

СОВРЕМЕННЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ КАРБАМАЗЕПИНА ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ

С.И. Костюченко, кафедра психиатрии НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев

В психиатрической практике карбамазепин широко используется уже более 40 лет. Препарат успешно применяется для лечения эпилепсии, биполярного расстройства и алкогольного делирия. В публикации рассматриваются доказательства эффективности применения карбамазепина при психических расстройствах по данным систематических обзоров рабочей группы Cochran Collaboration за последние 10 лет.

Введение

Карбамазепин используется в психиатрической практике с середины 1960-х годов. Препарат показан для лечения эпилепсии и судорог: парциальных припадков со сложной симптоматикой (психомоторные, височные), генерализованных тонико-клонических припадков (*grand mal*) [1]; в США и Европе карбамазепин относят к препаратам первого выбора для лечения пациентов с парциальными припадками [2].

Впервые об антиманиакальных свойствах карбамазепина сообщили японские авторы Takezaki и Nanaoka [3] в 1971 году. Сообщения о результатах рандомизированных клинических испытаний карбамазепина при биполярном расстройстве появились лишь в 1980-е годы [4]. Результаты клинических испытаний препарата при лечении депрессии и в качестве поддерживающей терапии биполярного расстройства были неоднородными [5]. Антиконвульсанты, в том числе и карбамазепин, наряду с бензодиазепинами показаны и широко использовались при лечении алкогольного абстинентного синдрома [9].

Также препарат назначался и при ряде других психических расстройств, в том числе при психических расстройствах, которые не указывались в инструкции препарата как показания к применению, например при шизофрении и тревожных расстройствах [1]. Карбамазепин назначался как самостоятельно, так и в сочетании с другими психотропными средствами. С появлением новых антиконвульсантов и атипичных антипсихотиков связаны ожидания клиницистов, что эти средства будут более эффективными и безопасными [4], но подтверждают ли эти ожидания данные клинических испытаний и метаанализов?

Цель данной публикации — рассмотреть современные доказательства эффективности карбамазепина при лечении психических расстройств.

Метод

Для поиска современных доказательств эффективности использования карбамазепина в психиатрической практике мы обратились к систематическим обзорам группы Cochran Collaboration, в которых проанализированы и обобщены результаты исследований и клинических испытаний карбамазепина. По ключевым словам, «carbamazepine» и «intervention» было выявлено 132 систематических обзора, опубликованных в период с 2001 по 2010 г. Для данного обзора были отобраны 17 из них, в которых рассматривались результаты исследований карбамазепина при лечении эпилепсии и судорог, биполярного расстройства, расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ, шизофрении и расстройств личности.

Результаты

Эпилепсия и судороги. Систематические обзоры сравнивали эффективность использования карбамазепина и других препаратов для монотерапии эпилепсии, применения антиконвульсантов для лечения эпилепсии у лиц с умственной отсталостью и для профилактики судорог у пациентов в остром периоде черепно-мозговой травмы и после инсульта.

В систематическом обзоре четырех испытаний монотерапии эпилепсии карбамазепином и фенобарбитоном Tudur C. Smith и соавт. [10] было показано, что результаты лечения тонико-клонических припадков были лучшими для карбамазепина, а парциальных — для фенобарбитона. Но последний препарат хуже переносился пациентами, к тому же он стал реже использоваться в клинической практике.

Сравнение карбамазепина и фенитоина в девяти клинических испытаниях Tudur C. Smith и соавт. [11] показало, что оба препарата по многим методикам оценки результатов лечения не отличались друг от друга, хотя большая широта доверительных интервалов не позволяла исключить существование различий между двумя препаратами.

Сравнение монотерапии эпилепсии карбамазепином и вальпроевой кислотой A.G. Marson и соавт. [12] не выявило существенных отличий между препаратами, результаты пяти испытаний (1265 участников) указали на оправданность практики использования карбамазепина в качестве препарата первого выбора при парциальных припадках и недостаточность доказательств, поддерживающих использование вальпроевой кислоты при генерализованной эпилепсии, хотя последний вывод нельзя считать окончательным по причине недостатка данных о диагнозе генерализованной эпилепсии у пациентов в рассмотренных испытаниях.

