

Карбамазепин в XXI веке.

Обзор доказательной базы и сфер применения в неврологии и психиатрии

Карбамазепин синтезировал W. Schindler (Швейцария) в 1960 г. как противоболевое средство. Первым показанием к его назначению была невралгия тройничного нерва (S. Bloom, 1962). Вскоре обнаружили, что карбамазепин проявляет свойства антиконвульсанта и тимолептика. С 1965 г. его начали использовать для лечения эпилепсии, а в 1971 г. впервые применили при мании, рефрактерной к антипсихотикам. В последующие годы спектр показаний продолжал расширяться, и сегодня, несмотря на прогресс в нейропсихофармакологии, карбамазепин по-прежнему широко применяется в лечении эпилепсии, тригеминальной невралгии, других болевых форм нейропатии, биполярного аффективного расстройства, синдрома отмены алкоголя.

Структурная формула карбамазепина — 5-карбамил-5-Н-дибензазепин — близка к трициклическим антидепрессантам. Препарат в стандартной таблетированной форме максимально, но медленно и неравномерно всасывается в кишечнике; предельный уровень в плазме крови достигается через 4-8 ч. Карбамазепин соединяется с белками плазмы (около 75%) и почти полностью метаболизируется в печени. Период его полувыведения составляет 20-40 ч, а при повторных приемах и в комбинированной терапии с другими противосудорожными препаратами может уменьшаться до 8-12 ч. Концентрацию карбамазепина в плазме крови повышают дилтиазем, верапамил, никотинамид, эритромицин, а снижают вальпроаты, галоперидол и фенобарбитал (А.В. Степанченко, 2005). В процессе метаболизма карбамазепина образуется карбамазепин-эпоксид, который, как и исходная молекула, обладает противосудорожными свойствами и обеспечивает даже при приеме обычных лекарственных форм карбамазепина существенное пролонгирование противоэпилептического действия (Л.Р. Зенков, 2000).

Механизм действия карбамазепина основан на инактивации потенциалзависимых натриевых каналов на мембранах аксонов. Кроме того, карбамазепин снижает проводимость Ca^{2+} -каналов, влияет на синаптическую передачу, частично блокируя действие аспартата и глутамата, тормозит захват катехоламинов в высоких концентрациях, усиливает ГАМК-эргическое торможение (J.M. Rho, R. Shankar, 1999). Сочетание перечисленных нейрофармакодинамических эффектов обуславливает не только эффективное подавление эпилептических припадков, но и хорошее тимолептическое действие, устранение сопутствующих поведенческих и психических расстройств.

В данном обзоре сделана попытка систематизировать данные об эффективности и безопасности карбамазепина при его назначении по основным показаниям.

Эпилепсия

Несмотря на более чем полувековую историю применения при эпилепсии и появление новых генераций противоэпилептических препаратов (ПЭП), карбамазепин остается одним из самых назначаемых средств для лечения данного заболевания. Благодаря оптимальному соотношению стоимости/эффективность карбамазепин наряду с вальпроатами признан большинством экспертных организаций базовым препаратом для лечения эпилепсии. Эксперты Международной противоэпилептической лиги (ILAE) на основании анализа доказательной базы рекомендуют

применять карбамазепин (T. Glauser et al., 2006):

- как препарат первого выбора при впервые выявленной или нелеченой парциальной эпилепсии у взрослых (уровень доказательств А);

- для начальной терапии парциальной эпилепсии у детей (С);

- в качестве начальной монотерапии при тонико-клонических припадках с генерализованным началом у взрослых (С);

- как начальную монотерапию при тонико-клонических припадках с генерализованным началом у детей (С).

Практически во всех исследованиях новых молекул, дозирок и схем терапии эпилепсии карбамазепин применялся как препарат сравнения. Накоплена обширная доказательная база, позволяющая сравнивать эффективность и переносимость карбамазепина с традиционными ПЭП и препаратами новых поколений при разнообразных формах эпилепсии и эпилептических синдромах у пациентов всех возрастов.

