

Мировой опыт применения карбамазепина (Финлепсина)

В.И. Максимов, Ю.В. Ушаков

ПНД № 21, Москва

Карбамазепин (КБЗ) был открыт в 1953 г. швейцарским химиком Walter Schindler, который работал в лаборатории J.R. Geigy AG, сейчас являющейся подразделением Novartis, в связи с изучением психотропного действия различных производных фенотиазина. В 1960 г. препарат начал производиться искусственно, так как обнаружил выраженные анальгетические и противосудорожные свойства. Сначала КБЗ, с 1962 г., под торговой маркой Тегретол (Novartis) использовался для лечения невралгии тройничного нерва, с 1965 г. в Швейцарии и Великобритании, а с 1970-х гг. – во всем мире как антиконвульсант при эпилепсии. В СССР изначально применялся КБЗ под торговой маркой не только как Тегретол, но и Финлепсин (Asta Medica AG) [1, 2, 14].

Кроме того, в Японии в 1971 г. Н. Takezaki и Н. Напаока открыли антиманиакальный противорецидивный эффект КБЗ (литий в то время в Японии не применялся). На протяжении 1970-х гг. японскими учеными был проведен ряд исследований, подтверждающих эффективность препарата при биполярных аффективных расстройствах [3].

КБЗ относится к группе иминостильбенон и представляет собой дибензазепин, который близок по строению к трициклическим антидепрессантам (ТЦА), в частности имипрамину [9].

Биохимический механизм действия КБЗ основывается на воздействии как на специфические рецепторы нейронов, так и на не специфические. Основу этого механизма составляет усиление процессов поляризации-деполяризации потенциалозависимых каналов за счет уменьшения поляризации и скорости тока ионов Na и Ca и усиления поляризации и проникновения в нейроны ионов Cl и бикарбонатов. Так, блокируя разность потенциалов Na⁺ и Ca²⁺ каналов глутаматергических рецепторов, КБЗ замедляет оборот глутамата – основного нейромедиатора процессов возбуждения, в глутамат-рецепторах 3-го типа – NMDA. Наоборот, поляризуя каналы ГАМК-рецепторов (GABAA) повышенным током Cl и бикарбонатов, КБЗ ускоряет проникновение γ -аминомасляной кислоты – основного медиатора торможения [4–6].

Кроме того, КБЗ оказывает неспецифическое ингибирующее действие на Na каналы нейронов, ослабляя процессы возбуждения, и повышает концентрацию аденозина в пресинаптическом пространстве центральных аденозиновых рецепторов (A1), обуславливая углубление процессов торможения [7–9].

КБЗ при приеме внутрь всасывается почти полностью, свободная, не связанная с белками фракция составляет 30 %, а $C_{\max}$ достигается через 24 часа. Поддерживающая доза рекомендована 10–20 мг/кг в сутки при трехкратном приеме препарата. При назначении ретардированных форм КБЗ, таких как Финлепсин ретард 200 и Финлепсин ретард 400 (Teva), $C_{\max}$ на 25 % меньше, чем после обычной таблетки, и отмечается в пределах 24 часов при одно- или двукратном приеме. Начало противосудорожного действия варьирует от нескольких часов до нескольких дней, иногда – до месяца [5, 8, 9].

Особенность фармакокинетики КБЗ определяют три обстоятельства. Во-первых, КБЗ утилизируется с

образованием активного метаболита карбамазепин-эпоксида (КБЗ-Э); во-вторых, КБЗ обладает эффектом аутоиндукции собственного метаболизма; и в-третьих, присутствует взаимное влияние метаболизма КБЗ и других препаратов [10–12].