Систематический обзор пяти рандомизированных испытаний (1384 участника) C.L. Gamble и соавт. [13] показал, что пациенты с парциальными и генерализованными припадками значительно лучше принимали ламотридин, но такие результаты, как время до первого припадка после рандомизации и отсутствие припадков на протяжении шести месяцев, т.е. лучший контроль припадков, были лучшими у карбамазепина, хотя эти отличия не достигали статистической значимости. Также авторы отметили, что проанализированные испытания были короткими, не сравнивали психосоциальные результаты лечения, что не позволило сравнить два препарата в долгосрочной перспективе.

Систематический обзор J. Beavis и соавт. [14] посвящен использованию антиконвульсантов при лечении эпилепсии у лиц с умственной отсталостью. Авторы указали, что результаты оценки эффективности применения антиконвульсантов при лечении эпилепсии у этой группы лиц совпадают с таковыми в общей популяции. Авторам не удалось сформулировать рекомендации, касающиеся отдельных препаратов.

Два систематических обзора анализировали использование антиконвульсантов для профилактики судорожных припадков у пациентов в остром периоде черепно-мозговой травмы (G. Schierhout, I. Roberts, 2001) [15] и после инсульта (J. Kwan, E. Wood, 2010) [16]. Авторам обоих обзоров не удалось выявить доказательств эффективности использования антиконвульсантов с целью профилактики судорожных припадков в долгосрочной перспективе.

Биполярное расстройство

Среди отобранных систематических обзоров в двух сравнивалось применение галоперидола и вальпроевой кислоты с другими препаратами при лечении острой мании, в одном — использование антиконвульсантов для поддерживающего лечения биполярного расстройства.

Систематический обзор A. Cipriani и соавт. [17] главным образом был сосредоточен на антиманиакальных свойствах галоперидола. В нем показано, что по этим свойствам галоперидол сравним с литием, рисперидоном, оланзапином, карбамазепином и вальпроевой кислотой. Подобным образом применение вальпроевой кислоты при лечении острой мании проанализировано в систематическом обзоре K. Macritchie и соавт. [18]. В двух клинических испытаниях (59 участников) вальпроевая кислота и карбамазепин были одинаково эффективными.

Систематический обзор исследований использования антиконвульсантов для поддерживающего лечения биполярного расстройства K. Macritchie и соавт. [19] не выявил доказательств эффективности назначения карбамазепина в качестве поддерживающего лечения.

Расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ

Карбамазепин рассматривался в трех систематических обзорах, посвященных лечению расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ. Два из них анализировали попытки использования препарата при лечении кокаиновой зависимости и один — алкогольного абстинентного синдрома.

Интерес к изучению использования психотропных средств при кокаиновой зависимости связан с тем, что в отличие от алкогольной или опиоидной зависимости для этой зависимости в настоящее время отсутствуют согласованные схемы фармакологического лечения. Антиконвульсанты рассматриваются в качестве кандидатов для лечения кокаиновой наркомании. В двух кокраповских обзорах, к сожалению, не удалось показать положительных результатов эффективного использования антиконвульсантов в лечении кокаиновой наркомании [20, 21].

Систематический обзор исследований применения антиконвульсантов для лечения алкогольного абстинентного синдрома S. Minozzi и соавт. [9] показал, что, несмотря на широкое использование антиконвульсантов при данном расстройстве, эффективность применения большинства из них не подтверждается доказательствами, полученными в двойных слепых рандомизированных исследованиях, за исключением карбамазепина. Эффективность использования карбамазепина при лечении алкогольного абстинентного синдрома рассматривалась лишь в одном систематическом обзоре Cochran Collaboration, где отмечалось, что для карбамазепина получено больше положительных результатов, чем для других антиконвульсантов [9]. Этот вывод поддерживается и другими систематическими обзорами, помимо базы данных Cochran Collaboration. В систематическом обзоре D. Williams и A. McBride [30] сделан вывод, что карбамазепин может являться альтернативой препаратам первой линии — бензодиазепинам, поскольку эффективен при широком спектре абстинентных симптомов и не противопоказан при печеночной недостаточности. Еще в двух метаанализах [31, 32] сделан вывод, что эффективность карбамазепина в снижении легких и умеренных симптомов абстинентного синдрома сравнима с таковой при использовании малых доз оксазепам на протяжении 7 дней. Данные этих обзоров включены в руководство по лечению расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ, Британской ассоциации психофармакологии [33], которое рекомендует в некоторых случаях лечения алкогольного абстинентного синдрома использовать только карбамазепин, поскольку такая практика не распространена в Великобритании и при лечении используются исключительно бензодиазепины.

