbamazepine // Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2001; 101(3):24-8.

Бланк бесплатной подписки на журнал «Трудный пациент»

Мед. учреждение _____

Адрес:
индекс _____ республика, край, область _____

город _____ улица _____ дом № _____

Ф.И.О.	Должность	Подразделение	Специальность	Телефон
1				
Домашний адрес				
2				
Домашний адрес				

Заполненные бланки высылайте по адресу:
119002, Москва, а/я 11, журнал «Трудный пациент»

