

КАРБАМАЗЕПИН В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ

Зенков Л.Р.

ММА имени И.М. Сеченова

Одним из основных противоэпилептических средств в современном лечении эпилепсии является карбамазепин - производное иминостильбена с карбамильной группой в 6-м положении, которая в основном определяет его противосудорожный эффект. Его структурная формула - 5-карбамил-5-Н-дибензазепин - близка к трициклическим антидепрессантам.

Механизмы действия карбамазепина

Карбамазепин в процессе метаболизма продуцирует карбамазепин-эпоксид, обладающий теми же свойствами, что и исходный продукт, и обеспечивает даже при применении обычных форм существенное пролонгирование противоэпилептического действия. В экспериментах препарат эффективно подавляет судороги на максимальный электрошок, на уровне одиночных нейронов он подавляет высокочастотную разрядную активность, усиливает инактивацию зависимых от напряжения Na⁺-каналов и задерживает восстановление их активности. Кроме того, карбамазепин снижает проводимость Ca²⁺-каналов, влияет на синаптическую передачу, частично блокируя действие аспартата и глутамата, тормозит захват катехоламинов в высоких концентрациях, усиливает ГАМК-эргическое торможение [1]. Очевидно, такое многообразие нейрофармакодинамических эффектов обуславливает комплексное позитивное действие карбамазепина, обеспечивающее не только эффективное подавление эпилептических припадков, но и хороший тимолептический эффект, устранение поведенческих и психических расстройств, сопутствующих эпилепсии [2]. Основные характеристики препарата приведены в таблице 1.

В России, по меньшей мере с 70-х годов, основной формой карбамазепина в лечении эпилепсии являлся и является Карбамазепин, с 90-х годов все более заменяемый его пролонгированной формой Карбамазепин ретард. Обусловлено это тем, что препарат высоко эффективен в лечении как парциальных, так и генерализованных форм, особенно криптогенных и симптоматических, нередко резистентных к другим препаратам [4,5]. Ниже приводится обобщенная оценка основных аспектов применения карбамазепина, по данным собственного опыта и литературы.

Показания к применению

С самого начала его применения карбамазепин зарекомендовал себя как препарат первого выбора при простых и комплексных припадках без генерализации и с генерализацией. По данным большинства исследователей, при криптогенных и симптоматических формах, связанных с локализацией эпилепсий, составляющих около 50% всех случаев эпилепсии, карбамазепин в монотерапии эффективен в 75-85% случаев, причем приблизительно у половины достигается полное прекращение припадков [2-5]. Не уступая в эффективности фенитоину, фенобарбиталу и вальпроату, карбамазепин дает достоверно меньше побочных эффектов, в связи с чем обеспечивается лучшее качество жизни, переносимость и реже возникает потребность в смене препарата [2, 5]. По нашему опыту, карбамазепин эффективен в отношении симптоматической и криптогенной затылочной доли эпилепсии, и при припадках по типу психомоторных автоматизмов. Переход на

монотерапию пролонгированной формой карбамазепина позволяет предотвратить у больных возникновение опасного психотического постприпадочного поведения, наблюдавшегося в предшествующий период лечения фенобарбиталом, бензоналом, гексамидином, особенно в политерапии.

Равно эффективным карбамазепин оказывается и при первично генерализованных тонико-клонических припадках с потерей сознания (*grand mal*) [5]. По нашим данным, неуспешность лечения карбамазепином больших тонико-клонических припадков в большинстве случаев объясняется использованием политерапии и, главным образом, его недостаточной дозировкой [6]. С сожалением следует отметить, что в 70% случаев обращений по поводу неэффективного лечения эпилепсии карбамазепином неэффективность объяснялась заведомо недостаточными дозами препарата, не достигавшими нижней рекомендуемой дозы на килограмм веса (см. табл.1). Как правило, эти же больные получали одновременно достаточно большие дозы фенобарбитала, который, вызывая индукцию ферментов печени, приводил к дополнительному снижению уровня карбамазепина в плазме ниже терапевтического. В 80% указанных случаев переход на монотерапию карбамазепином и доведение дозы до терапевтической, исходя из рекомендуемой на кг веса тела, позволил добиться значительного улучшения с ремиссией в год и более у 60%.