Результаты недавнего когортного исследования, сравнивавшего использование карбамазепина и вальпроевой кислоты при лечении алкогольного абстинентного синдрома, проведенного в Германии, указывают на необходимость дальнейших

проспективных исследований и клинических испытаний карбамазепина при лечении алкогольного абстинентного синдрома, поскольку препарат широко используется в клинической практике, несмотря на недостаточность доказательств, позволяющих сформулировать окончательные рекомендации [34].

Шизофрения

Карбамазепин предлагался в качестве вспомогательного средства для лечения шизофрении. S. Leucht и соавт. [22] проанализировали результаты клинических испытаний, которые сравнивали эффективность карбамазепина и антипсихотиков при лечении больных, страдающих шизофренией, в качестве как самостоятельного, так и дополнительного средства. Таких испытаний было проведено немного, и все они были небольшими. При сравнении с плацебо карбамазепин не показал эффективности в качестве самостоятельного средства. Лишь в двух испытаниях сообщалось, что при приеме карбамазепина с антипсихотическими средствами у половины участников отмечалось общее улучшение (снижение оценок шкалы BPRS на 50 %). Приняв это во внимание, авторы не рекомендовали рутинным образом использовать сочетание антипсихотиков с карбамазепином при лечении шизофрении.

Расстройства личности, агрессия и импульсивность

При расстройствах личности предпринимались попытки использовать различные психофармакологические средства прежде всего для контроля поведенческих и импульсивных симптомов. Обычно в инструкциях препаратов не содержится показаний к использованию при расстройствах личности, но назначение антиконвульсантов при расстройствах личности распространено в клинической практике, и в клинических испытаниях исследовалась эффективность таких назначений. Систематический обзор использования фармакологических интервенций при пограничном расстройстве личности J. Stoffers и соавт. [23] обобщил большое количество клинических испытаний, но что касается отдельных препаратов, то это были единичные и небольшие исследования. Так, в одном испытании, в котором насчитывалось 20 участников, карбамазепин не показал значимых отличий от плацебо [24, 25].

Здесь же мы рассмотрим доказательства эффективности использования антиконвульсантов для ведения агрессивного поведения и импульсивности, хотя эти феномены не являются симптомами определенных психических расстройств, но позитивные результаты исследований относятся к применению антиконвульсантов именно при расстройствах личности.

Систематический обзор четырнадцати испытаний антиконвульсантов N. Huband и соавт. [26] показал, что четыре антиконвульсанта (вальпроевая кислота, карбамазепин, окскарбазепин и фенитоин) были эффективными в снижении агрессивного поведения и аутоагрессии, в частности, карбамазепин (в дозе 820 мг/день) превосходил плацебо в снижении аутоагрессии у женщин с пограничным расстройством личности, но у детей с расстройствами поведения препарат статистически не отличался от плацебо.

Анализ шести рандомизированных контролируемых испытаний фармакологических интервенций для ведения агрессии у пациентов после перенесенной черепно-мозговой травмы в систематическом обзоре S. Fleminger и соавт. [27] указал на большее количество доказательств для бета-блокаторов и недостаточность доказательств для использования антиконвульсантов.

Обсуждение

В данной работе мы обратились к базе данных систематических обзоров группы Cochran Collaboration. Обзоры этой группы являются признанным источником непредвзятых доказательных данных по различным вопросам медицинской практики [28].

Рассмотренные доказательства эффективности использования карбамазепина при эпилепсии поддерживают применение карбамазепина в качестве препарата первого выбора при парциальных припадках, его эффективность сравнима с новыми антиконвульсантами.

