



Эволюция лечения эпилепсии: от карбамазепина к окскарбазепину

К.м.н. О.В. ГЛОБА, д.м.н., проф. Л.М. КУЗЕНКОВА,
д.м.н., проф. В.М. СТУДЕНИКИН

В статье представлена современная концепция антиэпилептической терапии в педиатрической практике. На примере окскарбазепина показаны преимущества так называемых новых антиэпилептических препаратов (АЭП) в лечении эпилепсии у детей по сравнению со стандартной терапией противосудорожными препаратами. Оригинальный препарат окскарбазепин (Трилептал®, «Новартис», Швейцария) характеризуется высокой эффективностью и безопасностью и может быть рекомендован как в лечении парциальных эпилепсий с недавним началом (дебютом), так и при рефрактерных формах парциальной эпилепсии у детей начиная с возраста 1 месяц, а также при генерализованных тонико-клонических приступах с 2 лет.

Введение

Около 50 млн людей во всем мире страдают эпилепсией. Чаще всего (у 60% пациентов) встречаются фокальные (парциальные) формы заболевания. Эпилепсия – самое распространенное заболевание

среди хронических пароксизмальных нарушений церебральных функций в педиатрической практике [1].

Эпилепсия – гетерогенная группа хронических заболеваний, характеризующихся повторными эпизо-

дами неконтролируемой нейронной активности, что проявляется периодическими, внезапно возникающими эпилептическими приступами разного характера. Целью лечения эпилепсии является полное купирование эпилептических приступов и предотвращение их развития, при невозможности полного купирования – снижение частоты количества приступов и улучшение качества жизни пациентов.

Медикаментозная терапия эпилепсии у пациентов всех возрастов регламентирована международными стандартами и клиническими рекомендациями, разработанными в соответствии с принципами доказательной медицины (англ. evidence-based medicine, EBM). Тем не менее в реальной клинической практике терапевтический ответ на применение того или иного антиэпилептического препарата (АЭП), а также уровень его концентрации в сыворотке



крови могут сильно варьировать у разных пациентов. В этой связи именно понимание механизмов действия АЭП и других препаратов позволяет врачу добиваться максимального эффекта в терапии неврологических заболеваний, особенно у детей. Однако, несмотря на оптимизацию применения современных АЭП, более чем у 30% пациентов с эпилепсией не удается достичь ремиссии на фоне терапии АЭП [2, 3].

Классификация АЭП

Все противоэпилептические средства можно разделить на следующие условные группы:

- старые противоэпилептические препараты (фенобарбитал, фенитоин);
- базовые АЭП (карбамазепин, вальпроевая кислота и ее производные);
- промежуточные препараты (сукцинимиды, бензодиазепины);
- новые АЭП.

Среди новых АЭП представлены как абсолютно новые химические структуры (ламотриджин, топирамат, зонисамид и др.), так и производные уже применяющихся в клинической практике препаратов: окскарбазепин (второе поколение карбамазепина), леветирacetам (второе поколение пирacetama) и др. Создание второго поколения АЭП было нацелено на расширение спектра действия лекарственного средства (ЛС), повышение его эффективности, безопасности, переносимости и улучшение фармакокинетического профиля [4]. В этой связи актуальным представляется рассмотреть вопрос терапии эпилепсии новыми АЭП на примере препарата второго поколения окскарбазепина (Трилептал®).

Принципы фармакотерапии эпилепсии у детей

Выбор тактики терапии эпилепсии в педиатрической практике представляется довольно сложной задачей по причине большого числа синдромов детского возраста, а также высокой вариабельности фармакокинетики и фармакодинамики АЭП, что обус-

ловлено возрастными особенностями детского организма. Тем не менее неврологи и эпилептологи придерживаются определенных принципов лечения заболевания. Одним из основных принципов терапии эпилепсии является инициация лечения в виде монотерапии препаратом первого ряда. Только в тех случаях, когда на фоне применения максимально допустимой дозы препарата первой линии в режиме монотерапии не отмечается положительного эффекта, осуществляется переход на препарат второго ряда.

