

Карбамазепин: классика не стареет

История широкого применения большинства лекарственных средств насчитывает не более 20-30 лет, так как на смену им приходят препараты новых поколений с более высокой эффективностью и безопасностью. Однако, как из любого правила, в этом случае есть исключения. Такие препараты, например, как метформин или ацетилсалициловая кислота, широко используются в течение многих десятилетий и до сих пор не утратили своих позиций. В этот список можно по праву включить и карбамазепин, который применяется в клинической практике уже 50 лет и по-прежнему остается одним из наиболее эффективных, безопасных и, что очень важно, доступных лекарственных средств в арсенале неврологов и психиатров.

Карбамазепин синтезирован W. Schindler (Швейцария) в 1960 г., а с 1962 г. его начали применять для лечения невралгии тройничного нерва (НТН). Со временем перечень показаний к назначению карбамазепина расширился. С 1965 г. его стали использовать в качестве антиконвульсанта, с 1971 г. — для лечения мании, рефрактерной к антипсихотикам (в Японии, где были недоступны препараты лития). Несмотря на то что за эти годы было создано немало новых анальгетиков, антиконвульсантов и нормотимиков, карбамазепин и сегодня продолжают широко применять при многих психических и неврологических заболеваниях, в частности при эпилепсии, НТН, болевой форме нейропатии, биполярном аффективном расстройстве (БАР) и др. Эффективность и безопасность карбамазепина продемонстрированы в большом количестве исследований, результаты некоторых из них будут представлены ниже.

Карбамазепин в лечении эпилепсии

Удельный вес карбамазепина среди значимых сегодня противосудорожных препаратов (ПЭП) составляет в разных странах от 15 до 50%. Благодаря оптимальному соотношению стоимость/эффективность карбамазепин наряду с вальпроатами остается золотым стандартом в лечении эпилепсии. В современных клинических руководствах он рекомендован как препарат первого выбора при любых парциальных припадках (простых, сложных и вторично генерализованных), на долю которых приходится до 82,5% всех случаев эпилепсии и эпилептических синдромов. Также он является одним из препаратов первой линии в лечении тонико-клонических припадков и детской эпилепсии с затылочными пароксизмами.

По эффективности и переносимости карбамазепин не только не уступает многим ПЭП как первой (фенобарбитал, фенитоин) и второй (вальпроат натрия) генерации, так и современным представителям этого класса, но и в ряде случаев превосходит их, что демонстрируют результаты

многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РКИ). Доказательная база эффективности карбамазепина при эпилепсии суммирована в обзорах Кокрановского сотрудничества (табл.).

Невралгия тройничного нерва

Низкая эффективность традиционных НПВП в купировании боли при НТН требует применения препаратов других групп. В руководстве European Federation of Neurological Societies (EFNS) по медикаментозному лечению нейропатической боли (2010) в качестве препаратов первой линии в лечении НТН рекомендованы только карбамазепин и окскарбазепин, при этом доказательная база эффективности карбамазепина признана более солидной (уровень доказательности А), чем у окскарбазепина (В).

Первое исследование по применению карбамазепина при НТН проведено в 1966 г. J.G. Graham. У 68% из 96 участников терапия была успешной, при этом у большинства из них эффективность препарата сохранялась до 2,5 года.

Выраженный анальгетический эффект карбамазепина продемонстрирован в четырех плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях (F.G. Campbell et al., 1966; J.M. Killian, G.H. Fromm, 1968; C.F. Nicol, 1969; B.W. Rockcliff, E.H. Davis, 1996). В обзоре G. Gronseth et al. (2008) отмечено, что согласно результатам этих исследований у 58-100% пациентов с НТН, которые принимали карбамазепин, наблюдалось полное или практически полное купирование боли по сравнению с 0-40% больных, принимавших плацебо. Количество пациентов, которых необходимо было пролечить для купирования боли у одного больного (number needed to treat, NNT), составило для карбамазепина при НТН 1,7-1,8. Это очень хороший показатель при данной патологии. Карбамазепин уменьшал частоту и интенсивность приступов боли и в равной степени был эффективен при спонтанных и триггер-ассоциированных пароксизмах.