В настоящее время при лечении острой мании доказана эффективность многих препаратов различных фармакологических групп. Антиманиакальные свойства карбамазепина, хотя он и относится к препаратам второй линии лечения острой мании, не ставятся под сомнение, тогда как о наличии антиманиакального действия у некоторых атипичных антипсихотиков дискуссия среди исследователей продолжается [29]. Что касается лечения алкогольного абстинентного синдрома, то для карбамазепина получено больше положительных результатов, чем для других антиконвульсантов. Это позволило авторам исследования рекомендовать «использование карбамазепина в схемах первой линии лечения некоторых аспектов алкогольного абстинентного синдрома» [9].

В своем исследовании последних доказательств эффективности применения карбамазепина мы прежде всего сосредоточились на доказательствах эффективности лечения препаратом; анализ побочных эффектов, переносимости и безопасности не был в центре нашего внимания, поэтому, применяя на практике рекомендации рассмотренных систематических обзоров, следует учесть проблемы безопасности приема препарата.

Несмотря на то, что нами рассматривались систематические обзоры последних лет, авторы этих обзоров отмечали, что многие клинические испытания карбамазепина были проведены сравнительно давно и в небольших группах пациентов, поэтому не все выводы в систематических обзорах рассматриваются как окончательные. Это в равной степени относится как к положительным, так и к отрицательным результатам изучения эффективности.

Выводы

Доказательства систематических обзоров группы Cochran Collaboration поддерживают использование карбамазепина в качестве препарата первого выбора для монотерапии эпилепсии с парциальными судорожными припадками, препарата второй линии лечения острой мании, а также для лечения алкогольного абстинентного синдрома.

Список литературы

1. Lexi-Comp: Carbamazepine // The Merck Manual Professional. Last full review/revision January 2010. <http://www.merckmanuals.com/professional/lexicomp/carbamazepine.html>
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of epilepsy in adults. — 1997: <http://pc47.cee.hw.ac.uk/sign/html/html21>.
3. Takezaki H., Hanaoka M. The use of carbamazepine (Tegretol) in the control of manic-depressive psychosis and other manic-depressive states // Seishin Igaku. — 1971. — 13. — 17.
4. Hirschowitz J., Kolevzon A., Garakani A. The pharmacological treatment of bipolar disorder: the question of modern advances // Harv. Rev. Psychiatry. — 2010 Oct. — 18 (5). — 266-78.
5. Ballenger J.C., Post R.M. Carba-mazepine in manic depressive illness: a new treatment // Am. J. Psychiatry. — 1980. — 137. — 782-90.