Если монотерапия альтернативным препаратом оказывается неэффективной, подбирается комбинация из двух, в крайнем случае трех, лекарственных средств. При этом обычно комбинируют АЭП с различными механизмами действия и фармакодинамикой.

Рекомендации по применению АЭП, представленные различными экспертными группами, существенно различаются. В рекомендациях Управления по контролю качества продуктов и лекарственных средств США (FDA) содержатся указания на инициализацию терапии эпилепсии фенобарбиталом, фенитоином, карбамазепином, топираматом [5]. В детской неврологии рекомендуется начинать терапию фокальных приступов с вторичной генерализацией с карбамазепина или окскарбазепина. Так, в соответствии с рекомендациями Международной лиги по борьбе с эпилепсией (ILAE) у детей наиболее целесообразным считается назначение окскарбазепина в качестве начальной терапии впервые выявленных или ранее не леченных фокальных судорог с или без вторичной генерализации (уровень доказательности А). Показана эффективность окскарбазепина у детей и подростков в монотерапии фокальной эпилепсии, а также снижение частоты эпилептических приступов у детей с неконтролируемой эпилепсией по сравнению с исходным уровнем на 42–45% при фокальных простых и сложных и на 78% при вторично-генерализованных приступах [6, 7].

Преимущество окскарбазепина перед карбамазепином (препаратом первого поколения) заключается в отсутствии токсичных метаболитов (эпоксида). Этим обстоятельством объясняется и лучшая переносимость окскарбазепина по сравнению с его предшественником.

По данным М.М. Guerreiro и соавт. (1997), в монотерапии окскарбазепином полный контроль эпилептических приступов при фокальных эпилепсиях был достигнут у 60% пациентов [8].

В соответствии с рекомендациями Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE, 2012) окскарбазепин является препаратом первого ряда при генерализованных тонико-клонических судорогах (наряду с карбамазепином, ламотриджином и вальпроевой кислотой), при фокальных судорогах (наряду с карбамазепином, ламотриджином, леветирacetамом и вальпроевой кислотой), а также при эпилепсиях с генерализованными тонико-клоническими судорогами [9].

При подборе оптимальной дозы АЭП необходимо учитывать возрастные особенности пациентов: у больных педиатрического возраста (0–18 лет) наблюдается прямая корреляция фактического возраста ребенка с фармакокинетикой препарата. В частности, у новорожденных и детей первых лет жизни отмечается увеличение объема распределения АЭП. У детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет период полувыведения большинства АЭП снижен. Имея в виду содержание уровня белка в сыворотке крови, у новорожденных и младенцев для достижения в плазме концентрации препарата, аналогичной таковой у совершеннолетних пациентов, может потребоваться увеличение дозы



АЭП, характеризующихся высокой связываемостью с белками (фенобарбитал, вальпроевая кислота) [10].

Кроме того, необходимо учитывать пути элиминации АЭП из организма (почечный или с воздействием печеночных ферментов). Это важно в том числе и потому, что уровень почечной фильтрации в различных возрастных периодах характеризуется различной активностью. Так, в периоде новорожденности ренальный кровоток, клубочковая фильтрация и тубулярная экскреция составляют порядка 25–30% от соответствующих показателей у совершеннолетних индивидов, а после 6-месячного возраста они достигают уровня 50–70% от таковых у взрослых, что требует изменения дозы используемых АЭП [11–14].

Определенное значение в детской неврологии имеет фактор половой принадлежности пациента, страдающего эпилепсией. Так, для девочки-подростка желательно по возможности выбрать препарат, обладающий минимальной тератогенностью.

Важным фактором, влияющим на выбор антиэпилептической терапии, является наличие у пациента коморбидных состояний. В ряде случаев в зависимости от путей метаболизма и элиминации

АЭП приходится снижать дозы препаратов у детей, страдающих почечной и/или печеночной недостаточностью, а также при наличии гипоальбуминемии (редукция дозы производится, в первую очередь, в отношении препаратов, имеющих высокую связываемость с белками).