Подавляющее большинство случаев, в которых приходилось отказываться от карбамазепина в пользу препарата другой фармакологической группы, было связано с изначальным заведомо неправильным выбором препарата. Как указывается рядом авторов, а также в аннотациях к препаратам карбамазепина, его нецелесообразно применять при миоклонических и атонических формах припадков и при абсансах [2, 7]. Впрочем, эта особенность карбамазепина не отличает его кардинально от большинства применяемых в настоящее время противоэпилептических препаратов, которые в определенном проценте случаев дают ухудшение, но подчеркивает необходимость тщательного соблюдения правила выбора препаратов в соответствии с формой эпилепсии. Помимо указанных типов припадков, карбамазепин следует с осторожностью применять при детской доброкачественной эпилепсии с центротемпоральными спайками и эпилепсии с постоянными комплексами спайк-волна в медленно-волновом сне [2]. С другой стороны, при детской эпилепсии с затылочными пароксизмами с поздним началом карбамазепин является препаратом первого выбора и дает в большинстве случаев превосходный результат. Хотя карбамазепин не рекомендуют применять при инфантильных спазмах, по нашим данным, его назначение показано младенцам на втором году жизни, у которых помимо инфантильных спазмов, отмечаются припадки с парциальным компонентом [8].

Следует сказать, что практически все случаи, при которых карбамазепин не показан, относятся к младенческим и детским идиопатическим и криптогенным формам эпилепсии. В отличие от этого, практически все симптоматические и криптогенные, а также идиопатическая эпилепсии с большими тонико-клоническими припадками пробуждения у пациентов старше 15 лет успешно лечатся карбамазепином [9].

Как уже указывалось выше, карбамазепин, помимо подавления припадков, оказывает положительный эффект в отношении настроения, нормализации процессов мышления и коммуникации, социального функционирования. Выраженный психотропный эффект карбамазепина делает особенно показанным переход на лечение карбамазепином, особенно в пролонгированной форме, у пациентов с депрессией, галлюцинаторными и поведенческими расстройствами [7, 9]. Препарат эффективен также в качестве симптоматического лечения пациентов с пароксизмальными поведенческими

нарушениями неэпилептической природы, в частности, детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности, которые нередко попадают на прием к эпилептологу с входным диагнозом “эписиндром”, но по снятии эпилептического диагноза по своему состоянию требуют определенной помощи. В этих случаях назначение небольших доз (обычно 300-400 мг/сутки) на период 2-6 мес оказывает хороший эффект в отношении поведения и школьной адаптации.

