

Современные подходы к лечению эпилепсии: карбамазепин сохраняет позиции

Карбамазепин применяется для лечения эпилепсии уже около полувека. Несмотря на то что за это время на фармацевтический рынок было выведено немало новых антиконвульсантов (ламотригин, топирамат, габапентин, окскарбазепин, прегабалин и др.), карбамазепин по-прежнему остается одним из наиболее часто назначаемых средств для лечения эпилепсии. Сегодня удельный вес этого лекарственного средства в общем объеме потребляемых противоэпилептических препаратов (ПЭП) составляет в разных странах от 15% до 50%. В данной статье мы постараемся выяснить, чем вызвана столь высокая и стабильно сохраняющаяся популярность карбамазепина.

Одной из наиболее сложных задач в практике врачей, занимающихся лечением больных эпилепсией, является выбор оптимального для каждого конкретного случая ПЭП. Особенно ответственным является выбор препарата для стартовой терапии, поскольку неправильное решение на данном этапе может привести в дальнейшем к фармакологической резистентности не только к ПЭП первой линии, но и к новым ПЭП и их комбинациям.

На чем же должен основываться выбор ПЭП? Как и в случае любой другой патологии, при назначении лечения больному эпилепсией врач должен учитывать доказательную базу эффективности и безопасности имеющихся в его арсенале ПЭП. Безусловно, принимаются во внимание и фармакокинетические свойства рассматриваемых лекарственных средств, соотношение стоимость-эффективность, личный опыт врача по применению того или иного препарата и ряд других факторов. В эпоху доказательной медицины на первое место все же следует ставить именно доказательства эффективности и безопасности лекарственных средств, полученные в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). Поэтому прежде всего рассмотрим доказательную базу карбамазепина в лечении эпилепсии.

Сравнение ПЭП с плацебо у пациентов с таким тяжелым заболеванием, как эпилепсия, не считается этичным, поэтому в РКИ карбамазепин сравнивают с другими ПЭП.

Карбамазепин vs вальпроат натрия. В обзор Кокрановского содружества (Marson A.G. et al., 2007) включены результаты пяти РКИ, в которых карбамазепин сравнивали с вальпроатом натрия. В этих исследованиях приняли участие 1265 пациентов, в том числе 830 – с парциальной эпилепсией и 395 – с генерализованной. Мета-анализ результатов лечения больных с парциальной эпилепсией показал, что на фоне карбамазепина по сравнению с вальпроатом натрия достоверно выше вероятность достижения продолжительной ремиссии (12 мес) и ниже риск развития первого приступа в течение периода наблюдения. Что касается лечения пациентов с эпилепсией с генерализованным тонико-клоническим характером приступов, то достоверных различий между карбамазепином и вальпроатом натрия не установлено. Частота выбывания из исследования в связи с развитием нежелательных реакций была сопоставима при применении обоих препаратов.

Карбамазепин vs фенобарбитал. В обзор Кокрановского содружества (Tudur Smith C. et al., 2005), посвященный сравнению карбамазепина и фенобарбитала, были включены результаты четырех РКИ (684 пациента, в том числе 523 – с парциальной эпилепсией). В общей популяции больных эпилепсией эффективность препаратов была сопоставима. У пациентов с парциальной эпилепсией карбамазепин и фенобарбитал практически не отличались по частоте поддержания длительной ремиссии, однако на фоне фенобарбитала период времени до развития первого приступа был более продолжительным. У пациентов с генерализованными тонико-клоническими приступами обнаружена обратная закономерность – время до развития первого приступа было больше при применении карбамазепина. Частота выбывания из исследования была значительно ниже при использовании карбамазепина, что свидетельствует о его лучшей переносимости.

Карбамазепин vs фенитоин. Сравнению этих препаратов был посвящен обзор Кокрановского содружества, выполненный С. Tudur Smith et al. (2002). Найдено три РКИ, соответствующих критериям включения с общим количеством участников 551 (из них 431 – с парциальной эпилепсией). Оба препарата были сопоставимы по эффективности (время до развития первого приступа и вероятность поддержания ремиссии в течение 12 мес) и профилю безопасности (риск выбывания из исследования).

Карбамазепин vs габапентин. В одном РКИ с участием 593 пациентов (43% – со сложными парциальными приступами) сравнивали карбамазепин с ламотриджином и

габапентином у пожилых пациентов с эпилепсией (Rowan A.J. et al., 2005). Эффективность препаратов была сопоставима – количество пациентов без приступов в течение 3 мес наблюдения составила 64%, 63% и 62% соответственно ($p=0,09$). Частота выбывания из исследования была несколько выше на фоне карбамазепина, при его применении чаще развивалась гипонатриемия. В то же время на фоне габапентина у достоверно большего количества пациентов отмечалась прибавка массы тела.

Карбамазепин vs окскарбазепин. В 2009 г. был опубликован обзор Кокрановского содружества, посвященный сравнению карбамазепина и его более современного производного окскарбазепина при парциальной эпилепсии (Koch M.W., Polman S.K., 2009). В анализ включены результаты трех РКИ, общее количество участников – 723. Не установлено достоверной разницы между препаратами по времени до выбывания из исследования вследствие развития серьезных нежелательных реакций или неудовлетворительного контроля заболевания. Авторы сделали вывод о сравнимой эффективности и переносимости обоих препаратов, отметив также, что у достоверно меньшего количества пациентов в группе карбамазепина развивались тошнота и/или рвота.



