

Антиконвульсанты при неэпилептических состояниях

Давыдов О.С.

медицинский менеджер терапевтического направления,
Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн

Первая публикация о применении антиконвульсантов для лечения неэпилептических состояний появилась в 1942 году, когда Bergouignan показал эффективность фенитоина в лечении невропатической боли при тригеминальной невралгии. Через 20 лет, с начала 1960-х годов в практику лечения той же тригеминальной невралгии с успехом вошел карбамазепин, который стал одним из первых препаратов, официально зарегистрированных для лечения этого состояния.

За прошедшие с момента появления первых антиконвульсантов годы, наметился ряд точек приложения этих препаратов. В литературе описаны доказательные исследования при следующих заболеваниях и синдромах: невропатическая боль, тревожные расстройства, мигрень, фибромиалгия, биполярное расстройство, шизофрения, эссенциальный тремор

Применение антиконвульсантов при невропатической боли

Антиконвульсанты при невропатической имеют разнообразные механизмы действия, у некоторых препаратов они перекрываются. Антиболевой эффект таких препаратов, как карбамазепин, фенитоин, окскарбазепин, ламотриджин, вальпроаты, топирамат принято объяснять уменьшением высокочастотной повторяющейся импульсации нейронов посредством блокирования потенциалозависимых натриевых и кальциевых каналов в периферических нервах. Ряд препаратов (например, фенобарбитал, тиагабин, топирамат, вигабатрин и вальпроаты) усиливает нервную передачу подавляющих боль импульсов, либо непосредственно блокирует нервную передачу возбуждающих импульсов. Прегабалин и габапентин имеют принципиально новый механизм действия, связанный с воздействием на альфа-2-

дельта субъединицу потенциалзависимых кальциевых каналов и подавление процессов центральной сенситизации в заднем роге и головном мозге.

На сегодняшний день в России зарегистрировано огромное число антиконвульсантов (191 торговое наименование разных форм выпуска), предназначенных для терапии различных эпилептических синдромов. Однако невропатическая боль входит в число показаний к применению только у очень ограниченного числа лекарственных средств этой группы. К ним относятся: **фенитоин**, который зарегистрирован для лечения тригеминальной невралгии, и **карбамазепин**, показанный для лечения тригеминальной невралгии, языкоглоточной невралгии и болевой диабетической полиневропатии. **Прегабалин (Лирика)** и его предшественник **габапентин** – единственные препараты, зарегистрированные для лечения всех видов невропатической боли у взрослых. Однако количество работ, посвященных применению антиконвульсантов второго поколения для лечения невропатической боли постоянно увеличивается, и вполне возможно, что у части препаратов накопится достаточно доказательных данных для получения официальной регистрации при этом состоянии. В 2006 году были опубликованы методические рекомендации по лечению невропатической боли, созданные под эгидой Европейской Федерации неврологических обществ на основании анализа доказательных исследований за прошедшие 40 лет. В 2009 году данные рекомендации были незначительно пересмотрены в сторону расширения спектра препаратов, применяемых при терапии ряда состояний, сопровождающихся невропатической болью. Как видно из таблицы, лишь несколько антиконвульсантов имеют доказательную базу и рекомендованы к применению при невропатической боли. Прежде всего, это – прегабалин (Лирика) и габапентин (Нейронтин, Тебантин и

Состояния, сопровождающиеся невропатической болью	Методы первой линии терапии	Методы второй и третьей линии терапии
Постгерпетическая невралгия	Габапентин, прегабалин, лидокаин 8% местно	Капсаицин, опиоиды,
Тригеминальная невралгия	Карбамазепин, окскарбазепин	Хирургическое лечение
Болевые полиневропатии	Габапентин, прегабалин, ТЦА, дулоксетин, венлафаксин ER	опиоиды, трамадол
Центральная нейропатическая боль	Габапентин, прегабалин, ТЦА	Каннабиноиды, ламотриджин, опиоиды, трамадол

* Ламотриджин не зарегистрирован для лечения невропатической боли в России

Применение антиконвульсантов при мигрени, тревожных расстройствах и фибромиалгии.

др.). Карбамазепин и окскарбазепин рекомендованы для лечения только тригеминальной невралгии, а ламотриджин является средством второй линии терапии при центральной невропатической боли.

Применение антиконвульсантов при мигрени рассматривается только в рамках профилактической терапии приступов. Согласно рекомендациям Американской Академии Неврологии, для того, чтобы начать профилактическую терапию, таких приступов должно быть не менее 2-х в месяц или приступы должны быть тяжелыми, рефрактерными к лечению и приводящими к недееспособности пациента. Среди возможных механизмов профилактического действия антиконвульсантов рассматривается их влияние на систему ГАМК– глутамат или на внутриклеточные медиаторы (АТФ, ц-АМФ, протеинкиназа С и др.) посредством воздействия на кальциевые или натриевые каналы синапса. В США топирамат и вальпроаты зарегистрированы FDA для профилактики мигрени на основании ряда доказательных исследований, тем не менее, в России данные показания у этих препаратов отсутствуют.

Гипотетическую возможность применения большинства антиконвульсантов при тревожных расстройствах связывают с воздействием на ГАМК трансмиссию. Наиболее перспективными и с наиболее доказанным действием в отношении тревоги являются тиагабин, габапентин, и прегабалин, причем последний официально зарегистрирован как в США, так и в России, для лечения генерализованного тревожного расстройства – состояния, сопровождающегося хронической тревогой. Механизм анксиолитического действия прегабалина связывают с пресинаптическим ингибированием высвобождения возбуждающих нейротрансмиттеров, а в качестве доказательства его эффективности опубликованы более 7 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований.

Одним из заболеваний, также до определенной степени поддающихся лечению антиконвульсантами, является фибромиалгия или как ее еще называют «синдром индивидуальной гиперчувствительности к боли», заболевание, наиболее трудно поддающееся лечению вообще и монотерапии в частности. Из известных на сегодня антиконвульсантов доказал свою эффективность только прегабалин, исследованный, как в коротких, 8-недельных, так и в длительных, более года, исследованиях. Наличие достаточных доказательств позволило Европейской Противоревматической Лиге рекомендовать включать этот препарат в комплекс терапии фибромиалгии. Механизм действия этого препарата при фибромиалгии связывают с влиянием на центральную сенситизацию.

Таким образом, применение антиконвульсантов за рамками эпилепсии на сегодняшний день возможно при достаточно широком спектре заболеваний и синдромов, среди которых выделяется невропатическая боль, где антиконвульсанты хорошо изучены, а препаратами первой линии терапии являются прегабалин и габапентин, а также карбамазепин и окскарбазепин при тригеминальной невралгии. Для профилактики мигренозных приступов в США зарегистрированы топирамат и вальпроаты, а для лечения генерализованного тревожного расстройства все шире применяется прегабалин. Прегабалин, кроме того, является первым и единственным на сегодняшний день антиконвульсантом в США и в России, зарегистрированным для лечения такого труднокурабельного состояния, как фибромиалгия. Проводимые в последние годы в мире исследования новейших антиконвульсантов позволяют надеяться на расширение сферы применения этих препаратов за рамки только эпилепсии.