Режим дозирования

Как уже указывалось, в большинстве случаев неэффективность лечения обусловлена несоблюдением рекомендуемых доз препарата. Карбамазепин можно назначать взрослым из расчета до 20 мг/кг и детям 30 мг/кг. При внимательном наблюдении за пациентом и под контролем лабораторных данных (в основном гемо- и гепатологических) суточная доза для взрослых может достигать 2000 мг без значительных побочных эффектов. Поэтому при лечении карбамазепином не следует преждевременно ставить вопрос о назначении дополнительного противосудорожного препарата или замены его до тех пор, пока не достигнута верхняя допустимая суточная доза. Если лечебный эффект не достигается, следует измерить уровень карбамазепина в плазме крови и скорректировать его в случае недостатка. Низкий уровень препарата в плазме может быть обусловлен неаккуратностью выполнения больным рекомендаций врача или же избыточной самоиндукцией ферментов печени под влиянием препарата и его разрушения. Побочные эффекты обычно не наблюдаются при уровне в плазме до 12-14 мг/л, поэтому под контролем уровня и клинической картины можно эффективно скорректировать дозу, поднимая ее в отдельных случаях до достаточно высоких значений [10]. Наш опыт, однако, показывает, что почти во всех случаях можно обойтись без измерений уровня препарата в плазме. Дело в том, что рецидивы припадков приурочены к 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 соответственно пик концентрации, с которым и связаны неприятные дозозависимые побочные эффекты в виде сонливости, головной боли, двоения, тремора и др. Этим эффектам можно избежать при переходе на форму Карбамазепин ретард. Поступая в кровь более замедленно, 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 [3, 4]. 12-часовое мониторирование показывает удержание уровня карбамазепина при лечении Карбамазепином ретард в хорошем интервале 9-12 мг/л. Эта же особенность пролонгированной формы препарата позволяет принимать его в двух дозах: утренней и вечерней, что значительно улучшает самочувствие пациента, уменьшая его зависимость от заботы о приеме препарата в период дневной активности. Особенно удобна для двухразового приема форма Карбамазепин ретард, содержащая 400 мг карбамазепина в таблетке. Использование этой формы выгодно и с экономической точки зрения, поскольку единица веса препарата в форме 400, по проведенной нами оценке, для разных аптек в среднем в полтора раза дешевле, чем в форме 200. С длительным удержанием терапевтической концентрации, очевидно, связана и высокая эффективность Карбамазепина ретард в подавлении ночных припадков, возникновение которых в большой степени обусловлено длительностью интервала между приемами [4]. Лечение карбамазепином (как и всяким противоэпилептическим препаратом) рекомендуется начинать постепенно, у взрослых со 100 мг на ночь с наращиванием шагами по 200 мг в 1-2 недели до эффективной дозы. Для лучшей

переносимости больших доз иногда на начальном этапе рекомендуется деление на 3-4 приема. И, естественно, при необходимости больших доз следует в особенности использовать пролонгированные формы препарата, которые могут даваться в два приема: утром и вечером.

Есть еще две области, где Карбамазепин оказывается препаратом первого выбора при лечении эпилепсии. Первая касается ведения беременности у больной эпилепсией. Поскольку тератогенность препаратов в порядке убывания располагается следующим образом: 1) фенитоин, 2) вальпроат, 3) фенобарбитал, 4) карбамазепин, следует переводить больных в период беременности на пролонгированную форму карбамазепина [7, 12]. Второй областью применения Карбамазепина является лечение больных с резистентными к фармакотерапии припадками. В настоящее время в качестве дополнительного метода весьма успешно используется кетогенная диета. Поскольку ряд противоэпилептических препаратов в связи с очень значительными метаболическими изменениями при этом лечении несовместимы с кетогенной диетой, препаратом первого выбора при таком лечении оказывается карбамазепин [13].

Побочное действие и лекарственное взаимодействие

В ряде случаев отказ от препарата мотивируется неприемлемыми побочными эффектами. По нашим данным, это в первую очередь обусловлено началом приема сразу с больших доз, что 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 снижения бодрствования, сонливости, которые в дальнейшем должны пройти, во всех случаях позволило избежать отказа от терапии по поводу непереносимости. Из периферических эффектов отмечался в одном случае зуд в области голеней и тыла стоп в первые две недели, который полностью прекратился с переходом на форму ретард.

Следует отметить, что вероятные побочные эффекты карбамазепина возможно предсказать по результатам исследования электроэнцефалографии (ЭЭГ) - появление медленной активности является предиктором возможного ухудшения течения заболевания [2]. Однако, по нашим данным, у детей замедление ЭЭГ на начальном этапе лечения не является признаком негативных побочных явлений и, очевидно, отражает тормозные свойства препарата, что коррелирует, как правило, с прекращением и снижением тяжести припадков в этот период. Дальнейшее наблюдение показывает, что это замедление по истечении 1-2 месяцев не только исчезает, но наблюдается в случае успеха терапии уменьшение мощности медленной диффузной активности, особенно в лобных отделах, наблюдавшейся до лечения, что коррелирует и с улучшением социального функционирования ребенка [11].