Рис. Алгоритм применения карбамазепина при парциальных приступах

Таким образом, мы видим, что карбамазепин по эффективности и переносимости не уступает не только препаратам первой (фенобарбитал, фенитоин) и второй генерации ПЭП (вальпроат натрия), но и современным представителям этой группы лекарственных средств, а в ряде клинических ситуаций превосходит некоторые из них. При этом стоимость ПЭП третьей генерации значительно выше, чем у препаратов старых поколений.

По всей видимости, именно из-за менее благоприятного соотношения стоимость-эффективность антиконвульсантам третьей генерации так и не удалось отодвинуть на второй план средства второго поколения – карбамазепин и соли вальпроевой кислоты, которые до настоящего времени являются золотым стандартом в лечении эпилепсии. Во многих национальных рекомендациях по ведению пациентов с эпилепсией именно эти ПЭП рассматриваются в качестве средств первой линии. Так, в консенсусе британских экспертов в области эпилептологии указано, что препараты третьего поколения рекомендуется использовать только в тех случаях, когда вальпроаты и карбамазепины являются неэффективными или есть противопоказания к их применению. В стандарте лечения эпилепсии, утвержденном Минздравсоцразвития РФ, даются очень схожие рекомендации: «к новым препаратам рекомендуется обращаться, только если из-за особенностей пациента ему противопоказаны традиционные средства или если они оказались неэффективными».

Что касается непосредственно карбамазепина, то до настоящего времени он остается препаратом первого выбора при любых парциальных приступах (простых, сложных и вторично-генерализованных), которые составляют от 52-53% у детей и до 82,5% всех эпилепсий и эпилептических синдромов в общей популяции (рис.). Также он является одним из препаратов первой линии в лечении тонико-клонических приступов, а также детской эпилепсии с затылочными пароксизмами.

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

- как препарат первого выбора при впервые выявленной или нелеченной парциальной эпилепсии у взрослых (уровень доказательности А);
- для начальной терапии парциальной эпилепсии у детей (уровень доказательности С);
- в качестве начальной монотерапии при тонико-клонических приступах с генерализованным началом у взрослых (уровень доказательности С);
- в качестве начальной монотерапии при тонико-клонических приступах с генерализованным началом у детей (уровень доказательности С) (Glauser T. et al., 2006).

Одной из причин недостаточной эффективности любого препарата является его нерациональное применение. Поэтому врачи должны помнить о клинических ситуациях, в которых применение карбамазепина не целесообразно из-за риска аггравации приступов, таких как первично-генерализованные приступы, в частности атонические, миоклонические приступы и абсансы, доброкачественная парциальная эпилепсия с центро-темпоральными спайками (роландическая эпилепсия), синдром псевдо-Леннокса или ESES (Electric Status Epilepticus in Sleep – электрический эпилептический статус в фазу медленного сна), эпилептическая афазия Ландау-Клеффнера. Следует отметить, что практически все случаи, при которых карбамазепин не показан, относятся к младенческим и детским идиопатическим и криптогенным формам эпилепсии. В отличие от этого почти все симптоматические и криптогенные, а также идиопатическая эпилепсия с большими тонико-клоническими приступами пробуждения у пациентов старше 15 лет успешно лечатся карбамазепином (Duncan J.S. et al., 1995).

Следует отметить, что областью преимущественного применения карбамазепина является лечение больных с резистентными к фармакотерапии приступами, которым назначена кетогенная диета. Поскольку ряд ПЭП в связи с очень значительными негативными метаболическими эффектами несовместимы с кетогенной диетой, препаратом первого выбора при таком лечении оказывается карбамазепин (Зенков Л.Р., 2000).

Немаловажно, что карбамазепин, помимо подавления приступов, оказывает положительное влияние на настроение, когнитивные функции, социальное функционирование, что делает его препаратом первого выбора у лиц с эпилепсией и депрессией, галлюцинаторными или поведенческими расстройствами.

И в завершение следует отметить, что в случаях, когда карбамазепин является оптимальным выбором для лечения эпилепсии, предпочтение следует отдавать формам с замедленным высвобождением, например препарату Финлепсин ретард. Из микрокапсул этого препарата активное вещество высвобождается постепенно и равномерно, что способствует поддержанию постоянной концентрации карбамазепина в крови без существенных суточных колебаний. Это позволяет уменьшить частоту приема препарата (до 1-2 раз в сутки) и снизить риск развития побочных эффектов. Финлепсин ретард удобен в применении, таблетки можно растворять и делить, что облегчает применение препарата в педиатрической практике. Указанные преимущества Финлепсина ретард не только обеспечивают более высокую эффективность терапии эпилепсии, но и повышают приверженность пациентов к лечению. Это крайне важно в случае эпилепсии, так как лечение данной патологии должно быть продолжительным и от четкого выполнения рекомендаций врача зависит не только его эффективность в краткосрочной перспективе, но и в определенной степени прогноз заболевания.

Подготовила Наталья Мищенко