Результаты систематического обзора, выполненного в рамках Кокрановского сотрудничества (5 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 1265 пациентов), продемонстрировали, что карбамазепин не уступает по эффективности вальпроевой кислоте. Метаанализ результатов лечения больных с парциальной эпилепсией (830 человек) показал, что на фоне приема карбамазепина по сравнению с вальпроатом натрия достоверно выше вероятность достижения продолжительной ремиссии (12 мес) и ниже риск развития первого приступа. В подгруппах пациентов с эпилепсией с генерализованными тонико-клоническими приступами (395 человек) достоверные различия между карбамазепином и вальпроатом натрия не получены. Частота выбывания из исследования в связи с развитием нежелательных реакций оказалась сопоставима при применении обоих препаратов (A.G. Marson et al., 2007).

Сравнение карбамазепина с ПЭП первого поколения фенобарбиталом и фенитоином, которые по-прежнему применяются в клинической практике, проводилось в рамках обзоров Кокрановского сотрудничества (C. Tudur Smith et al., 2002, 2005). Результаты метаанализа четырех РКИ (684 пациента) показали, что у пациентов с парциальной эпилепсией карбамазепин и фенобарбитал одинаково хорошо поддерживали длительную ремиссию, а у пациентов с генерализованными тонико-клоническими приступами более длительную ремиссию обеспечивал карбамазепин. При этом частота выбывания из исследования оказалась значительно ниже при использовании

карбамазепина за счет его лучшей переносимости.

В трех РКИ с участием 551 пациента (431 с парциальной эпилепсией) карбамазепин и фенитоин были сопоставимы по эффективности (время до развития первого приступа и вероятность поддержания ремиссии в течение 12 мес) и профилю безопасности (риск выбывания из исследования).

При сравнении карбамазепина с ламотриджином (5 РКИ, 1384 пациента, в том числе 1108 с парциальной эпилепсией) в группах карбамазепина у достоверно большего количества больных с парциальной эпилепсией сохранялась ремиссия через 6 мес терапии по сравнению с ламотриджином (48 против 41%). Также отмечена тенденция к увеличению периода до развития первого приступа у пациентов с парциальной эпилепсией на фоне приема карбамазепина, хотя разница между препаратами не достигла статистической достоверности (C.L. Gamble et al., 2007).

В одном РКИ с участием 593 пожилых пациентов с эпилепсией (43% больных со сложными парциальными приступами) сравнивали карбамазепин с ламотриджином и габапентином. Эффективность препаратов была сопоставимой: количество пациентов без приступов в течение 3 мес наблюдения составило 64, 63 и 62% соответственно ($p=0,09$) (A.J. Rowan et al., 2005).

В исследовании M.D. Privitera et al. (2003) с участием 621 пациента (39% с генерализованными приступами, 63% с парциальной эпилепсией) карбамазепин сравнивали с новым ПЭП топираматом. Статистически достоверной разницы между препаратами в отношении таких показателей, как время до выбывания из исследования по любой причине, время до развития первого приступа и частота сохранения ремиссии в течение 6 мес наблюдения, не установили. На фоне приема топирамата значительно чаще по сравнению с карбамазепином отмечались парестезии (25-33% против 4%), частота других нежелательных реакций была сопоставимой.

В 2009 г. был опубликован обзор Кокрановского сотрудничества, посвященный сравнению карбамазепина с его более современным производным — окскарбазепином, который разрабатывался с целью улучшения переносимости препарата.

В анализ вошли результаты трех РКИ с участием 723 больных парциальной эпилепсией. Достоверных различий между препаратами в отношении времени до выбывания из исследования вследствие развития серьезных нежелательных реакций или неудовлетворительного контроля припадков не выявили. Авторы сделали вывод о сравнимой

эффективности и переносимости обоих препаратов (M.W. Koch, S.K. Polman, 2009).

Таким образом, результаты многочисленных контролируемых исследований подтверждают, что по эффективности и переносимости карбамазепин не только не уступает ПЭП как первой (барбитураты, фенитоин), так и последующих генераций (вальпроат натрия, габапентин, топирамат), но и в ряде случаев превосходит их.