Необходимым условием безопасного лечения эпилепсии является учет путей метаболизма и взаимодействия АЭП. Биотрансформация лекарственных препаратов происходит в кишечнике и в печени при участии группы ферментов цитохрома P450 [15]. Продукты метаболизма АЭП могут как активизировать ферментативную систему цитохрома P450, так и, наоборот, ее угнетать. В результате ускорения биотрансформации другого ЛС терапевтический эффект препарата может оказаться недостаточным. Замедление биотрансформации ЛС способствует накоплению активных метаболитов в организме пациента и может вызвать нежелательное токсическое воздействие.

Как известно, к числу индукторов ферментов относятся карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал. Эти препараты индуцируют микросомальные ферменты печени и интенсифицируют биотрансформацию, в том числе собственную.

Некоторые АЭП (фенитоин, вальпроевая кислота, карбамазепин) практически полностью связываются с белками крови. По этой причине другие лекарственные средства, включая противосудорожные, могут их вытеснять из этой связи и повышать свободную концентрацию в плазме крови.

Большинство АЭП обладают множественными путями метаболизма. Так, для вальпроевой кислоты характерны цитохром-P450-опосредованный и уридин-глюкуронилтрансферазный (UGT) пути метаболизма. Именно поэтому новорожденные, дети грудного, раннего и дошкольного возраста, а также младшие школьники, получающие лечение вальпроатами, нуждаются в дозах препарата, на 25–50% превышающих таковые у взрослых [16, 17].

Терапия эпилепсии у детей окскарбазепином

Окскарбазепин – кетодериват карбамазепина, который быстро и почти полностью метаболизируется в 10,11-дигидро-10-гидроксикарбазепин [18, 19]. Фармакологические свойства окскарбазепина определяются именно этим 10-моногидроксипроизводным (МГП) [20, 21].

В отличие от карбамазепина, окскарбазепин не проходит через индуцируемый CYP3A4-опосредованный каскад оксидантного метаболизма. Наличие у окскарбазепина низкого уровня CYP-опосредованного метаболизма определяет его незначительное участие в реакциях лекарственного взаимодействия, следовательно, препарат не стимулирует аутоиндукцию. У окскарбазепина имеется низкий процент связывания с белками плазмы.

Таким образом, преимущество окскарбазепина перед карбамазепином (препаратом первого поколения) заключается в отсутствии токсичных метаболитов (эпоксидов). Этим обстоятельством объясняется и лучшая переносимость окскарбазепина по сравнению с его предшественником.

NB

Трилептал® (окскарбазепин)

Оригинальный препарат окскарбазепин представлен в Российской Федерации под торговым названием Трилептал («Новартис», Швейцария). Трилептал выпускается в форме таблеток, покрытых оболочкой, – по 150 и 600 мг, а также суспензии для приема внутрь – 60 мг/мл.

Окскарбазепин может использоваться в виде монотерапии и в составе дополнительной терапии эпилепсии. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 8–10 мг/кг/сут (в 2 приема), а средняя – 30 мг/кг/сут. Спектр показаний к применению окскарбазепина (в соответствии с инструкцией по применению препарата) включает лечение фокальных припадков с вторичной генерализацией или без нее, а также первично-генерализованных тонико-клонических припадков.



Оскарбазепин обладает линейной фармакокинетикой, что обуславливает прогнозируемый уровень препарата в плазме и позволяет отказаться от регулярного определения концентрации (фармакомониторинга). Оскарбазепин не является аутоиндуктором, а значит, не требуется коррекция дозы этого АЭП с течением времени (в отличие от карбамазепина). Оскарбазепин характеризуется длительным периодом полувыведения, что предполагает возможность двукратного приема препарата в течение суток.

Учитывая терапевтический спектр применения препаратов карбамазепинового ряда (карбамазепина и оскарбазепина), относящихся к числу одних из наиболее широко применяемых АЭП в лечении фокальных форм эпилепсии, необходимо рассмотреть преимущества и недостатки этих препаратов в сравнительной характеристике, основываясь на данных доказательной медицины.

По мнению A.W. Wamil и соавт. (1994), различия в механизмах действия могут объяснить разницу в контроле эпилептических приступов на фоне применения оскарбазепина [22].