Ведущим изоферментом утилизации КБЗ является универсальная гемсодержащая группа монооксидаз – цитохром P450 (CYP3A4 и др.), под его воздействием КБЗ превращается в ряд метаболитов, самым важным из которых является КБЗ-Э, обладающий сходным с КБЗ антиконвульсивным действием. Возникает парадоксальная ситуация, когда концентрация КБЗ в крови существенно уменьшается, а противосудорожное действие остается на прежнем уровне. Если плазменный мониторинг содержания КБЗ не является затруднительной процедурой, то мониторинг КБЗ-Э является дорогостоящей операцией и почти не применяется. В этих случаях следует опираться на клиническую картину, и при явлениях кумуляции КБЗ-Э (сонливость, атаксия, головокружение, дизартрия, нарушение аккомодации) необходимо уменьшить дозу КБЗ до исчезновения побочных явлений [13].

Близким к вышеописанному является механизм самоиндукции, когда при длительном применении или использовании высоких доз препарата цитохром P450 индуцирует быстрое накопления КБЗ-Э, который не связан с белками и может проявлять более сильное действие, чем КБЗ. Считается, что «рабочей фракцией» КБЗ является свободная от белков часть препарата, а именно 30 % от его усвоенной организмом дозы [4, 14].

С возросшей активностью цитохрома P450 связано ослабление действия других препаратов, также утилизирующихся этим ферментом. К ним относятся прежде всего антиконвульсанты. Уменьшается лечебное действие других психотропных препаратов: ТЦА, бутирофенонов, фенотиазинов, атипичных антипсихотиков. Также ослабевает эффект миорелаксантов, антикоагулянтов, кортикостероидов, эстрогенов и экстрагеносодержащих лекарств, сердечных гликозидов, некоторых антибиотиков [15–17].

С другой стороны, ряд ингибиторов цитохрома P450 замедляют утилизацию КБЗ, что ведет к кумуляции неизмененного препарата и появлению побочных эффектов. Среди этих ингибиторов можно отметить макролиды, антибактериальные препараты, антагонисты кальция, селективные ингибиторы захвата норадреналина, ацетозаламид, циметидин [4, 8].

Особое внимание стоит обратить на несовместимость КБЗ с ингибиторами МАО (гипертермические и гипертонические кризы), литием (нефротоксическое действие) и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (злокачественный серотониновый синдром). При этом на первый план выступает токсическое действие не КБЗ, а сопутствующего препарата за счет нарушения Na-Ca обмена и некоторых нейротрансмиттеров [18–20].

ПРИМЕНЕНИЕ КБЗ (ФИНЛЕПСИНА) ПРИ ЭПИЛЕПСИИ И ЭПИЛЕПТИФОРМНЫХ СОСТОЯНИЯХ

Традиционно КБЗ (Финлепсин) используется для лечения парциальных (локальных, фокальных) при-

падков с вторичной генерализацией или без нее, а также при первичных генерализованных тонико-клонических судорогах. КБЗ оказался эффективным при детской эпилепсии с затылочными пароксизмами. Вместе с тем КБЗ неэффективен при абсансах, миоклонической эпилепсии, вялых припадках. Дискутируется вопрос о целесообразности применения препаратов при парциальной доброкачественной эпилепсии с центрально-темпоральными спайками (роландическая эпилепсия) и псевдосиндроме Леннокса-Гасто [21–24].

Несмотря на то что на рынок было выведено за последние 50 лет много новых противоэпилептических препаратов (ПЭП) – ламотриджин, топирамат, габапентин, окскарбамазепин, прегабалин, КБЗ остается одним из самых часто назначаемых средств для лечения эпилепсии. В настоящее время удельный вес назначений этого ПЭП, по мнению Н. Мищенко, составляет от 15 до 50 % [25].