Тем не менее нерациональное применение может скомпрометировать в глазах пациентов и специалистов даже самый эффективный препарат. При некоторых формах эпилепсии применение карбамазепина нецелесообразно из-за риска аггравации (усиления) приступов. Согласно рекомендациям одной из наиболее авторитетных групп международных экспертов карбамазепин эффективен в лечении фокальных симптоматических эпилепсий с простыми, комплексными и вторично-генерализованными тонико-клоническими припадками, однако может утяжелять течение эпилепсии с абсансами, миоклоническими, атоническими припадками, а также детской эпилепсии с центро-темпоральными спайками (Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 2008). Карбамазепин противопоказан при выявлении на ЭЭГ билатерально-синхронных разрядов. Это лишний раз подтверждает правильность утверждения о том, что выбор ПЭП должен осуществляться с учетом формы эпилепсии и картины ЭЭГ, а не только типа припадков. По данным Л.Р. Зенкова (2010-2011), ухудшение клинической картины после назначения карбамазепина наблюдалось у 67% пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией, в 100% случаев при первично генерализованной эпилепсии с атоническими припадками и у 25% больных с генерализованными тонико-клоническими припадками.

Однако в некоторых клинических ситуациях карбамазепин является препаратом первой линии при лечении эпилепсии. В отличие от других представителей класса ПЭП, повышающих риск пороков развития плода, карбамазепин характеризуется относительно низким тератогенным потенциалом, поэтому может применяться на фоне беременности.

Второй областью преимущественного применения карбамазепина является лечение больных с резистентными к фармакотерапии припадками, которым назначена кетогенная диета. Поскольку ряд ПЭП из-за значительных негативных метаболических эффектов несовместим с кетогенной диетой, препаратом выбора в таких случаях является карбамазепин (Л.Р. Зенков, 2000).

Кроме того, карбамазепин обладает свойствами тимолептика (регулятора настроения), что важно для пациентов с коморбидными эпилепсии депрессией, галлюцинаторными или поведенческими расстройствами.

Еще одна возможная причина неэффективности лечения карбамазепином заключается в несоблюдении рекомендуемых доз препарата. Карбамазепин можно назначать взрослым из расчета до 20 мг/кг, а детям — до 30 мг/кг. Безопасная суточная доза для взрослых может достигать 2000 мг. При отсутствии эффекта от терапии карбамазепином прежде всего следует исключить вопрос несоблюдения больным режима приема препарата, обратить внимание на побочные эффекты, из-за которых

пациенты могут самостоятельно прекращать лечение. Не стоит назначать дополнительный или альтернативный ПЭП до того, как будет достигнут верхний предел суточной дозы карбамазепина. У взрослых пациентов лечение карбамазепином целесообразно начинать со 100 мг на ночь, постепенно увеличивая дозировку на 200 мг каждые 1-2 недели до достижения эффективной дозы. Для лучшей переносимости больших доз на начальном этапе рекомендуется разделить суточную дозу на 3-4 приема. Применение лекарственных форм карбамазепина с пролонгированным высвобождением снижает вероятность развития побочных эффектов, непереносимости и отмены препарата (Л.Р. Зенков, 2000).

Биполярное расстройство

Начиная с 1990-х годов карбамазепин широко используется как альтернатива препаратам лития в лечении биполярного расстройства (БР). Согласно результатам метаанализа, проведенного Ceron-Litvos et al. (2009), карбамазепин по эффективности лечения острой мании и в качестве поддерживающей терапии не уступает солям лития и при этом намного лучше переносится. В соответствии с современными рекомендациями по выбору нормотимиков для терапии гипомании/мании и депрессии при БР карбамазепин является препаратом выбора при острых маниакальных, гипоманиакальных и смешанных эпизодах, в том числе протекающих с быстрой цикличностью, обусловленных БР на фоне органического поражения головного мозга, в сочетании с эпилепсией, злоупотреблением алкоголем и психоактивными веществами, а также препаратом второй линии при наличии симптомов депрессии (Т.А. Ketter, 2009).