Касаясь вопроса лекарственного взаимодействия, следует с сожалением отметить, что наиболее распространенной в России практикой, во всяком случае до последнего времени, являлось комбинирование фенобарбитала с карбамазепином. Эта комбинация неблагоприятна потому, что, являясь индукторами ферментов печени, оба эти препарата снижают уровни концентрации в плазме друг друга, а суммация седативного эффекта, присущего в особенности фенобарбиталу (являющемуся также действующим метаболитом гексамидина), вызывает неблагоприятные фармакодинамические симптомы со стороны центральной нервной системы.

Напротив, наш опыт вынужденной дуотерапии, показывает, что комбинация карбамазепина с вальпроатом весьма благоприятна. Фармакодинамически они действуют на разные механизмы мембранного и синаптического возбуждения, потенцируя и реально дополняя тем самым терапевтические эффекты друг друга. Кроме того, вальпроат, подавляя ферменты печени, приводит тем самым к увеличению концентрации карбамазепина в плазме, позволяя применять меньшие дозы с большим эффектом [3].

Заключение

Таким образом, карбамазепин 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 труднокурабельных симптоматических и криптогенных. В подавляющем большинстве 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 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 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 карбамазепина 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.

Литература

1. Rho J.M., Shankar R. The pharmacological basis of antiepileptic drug action. *Epilepsia*, 1999, v.40, p.1471-1483.
2. Вольф К. Медикаментозное лечение эпилепсии. В кн.: Диагностика и лечение эпилепсий у детей. (Темин П.А., Никанорова М.Ю. ред.). “Можайск-Терра”, 1997, с. 581-531.
3. Зенков Л.Р. Фармакологическое лечение эпилепсии. *Русский медицинский журнал*. 2000, т.8, №10, с.411-417
4. Вейн А.М., Воробьева О.В. Оптимизация тактики терапии симптоматических парциальных эпилепсий с использованием ретардной формы карбамазепина. В кн.: EPI'2000 II Восточноевропейская конференция “Эпилепсия и клиническая нейрофизиология”, Крым, Гурзуф.2000. с.193-194.
5. 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., Psychiatr.*, 1995, V.58, P.44-50.
6. Зенков Л.Р. Лечение “некурабельных” эпилепсий. В кн.: EPI'2000 II Восточноевропейская конференция “Эпилепсия и клиническая нейрофизиология”, Крым, Гурзуф.2000. с.194-196.
7. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология. Медицинское информационное агентство. М.2000.

8. Зенков Л.Р., А.Г. Притыко, С.А. Айвазян, Д.А. Харламов. Синдром инфантильных спазмов: критерии диагностики, классификация, принципы терапии. Неврологический журнал, 2000, т.5, №3, стр.28-33.
9. Duncan J.S., Shorvon S.D., Fish S.R. Clinical Epilepsy. Churchill Livingstone. NY. 1995.
10. Зенков Л.Р.. Лекарственное взаимодействие при лечении эпилепсии (лекция). Неврологич. журн., 1999, 4 (2) 4-11.
11. Зенков Л.Р., Усачева Е.Л., Яхно Н.Н. Электрофизиологические и поведенческие корреляты нарушений школьной адаптации в исследовании условного негативного отклонения при эпилепсии. В кн.: V Международная конференция и школа "Современное состояние методов неинвазивной диагностики в медицине", 7-11 сентября 1998 г. М. 1998. с. 193-195.
12. Rebes Z., Wilczinski J., Miller S. et al. Certain aspects of neurological care over pregnant women with epilepsy. Epileptologia, 1994, V. 2, P. 103-108.
13. Зенков Л.Р. Кетогенная диета в лечении эпилепсии. Неврологический журнал, 2000, т.5, №, стр.59-61.