Систематический обзор Н. McQuay et al. (1995), включивший три РКИ по изучению анальгетической эффективности антиконвульсантов при НТН, показал, что применение карбамазепина в течение 5-14 дней обеспечивает купирование у значительно большего количества пациентов по сравнению с плацебо (56 vs 18%; $p < 0,001$; NNT — 2,6).

В обзоре Кокрановского сотрудничества по изучению эффективности лечения хронической нейропатической боли (в том числе при НТН и нейропатии) по данным пяти РКИ с участием 298 пациентов было показано, что по эффективности карбамазепин в разных дозах достоверно превосходит плацебо (купирование боли у 70 vs 12% пациентов). Относительная польза препарата составила 6,1 (3,9-9,7), NNT — 1,7 (1,5-2,0), что свидетельствует о его очень высокой эффективности (P.J. Wiffen et al., 2005).

Биполярное аффективное расстройство

В настоящее время для лечения БАР широко применяются нормотимики (производные лития, антиконвульсанты), атипичные антипсихотики и антидепрессанты. Монотерапия нормотимики (стабилизаторами настроения) характеризуется наиболее низким уровнем суицидальных событий (мыслей, тенденций и парасуицидов) по сравнению с монотерапией антипсихотиками/антидепрессантами или комбинированной терапией. Для лечения мании у пациентов с БАР часто назначают препараты лития, однако не следует забывать о выраженных побочных эффектах и широком спектре противопоказаний к их применению. Альтернативой солям лития при наличии противопоказаний к ним и необходимости длительной терапии у пациентов с БАР являются антиконвульсанты, в частности карбамазепин.

В трехнедельном РКИ (R.H. Weisler et al., 2005) карбамазепин замедленного высвобождения продемонстрировал превосходство над плацебо в терапии мании и смешанных эпизодов у пациентов с БАР I типа, различия между группами были

достоверными с седьмого дня терапии до конца исследования. Показатель по шкале мании Янга к концу третьей недели снизился более чем на 50%.

Согласно результатам систематического обзора D. Ceron-Litvov et al. (2009) карбамазепин не уступает по эффективности препаратам лития у пациентов с БАР (в лечении острой мании и в качестве поддерживающей терапии), при этом при его применении меньшее количество больных выбывает из исследований.

Карбамазепин может быть эффективным у пациентов, у которых стартовая терапия препаратами лития, вальпроатами или атипичными антипсихотиками не позволила достичь контроля над заболеванием. Так, в post-hoc анализе R.S. Mallakh et al. (2008), в котором изучали эффективность карбамазепина замедленного высвобождения в лечении мании у пациентов с БАР, не отвечающих на терапию препаратами лития (n=540), оланзапином (n=538) и вальпроатами (n=577), было показано, что при переводе на прием карбамазепина замедленного высвобождения отмечается достоверное улучшение показателя по шкале мании Янга по сравнению как с исходным значением, так и с группой плацебо.

Согласно современным рекомендациям карбамазепин относится к препаратам первого выбора в терапии острых маниакальных/гипоманиакальных состояний и второго выбора в лечении депрессивных нарушений у больных с БАР (T.A. Ketter, 2009).

Лекарственные формы карбамазепина с замедленным высвобождением

Назначая карбамазепин, в большинстве случаев предпочтение следует отдавать лекарственным формам с замедленным высвобождением. Одним из препаратов, давно заслуживших популярность у врачей и пациентов, является Финлепсин ретард. Активное вещество постепенно и равномерно высвобождается из микрокапсул препарата, создавая постоянную концентрацию карбамазепина в крови, что дает возможность повысить эффективность терапии (за счет устранения проблемы провала концентрации карбамазепина в крови), а также сократить частоту приема до 1-2 раз в сутки и снизить риск развития побочных эффектов.