Невралгия тройничного нерва и другие болевые нейропатии

Согласно руководству Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) по медикаментозному лечению нейропатической боли (2010) и рекомендациям Американской академии семейной медицины (AAFP, 2008) карбамазепин является средством первой линии для консервативного лечения невралгии тройничного нерва (НТН). Анальгетическое действие карбамазепина при этой форме нейропатического болевого синдрома обусловлено эффектом блокады натриевых каналов на мембранах аксонов первичных ноцицептивных нейронов. Выраженный анальгетический эффект карбамазепина у пациентов с НТН продемонстрирован как минимум в четырех РКИ (F.G. Campbell et al., 1966; J.M. Killian, G.H. Fromm, 1968; S.F. Nicol, 1969; B.W. Rockcliff, E.H. Davis, 1996). Согласно результатам этих исследований для достижения улучшения состояния у одного больного препарат необходимо назначить 2,5 пациентам, а минимальный побочный эффект возникает при назначении 3,7 больных. Карбамазепин уменьшал как частоту, так и интенсивность приступов боли и в равной степени был эффективен при спонтанных и триггерассоциированных пароксизмах.

Метаанализ трех РКИ по изучению анальгетической эффективности антиконвульсантов при НТН (Н. McQuay et al., 1995), а также систематический обзор Кокрановского сотрудничества (P.J. Wiffen et al., 2005) подтвердили высокую эффективность карбамазепина. Доза карбамазепина, рекомендуемая для лечения НТН, варьирует от

100 до 2400 мг/сут, но у большинства пациентов препарат эффективен в дозе 200-800 мг/сут в два или три приема. Карбамазепин можно применять и в качестве диагностического средства. Быстрый ответ на лечение карбамазепином подтверждает диагноз классической НТН, а отсутствие эффекта указывает на симптоматическую невралгию или альтернативный диагноз (M.R. Krafft, 2008).

В 2011 г. Wiffen et al. обновили Кокрановский обзор по применению карбамазепина в лечении острой и хронической боли. Были рассмотрены все доступные до июля 2010 года публикации о результатах РКИ, в которых изучалась эффективность и безопасность карбамазепина в лечении острой и хронической боли, в том числе онкологической. Подробно проанализировав доступные данные, авторы заключили, что карбамазепин эффективен при хронической нейропатической боли.

Синдром отмены алкоголя

Карбамазепин широко применяется для лечения алкогольного абстинентного синдрома и обладает рядом преимуществ по сравнению с препаратами бензодиазепинового ряда, которые традиционно являются средствами выбора при данном состоянии. Известно, что бензодиазепины могут вызывать нежелательные лекарственные реакции, например угнетать дыхание и вызывать привыкание, что не характерно для карбамазепина. Еще в исследованиях 1980-х годов было показано, что карбамазепин обладает большей эффективностью по сравнению с небензодиазепиновыми седативными препаратами и гипнотиками в лечении пациентов с синдромом отмены алкоголя (Ritola et al., 1981; Flygenring et al., 1984). В двух двойных слепых исследованиях карбамазепин не уступал по эффективности купирования синдрома отмены оксазепаму (R. Malcolm et al., 1989; S. Stupplesk et al., 1992). Публиковались данные о том, что карбамазепин уменьшает количество потребляемого алкоголя у лиц с алкогольной и кокаиновой зависимостью в постабстинентном периоде (H.R. Kranzler et al., 1995; T.I. Mueller et al., 1997).

Malcolm et al. в 2002 г. опубликовали результаты двойного слепого рандомизированного исследования, в которое включили 136 пациентов с алкогольной зависимостью и синдромом отмены алкоголя. Авторы сравнили два режима терапии абстинентного синдрома. Первая группа пациентов получала лоразепам в дозе 6-8 мг в течение 5 дней со снижением дозы до 2 мг. Во второй группе больные получали карбамазепин в дозе 600-800 мг со снижением до 200 мг. Симптомы синдрома отмены оценивали при помощи шкалы CIWA-Ag (J.T. Sullivan et al., 1989). При этом пациенты записывали, когда и сколько они выпивали до, во время и через 7 дней после завершения лечения. Кроме того, после курса терапии 89 пациентов оценивали на предмет количества ежедневного потребляемого алкоголя.