6. Okuma T., Inanaga K., Otsuki S. et al. A preliminary double-blind study on the efficacy of carbamazepine in prophylaxis of manic-depressive illness // *Psychopharmacology*. — 1981. — 73. — 95-6.
7. Coxhead N., Silverstone T., Cookson J. Carbamazepine versus lithium in the prophylaxis of bipolar affective disorder // *Acta Psychiatr. Scand.* — 1992. — 85. — 114-8.
8. Simhandl C., Denk E., Thau K. The comparative efficacy of carbamazepine low and high serum level and lithium carbonate in the prophylaxis of affective disorders // *J. Affect Disord.* — 1993. — 28. — 221-31.
9. Minozzi S., Amato L., Vecchi S., Davoli M. Anticonvulsants for alcohol withdrawal // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2010. — Issue 3. Art. No.: CD005064.
10. Tudur S.M., Marson A.G., Williamson P.R. Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy. — *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2003. — CD001904.
11. Tudur S.M., Marson A.G., Clough H.E., Williamson P.R. Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy // *Cochrane Database of Syst. Rev.* — 2002. — CD001911.
12. Marson A.G., Williamson P.R., Hutton J.L., Clough H.E., Chadwick D.W. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy // *Cochrane Database of Syst. Rev.* — 2003. — CD001030.
13. Gamble C.L., Williamson P.R., Marson A.G. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006 Jan. — 25 (1): CD001031.
14. Beavis J., Kerr M., Marson A.G., Dojcinov I. Pharmacological interventions for epilepsy in people with intellectual disabilities // *Cochrane Database of Syst. Rev.* — 2007. — Issue 3. Art. No.: CD005399.
15. Schierhout G., Roberts I. Antiepileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic brain injury // *Cochrane Database of Syst. Rev.* — 2001. — Issue 4. Art. No.: CD000173.
16. Kwan J., Wood E. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke // *Cochrane Database of Syst. Rev.* — 2010. — Issue 1. Art. No.: CD005398.
17. Cipriani A., Rendell J.M., Geddes J. Haloperidol alone or in combination for acute mania // *Cochrane Database of Syst. Rev.* — 2006. — Issue 3. Art. No.: CD004362.
18. Macritchie K., Geddes J., Scott J., Haslam D.R., Silva de Lima M., Goodwin G. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder // *Cochrane Database of Syst. Rev.* — 2003. — Issue 1. Art. No.: CD004052.
19. Macritchie K., Geddes J., Scott J., Haslam D.R., Goodwin G. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder // *Cochrane Database of Syst. Rev.* — 2001. — Issue 3. Art. No.: CD003196.
20. Minozzi S., Amato L., Davoli M., Farrell M., Lima Reisser A.A.R.L., Pani P.P., Silva de Lima M., Soares B., Vecchi S. Anticonvulsants for cocaine dependence // *Cochrane Database of Syst. Rev.* — 2008. — Issue 2. Art. No.: CD006754.
21. Lima Reisser A.A.R.L., Silva de Lima M., Soares B.G.D.O., Farrell M. Carbamazepine for cocaine dependence // *Cochrane Database of Syst. Rev.* — 2009. — Issue 1. Art. No.: CD002023.
22. Leucht S., Kissling W., McGrath J., White P. Carbamazepine for schizophrenia // *Cochrane Database of Syst. Rev.* — 2007. — Issue 3. Art. No.: CD001258.
23. Stoffers J., Vуllm B.A., Rьcker G., Timmer A., Huband N., Lieb K. Pharmacological interventions for borderline personality disorder // *Cochrane Database of Syst. Rev.* — 2010. — Issue 6. Art. No.: CD005653.
24. De la Fuente J.M., Lotstra F. A trial of carbamazepine in borderline personality disorder // *European Neuropsychopharmacology*. — 1994. — 4. — 479-86.
25. De la Fuente J.M., Lotstra F. Carbamazepine in borderline personality disorder // *European Neuropsychopharmacology*. — 1993. — 3. — 350.
26. Huband N., Ferriter M., Nathan R., Jones H. Antiepileptics for aggression and associated impulsivity // *Cochrane Database of Syst. Rev.* — 2010. — Issue 2. Art. No.: CD003499.

27. Fleming S., Greenwood R.R.J., Oliver D.L. Pharmacological management for agitation and aggression in people with acquired brain injury // *Cochrane Database of Syst. Rev.* — 2006. — Issue 4. Art. No.: CD003299.
28. Mayer D. *Essential Evidence-Based Medicine.* — 2nd edition. — Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2010.
29. Bourin M., Lambert O., Guitton B. Treatment of acute mania: from clinical trials to recommendations for clinical practice // *Human psychopharmacology.* — 2005. — 20. — 15-26.
30. Williams D., McBride A. The drug treatment of alcohol withdrawal symptoms: a systematic review // *Alcohol Alcohol.* — 1998. — 33. — 103-115.
31. Holbrook A.M., Crowther R., Lotter A., Cheng C., King D. Metaanalysis of benzodiazepine use in the treatment of acute alcohol withdrawal // *CMAJ.* — 1999. — 160. — 649-655.
32. Mayo-Smith M.F. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal // *JAMA.* — 1997 Jul. — 9. — 278 (2). — 144-51.
33. Lingford-Hughes A.R., Welch S., Nutt D.J. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance misuse, addiction and comorbidity: recommendations from the British Association for Psychopharmacology // *Journal of Psychopharmacology.* — 2004. — 18 (3). — 293-335.
34. Eyer F., Schreckenber M., Hecht D., Adorjan K., Schuster T., Felgenhauer N., Pfab R., Strubel T., Zilker T. Carbamazepine and valproate as adjuncts in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a retrospective cohort study // *Alcohol Alcohol.* — 2011 Mar-Apr. — 46 (2). — 177.