По данным О.В. Воробьевой (2001), перевод 34 пациентов с парциальной эпилепсией, которые до включения в исследование использовали стандартные формы карбамазепина, на Финлепсин ретард позволил достичь полного контроля приступов в 53% случаев, снизить частоту приступов в 2 раза и более в 32% случаев (в основном за счет снижения частоты ночных эпилептических приступов).

В трехмесячном РКИ R.S. El-Mallakh et al. (2009), в котором сравнивали профиль безопасности препаратов карбамазепина немедленного и замедленного высвобождения у пациентов с БАР, было показано, что при сопоставимой эффективности в группе карбамазепина замедленного высвобождения отмечалась достоверно более низкая частота нежелательных реакций со стороны автономной нервной системы ($2,0 \pm 0,7$ vs $5,0 \pm 1,1$ случая; $p = 0,02$) и желудочно-кишечного тракта ($0,6 \pm 0,3$ vs $1,6 \pm 0,4$; $p = 0,05$). Похожие результаты были получены и в исследованиях с участием пациентов с эпилепсией.

Финлепсин ретард удобен в применении, таблетки этого препарата можно растворять и делить, что облегчает его применение в педиатрической практике.

Перечисленные преимущества препарата Финлепсин ретард не только обеспечивают высокую эффективность терапии эпилепсии, НТН, БАР и ряда других заболеваний, но и повышают приверженность пациентов к лечению. Это крайне важно, так как лечение рассмотренных выше заболеваний должно быть продолжительным и от четкого выполнения рекомендаций врача зависит не только эффективность терапии в краткосрочной перспективе, но и в определенной степени прогноз заболевания.

Таблица. Эффективность карбамазепина по сравнению с другими ПЭП в лечении эпилепсии (по результатам обзоров Кокрановского сотрудничества)

Препарат сравнения	Авторы и дата обзора	Количество исследований	Количество пациентов	Результаты	
				Эффективность	Безопасность
Вальпроат натрия	A.G. Marson et al., 2000	5	1265, в том числе 830 с ПЭ и 395 с ГЭ	При ПЭ период времени до развития первого приступа более продолжительный при терапии карбамазепином. В общей когорте и в подгруппе пациентов с ГЭ достоверные различия не установлены	Частота выбывания из исследования в связи с развитием нежелательных реакций сопоставима
Фенобарбитал	C. Tudur Smith et al., 2003	4	684, в том числе 523 с ПЭ	В общей когорте эффективность препаратов сопоставима. У пациентов с ПЭ они практически не отличаются по частоте поддержания длительной ремиссии, однако на фоне фенобарбитала период времени до развития первого приступа более продолжительный. У пациентов с генерализованными тонико-клоническими приступами время до развития первого приступа больше при применении карбамазепина	Частота выбывания из исследования значительно ниже при использовании карбамазепина, что свидетельствует о его лучшей переносимости
Фенитоин	C. Tudur Smith et al., 2002	3	551, в том числе 431 с ПЭ	Препараты сопоставимы по эффективности по таким показателям, как время до развития первого приступа и вероятность поддержания ремиссии в течение 12 мес	Риск выбывания из исследования сопоставим
Оскарбазепин	M.W. Koch, S.K. Polman, 2009	3	723 с ПЭ	Достоверная разница между группами по времени до выбывания из исследования вследствие неудовлетворительного контроля заболевания не установлена	Достоверная разница между группами по времени до выбывания из исследования вследствие развития серьезных нежелательных реакций не установлена. У достоверно меньшего количества пациентов в группе карбамазепина развивались тошнота и/или рвота
Ламотриджин	C.L. Gamble et al., 2006	5	1384	Время до первого приступа и количество пациентов с отсутствием приступов в течение 6 мес были больше в группе карбамазепина, однако различия не достигли статистической достоверности	Время до отмены препарата из-за нежелательных реакций было больше в группе ламотриджина

Примечание: ПЭ — парциальная эпилепсия, ГЭ — генерализованная эпилепсия

Подготовил Вячеслав Килимчук