Во время курсового лечения оба препарата продемонстрировали сопоставимую эффективность. Однако со временем симптомы отмены чаще развивались у лиц, принимавших лоразепам, то есть эффект карбамазепина оказался более длительным. Кроме того, после завершения курса лечения карбамазепином пациенты потребляли меньше алкоголя, чем те, которые принимали лоразепам: в среднем 1 и 3 порции

алкоголя в день соответственно. Карбамазепин оказался более эффективным у пациентов, которые в прошлом многократно и безуспешно проходили детоксикацию: эти лица употребляли в среднем 1 порцию спиртного по сравнению с 5 порциями в группе лоразепама. Частота побочных эффектов у участников обеих групп была сопоставимой, но пациенты, принимавшие лоразепам, намного чаще отмечали головокружение и дискоординацию (22,7% по сравнению с 6,9% в группе карбамазепина). Исследователи сделали вывод, что карбамазепин является эффективной альтернативой бензодиазепинам для амбулаторного лечения пациентов с алкогольным абстинентным синдромом.

Ретардные формы карбамазепина

О высокой востребованности карбамазепина в клинической практике красноречиво свидетельствует количество фармацевтических компаний, производящих этот препарат.

На отечественном рынке карбамазепин в лекарственной форме с пролонгированным высвобождением действующего вещества представлен австрийской компанией Gerot Lannach. Карбалекс Ретард 300 мг и Карбалекс Ретард 600 мг содержат в одной таблетке по 300 и 600 мг карбамазепина соответственно. Среди преимуществ препарата следует отметить удобство дозирования и приема, предсказуемую фармакодинамику, которая не зависит от приема пищи. Таблетка состоит из множества микрогранул, покрытых оболочкой, поэтому ее можно растворить в стакане воды или сока без потери эффекта замедленного

высвобождения. Таблетки Карбалекс Ретард можно делить на части без нарушения точности дозирования. Таблетка Карбалекс Ретард 300 мг с двумя раздельными линиями делится на 4 части, что позволяет точно подобрать дозу с интервалом 75 мг, а таблетка Карбалекс Ретард 600 мг делится пополам. Таким образом, препарат Карбалекс Ретард дает возможность применять ретардную форму карбамазепина с самого начала лечения, на этапе титрации дозы. Немаловажным преимуществом является сопоставимость суточных профилей концентрации карбамазепина в плазме крови при приеме препарата Карбалекс Ретард 300 мг 2 раза в сутки (утром и вечером) и Карбалекс Ретард 600 мг 1 раз в сутки (вечером). Как при одно-, так и при двукратном приеме обеспечивается стабильная концентрация действующего вещества (B. Mamoli, 1988).

В открытом рандомизированном перекрестном исследовании (J. Majkovski, W. Reamer, 1996) препарат Карбалекс Ретард 300 мг и оригинальный ретардный препарат карбамазепина Тегретол Ретард 400 мг обеспечивали сопоставимую максимальную концентрацию карбамазепина в плазме крови (C_{max}) после однократного приема, что свидетельствует в пользу биоэквивалентности указанных препаратов.

Кроме того, препарат Карбалекс является примером генерика с оптимальным соотношением качества и цены, что повышает доступность адекватной терапии для многих пациентов.

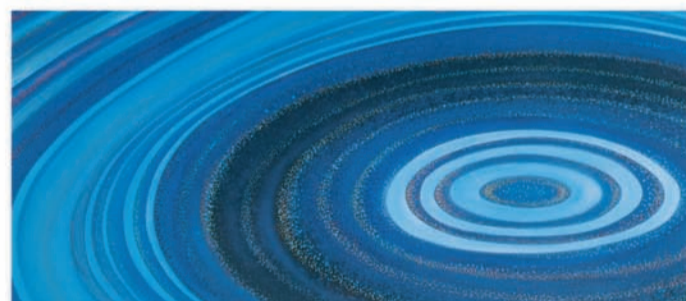
Подготовил **Дмитрий Молчанов**



Карбалекс Ретард

(карбамазепин)

НЕЗАМІННИЙ В СУЧАСНІЙ ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНІЙ ТЕРАПІЇ



Сучасна форма карбамазепіну

- Можливість поділу без втрати точності дозування
- Можливість розчинення без втрати ефекту сповільненого звільнення
- Найдоступніша ціна серед препаратів європейського виробництва



GEROT LANNACHER
АВСТРІЯ

Представництво в Україні: 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29.
Тел: 8 (044) 494-47-64, 494-47-65