Сопоставление действия КБЗ и других ПЭП исследовано Кохрановским содружеством (Cochrane Collaboration) на примере ряда контролируемых рандомизированных исследований (КРИ). Так, Marson A.G. с соавт. на примере пяти КРИ предпринял мета-анализ действия КБЗ по сравнению с вальпроатом натрия (ВПА). В исследование вошли 1265 детей и взрослых, из них 830 с парциальной эпилепсией (простой парциальной, сложной парциальной или с вторично генерализованными тонико-клоническими приступами) и 395 – с генерализованной (тонико-клоническими приступами с наличием или отсутствием генерализованных приступов другого типа). Показателем результата исследования являлась шкала риска (HZ) с интервалом достоверности (CI) 95 %, где HZ > 1 означало преимущество ВПА. Главными результатами (значение HR) были: время до отмены лечения – 0,97 (CI 0,79–1,18); 12-месячная ремиссия – 0,87 (CI 0,74–1,02); первый приступ после лечения – 1,09 (CI 0,96–1,25). Сравнение между типом лечения и типом эпилепсии было малоразличимым в случаях отмены лечения и 12-месячной ремиссии, но значимым по времени до появления первого приступа. Исследование показало достоверно выше достижение ремиссии (12 месяцев) и ниже риск развития первого приступа за период лечения. Что касается генерализованных тонико-клонических приступов, то достоверных различий между КБЗ и ВПА выявлено не было. Частота выбывания в связи с развитием нежелательных побочных эффектов была сопоставима при применении обоих препаратов [26].

C. Tudur Smith с соавт. проводили сравнение КБЗ и фенобарбитала (ФБТ) путем рандомизированных или квазирандомизированных, слепых или неслепых четырех исследований детей и взрослых. Авторами было отобрано 684 пациента с парциальной и генерализованной эпилепсией. Показателями лечения были: (1) время до отказа от проводимого лечения, (2) время достижения 12-месячной ремиссии и (3) время до первого приступа. Данные анализировались с помощью HZ при CI 95 %, где HZ > 1 означало преимущество ФБТ. Данные показали, что HZ (1) до отмены лечения была 1,63 (CI 1,23–2,15), (2) время до 12-месячной ремиссии – 0,87 (CI 0,65–1,17), (3) время до первого приступа – 0,85 (CI 0,68–1,05). Оба препарата не отличались по поддержанию длительных ремиссий при парциальной эпилепсии, в то время как КБЗ обнаружил большее время до возникновения первого приступа при генерализованных тонико-клонических приступах и лучшую переносимость [27].

Та же группа авторов проводила сравнение КБЗ и феноитоина в пяти исследованиях на материале 551 человека (431 – с парциальной эпилепсией). Результаты обнаружили на основе HZ при CI 95 %, что (1) время

до отмены лечения было 0,97 (CI 0,74–1,28), (2) время до 12-месячной ремиссии – 1,00 (CI 0,78–1,29), (3) время до 6-месячной ремиссии – 1,10 (CI 0,87–1,39) и (4) время до первого приступа – 0,91 (CI 0,74–1,12). Тем самым, по мнению авторов, оба препарата не обнаружили различий в эффективности поддержания ремиссии в течение первых 12 месяцев и профиле безопасности [28].

C.L. Gumble с соавт. сравнивали эффект монотерапии ламотриджином (ЛТД) и КБЗ в РКИ 1384 пациентов. Результаты исследования показали, что при CI 95 %, где HZ > 1 означает предпочтение ламотриджина, HZ (1) по времени до отмены лечения было 0,55 (CI 0,35–0,84), (2) по времени первого припадка после рандомизации – 1,14 (CI 0,92–1,43) и (3) отсутствие припадков в течение 6 месяцев – 0,92 (CI 0,81–1,04). Было обнаружено, что ЛТД более эффективен по времени до отмены лечения, а КБЗ имеет преимущество по времени возникновения первого припадка и 6-месячной ремиссии [29].