Основной вклад в противоэпилептическое действие карбамазепина вносит блокада потенциалзависимых натриевых каналов [23]. Карбамазепин также взаимодействует с другими каналами и рецепторами, включая ГАМК-рецепторы, K^+ -каналы, L-типы «высокопороговых» Ca^{2+} -каналов и аденозинсвязывающие сайты в головном мозге [24–26]. Оскарбазепин модулирует N- и P-типы Ca^{2+} -каналов, чем можно объяснить его ингибирующее действие на высвобождение нейротрансмиттеров [27]. A.F. Ambrosio и соавт. (1999) указывали, что карбамазепин не влияет на данные каналы [28].

Ранее не было отмечено значительных взаимодействий оскарбазепина с нейромедиаторами мозга или связывания с их рецепторами. В работе С.Р. Болдыревой и А.Ю. Ермакова (2010) показано,

что эффективность карбамазепина при фокальных приступах у детей в возрасте до 1 года может быть недостаточно высокой [29]. Это обстоятельство подтверждает описанные ранее экспериментально-патогенетические данные, связанные с механизмом действия препарата и особенностями развития нейрональных рецепторов у детей. В этой связи отметим: оскарбазепин, механизм действия которого отличается от такового карбамазепина, рекомендован к применению у детей с возраста 1 месяца и является эффективным препаратом в этой возрастной категории.

В исследованиях, выполненных F. Donati и соавт. (2007), при сравнительном анализе действия, оказываемого оскарбазепином, карбамазепином или вальпроевой кислотой на когнитивные функции, было установлено: у детей и подростков с вновь диагностированной эпилепсией на фоне лечения оскарбазепином в течение 6 месяцев по сравнению со стандартной терапией противосудорожными препаратами не зафиксировано различий в исследуемых параметрах интеллекта и когнитивных функций [30].

Как указывают различные исследователи, препарат оскарбазепин хорошо переносится. Наиболее частыми побочными эффектами при терапии оскарбазепином были слабость и головная боль [30]. Применение оскарбазепина не приводило к развитию каких-либо серьезных нежелательных явлений и патологических изменениям параметров, отражающих функции печени и почек [31].

Немаловажно, что оскарбазепин характеризуется положительным влиянием на когнитивную сферу больных, оказывая умеренное психостимулирующее действие. Этот аспект приобретает особое значение в свете концепции, поддерживаемой A.P. Aldenkamp и соавт. (2001, 2004, 2005), S.G. Uijl и соавт. (2009), J. Taylor и соавт. (2010) и другими эпилептологами, согласно которой лечение эпилепсии

не может считаться адекватным, если оно нацелено исключительно на элиминацию или уменьшение числа эпилептических приступов и при этом игнорирует когнитивные аспекты болезни [32–38].

Заключение

Таким образом, оскарбазепин (Трилептал®) прочно занял свое место в лечении эпилепсии у детей и совершеннолетних пациентов, став ценным дополнением широкого спектра антиэпилептических лекарственных средств. Об этом свидетельствуют публикации зарубежных и российских специалистов [39–44]. В частности, в систематических обзорах H. Saconato и соавт. (2009) отмечают роль оскарбазепина в лечении фармако-резистентных форм эпилепсии [1]. В публикациях J.A. French и соавт. (2004), представляющих доклады подкомитета по стандартам качества, а также подкомитета по лекарственным средствам и технологии их оценки Американской академии неврологии (AAN) и Американского общества эпилепсии (AES), подчеркивается роль оскарбазепина как в лечении эпилепсии с недавним началом (дебютом), так и при рефрактерных (резистентных) формах эпилепсии [45, 46].

Применение этого нового АЭП позволяет не только добиться эффективного контроля над эпилептическими приступами, но и существенно улучшить качество жизни пациентов (в связи с хорошей переносимостью и малым числом побочных эффектов) [47–50].

Знание принципов терапии эпилепсии, а также свойств препаратов, рекомендуемых при той или иной форме эпилепсии и различных типах приступов, механизмов действия и путей метаболизма препаратов, учет возможных нежелательных явлений и индивидуальных особенностей пациента – все это в совокупности позволяет оптимизировать лечение эпилепсии в детском возрасте и добиться максимального терапевтического эффекта. ✪

недидактика