M.W. Koch и S.K.L. Polman изучили сравнительную терапию КБЗ и окскарбамазепином (ОХС) на контингенте 723 пациентов с парциальными припадками. Они не обнаружили существенной разницы при отмене между терапиями двумя препаратами. HR ОХС против КБЗ было 1,04, при 95 % интервале достоверности (CI 0,78–1,39). Дальнейший анализ показал отсутствие различий при отмене вследствие нежелательных побочных эффектов: HR ОХС против КБЗ – 0,85, (CI 0,59–1,24). Оба препарата проявили схожую эффективность и переносимость, хотя при терапии КБЗ реже развивались тошнота и рвота: отношение ОХС к КБЗ было 3,15 (CI 1,39–7,14) [30].

Таким образом, на основании приведенных данных клинических исследований можно сделать вывод, что по эффективности и безопасности КБЗ не уступает препаратам не только первой генерации (фенобарбитал, феноитоин и вальпроаты), но и современным представителям ПЭП. При этом стоимость современных средств намного превышает стоимость препаратов старой генерации. Немаловажно, что КБЗ, помимо антиконвульсивного действия, оказывает положительное действие на настроение, когнитивные функции, социальное функционирование, что делает его препаратом первого выбора у лиц с эпилепсией и депрессией, галлюцинаторными и поведенческими расстройствами [25].

Согласно рекомендациям Международной противоэпилептической лиги (ILAE) КБЗ может быть рекомендован:

- как препарат первого выбора при первично выявленной или нелеченой парциальной эпилепсии у взрослых;
- для начальной парциальной эпилепсии у детей;
- в качестве начальной монотерапии при тонико-клонических припадках с генерализацией у взрослых;
- в качестве начальной монотерапии при тонико-клонических припадках с генерализацией у детей [31].

Следует отметить, что почти все симптоматические и криптогенные формы, а также идиопатическая эпилепсия с большими тонико-клоническими припадками у пациентов старше 15 лет успешно лечатся КБЗ [32].

В настоящее время сохраняется ряд сторонников КБЗ, рассматривающих его в качестве препарата первого выбора при обостренных показателях и правильной подобранной дозировке как «золотой стандарт» при монотерапии эпилепсии [21, 22, 24, 25, 33–36].

С самого начала применения КБЗ (Финлепсин) 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, КБЗ в монотерапии эффективен у 75–85 % пациентов, причем приблизительно у половины достигается полное прекращение припадков. Не уступая в эффективности фенитоину, фенобарбиталу и вальпроатам, КБЗ дает достоверно меньше побочных эффектов, обеспечивая лучшее качество жизни, переносимость, реже возникает потребность в смене препарата.

В ряде случаев неэффективность лечения обусловлена несоблюдением рекомендуемых доз препарата. При внимательном наблюдении за пациентом и под контролем лабораторных данных суточная доза для взрослых может достигать 2000 мг без значительных побочных эффектов. Поэтому при лечении КБЗ (Финлепсином) не рекомендовано ставить вопрос о назначении дополнительного противосудорожного препарата или замене 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 больших 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 [37].

В заключение можно отметить, что КБЗ (Финлепсин) также является одним из препаратов первого выбора в других странах – частота его назначений составляет более 16 % в Японии и 55 % в Германии [38].

Литература

- Schindler W., HKfliger F. Jber Derivate des Iminodibenzyls // *Helvetica Chimica Acta*. 1954; 37 (2): 472–83.
- Sneader W. *Drug Discovery: A History*. Jhon Wiley & Sons Ltd., 2005.
- Okuma T., Kishimoto A. A history of investigation on the mood stabilizing effect of carbamazepine in Japan // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 1998; 52 (1): 3–12.
- Регистр лекарственных средств России. М., 2002.
- Фармакология. М., 1999.
- Granger P. et al. Modulation of the gamma-aminobutyric acid type A receptor by the antiepileptic drugs carbamazepine and phenytoin // *Mol. Pharmacol.* 1995; 47: 1189–1196.
- Rho J.M., Shankar R. The pharmacological basis of antiepileptic drug action // *Epilepsia*. 1999; 40: 1471–1483.
- Энциклопедия лекарств. М., 2004.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., 1998.
- Albani F., Riva R., Baruzzi A. Carbamazepine clinical pharmacology: a review // *Pharmacopsychiat.* 1995; 28:235–44.
- Броун Т., Холм Г. Эпилепсия. Клиническое руководство / пер. с англ. М., 2006.
- Арчаков А.И. Микросомальное окисление. М., 1975.
- Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России. М., 2010.
- Зенков Л.Р. Фармакологическое лечение эпилепсии // *РМЖ*, 2000; 8(10): 411–417.
- Greil W., Sassim N., Strubel-Sassim C. Manic- depressive illness: therapy with carbamazepine, 1996; 68–79.
- British National Formulary ? 31. British medical association and Royal pharmaceutical society of Great Britain, 1996.
- Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. Выпуск 1: Лекарственные средства, действующие на центральную нервную систему / под ред. М.Д. Машковского. М., 1996.
- Малая медицинская энциклопедия. М., 1991–96 гг.
- Ragheb M. The clinical significance of lithium-nonsteroidal antiinflammatory drug interactions // *J Clin Psychopharmacol.* 1990; 10:350.
- Skop B.P., Finkelstein J.A., Mareth T.R., Magoon M.R., Brown T. M. The serotonin syndrome associated with paroxetine, an over-counter cold remedy, and vascular disease // *Amer. J. Emerg. Med.* 1994; 12: 642–644.
- Гехт А.Б. Современная стратегия лечения эпилепсии // *Фарматека*, 2002; 1 (54).
- Зенков Л.Р. Карбамазепин в лечении эпилепсии // *РМЖ*, 2000; 8: 593–596.
- Глоба О.В., Кузенкова Л.М., Баранов А.А. Диагностика и лечение эпилепсии: Возможности и трудности. 2010; 5–6.
- Илларионова Т.С. Карбамазепин: новые перспективы золотого стандарта // *Трудный пациент*, 2009; 4.
- Мищенко Н. Современные подходы к лечению эпилепсии: карбамазепин сохраняет позиции // *Здоровье Украины*, 2010; 1: 65.
- Marson A.G., Williamson P.R., Hutton J.L., et al. On behalf of the Epilepsy Monotherapy Trialists. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007.
- Tudur Smith C., Marson A.G., Williamson P.R. Carbamazepine versus phenobarbital monotherapy for epilepsy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2005.
- Tudur Smith C., Marson A.G., Clough H.E., et al. Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007.
- Gamble C.L., Williamson P.R., Marson A.G. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1. 2006.
- Koch M.W., Polman S.K. Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 7 (4).
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures // *Epilepsia*. 1981; 22: 489–501.
- Duncan J.S., Panayiotopoulos C.P., eds. *Typical Absences and Related Epileptic Syndromes*. London. 1995: 253–262.
- Карлов В.А., Бондарева И.Б., Андреева О.В. Оптимизация дозирования препаратов финлепсин и финлепсин ретард у больных парциальной эпилепсией на основе популяционного моделирования и лекарственного мониторинга // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2002; 102 (6): 15–20.
- Вольф К. Медикаментозное лечение эпилепсии / Диагностика и лечение эпилепсий у детей. 1997: 581–531.
- Вейн А.М., Воробьева О.В. Оптимизация тактики терапии симптоматических парциальных эпилепсий с использованием ретардной формы карбамазепина / EPI'2000 II Восточноевропейская конференция «Эпилепсия и клиническая нейрофизиология». 2000: 193–194.
- Heller A.J., Chesterman P., Elwes R.D.C. et al. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomized comparative monotherapy trial // *J. Neurology, Neurosurg., Psychiatr.* 1995; 58: 44–50.
- Зенков Л.Р. Лекарственное взаимодействие при лечении эпилепсии (лекция) // *Неврологический журнал*, 1999; 4 (2): 4–11.
- Зенков Л.Р. Как улучшить лечение эпилепсии в России? // *РМЖ*, 2003; 1: 3–9.