

**Д.В. КУПРИЧ**

Закрытое акционерное общество «АЛСИ Фарма»

УДК 615.015

## Современные и традиционные лекарственные препараты, регистрируемые ЗАО «АЛСИ Фарма» для применения в неврологии и психиатрии

**Куприч Дмитрий Васильевич**

ведущий менеджер по регистрации лекарственных средств

129272, г. Москва, Трифоновский тупик, д. 3, тел./факс (495) 787-70-55, e-mail: koupritch@alsi.ru

*В статье представлена история неврологии, современные и классические подходы к лечению эпилепсии и депрессии (в частности депрессии при сопутствующей эпилепсии). Отмечаются препараты, которые уже производятся ЗАО «АЛСИ Фарма», и те, что планируются к выпуску: топирамат, циталопрам, венлафаксин.*

**D.V. KUPRICH**

Closed Joint Stock Company «ALSI Pharma»

## Modern and traditional medicines, being registered by company «ALSI Pharma» for use in neurology and psychiatry

*This article is devoted to the history of neurology. Some modern and classical schemas of treatment of epilepsy and depression are shown (including depression, when treating the epilepsy patients with concomitant depression). The new (topiramate, citalopram and venlafaxine) and usual products of CJSC «ALSI Pharma» are presented in this article.*

**Keywords:** neurology, neuropathology, psychiatry, epilepsy, depression.

Человечество с древних пор и по сей день сталкивается с различными болезнями нервной системы, причем в настоящее время эти заболевания продолжают быть актуальными для врачей разных специальностей, но главным образом для невропатологов и психиатров.

**Неврология** — раздел медицины, занимающийся вопросами возникновения заболеваний центральной и периферической нервной системы, а также изучающий механизмы их развития, симптоматику и возможные способы диагностики, лечения или профилактики.

Развитие неврологии в Средние века шло медленными темпами. Китайские, византийские, иранские и арабские врачи много заимствовали из медицины Древнего мира. Что касается развития неврологии в Европе, то в позднее Средневековье оно застопорилось в связи с деятельностью инквизиции. Од-

нако, несмотря на запреты и риск для жизни, даже в это время появляются научные труды, наибольший интерес из которых представляют исследования по травмам нервной системы.

Клиническая неврология получила наибольшее развитие в арабской медицине, основываясь по существу на анатомо-физиологических основах древнекитайской и античной медицины. Заслуга арабских врачей в развитии неврологии — это эмпирическое установление и изучение при помощи многолетнего опыта и наблюдений многих средств растительного происхождения, влияющих на нервных больных.

Развитие неврологии как науки связано с появлением и совершенствованием методов исследования нервной системы.

С первой половины XIX века начинает развиваться экспериментальная невропатология: создаются первые модели эпилепсии и впервые изучаются избирательное действие фармакологических веществ на мозг.

Вторая половина XIX века — это период быстрого прогрессивного развития неврологии, определяющим фактором которого было влияние достижений физических и химических наук. Достижения электротехники и оптики, создание искусственных красителей, используемых для окраски срезов биологических тканей, коренным образом изменили представления о нервной системе по сравнению с первой половиной XIX века. Появилась возможность фиксировать и окрашивать нервную ткань, получать серийные срезы, осуществлять микроскопические исследования нервной системы. Однако гениальное предположение И.М. Сеченова о том, что любые проявления психической жизни человека — это рефлекс, могло стать научной теорией только в результате открытия конкретных форм рефлекторной деятельности головного мозга.

Эта задача была решена И.П. Павловым (1849-1936) и его школой, разработавшими учение о высшей нервной деятельности. Предложенный И.П. Павловым термин «условный рефлекс», по его определению, означает временную, изменчивую, гибкую связь любой вариации сигналов с ответной деятельностью организма. Условные рефлексы формируются в процессе индивидуального опыта животных или человека по принципу наибольшего соответствия сложившимся в данный момент условиям. Они являются одним из механизмов отражения материального мира. И.М. Сеченов, И.П. Павлов и их ученики Н.Е. Введенский и А.А. Ухтомский разработали основы теории нервного рефлекса, благодаря чему значительно расширилось представление о механизмах функционирования мозга человека.

К 1950-1970 годам развитие неврологии достигло своего пика — были разработаны многие современные методы диагностики и лечения, сформированы программы реабилитации больных, созданы лекарственные препараты и т.д.

Современная неврология добилась больших успехов в лечении многих неврологических расстройств. Имеющиеся в настоящее время в распоряжении невролога методы диагностики позволяют выявить и адекватно интерпретировать многие нарушения, что позволяет назначить оптимальную схему лечения в каждом конкретном случае.

Появление современных лекарственных препаратов, совершенствование техники нейрохирургических и ангиохирургических операций — эти достижения позволяют успешно бороться с тяжелейшими заболеваниями, которые ранее считались неизлечимыми.

Достигнутые в области неврологии успехи создали предпосылки для выделения учения о заболеваниях нервной системы в самостоятельную отрасль научной медицины. Эта отрасль получила название невропатологии.

**Невропатология** обогатилась новыми данными из области патологической анатомии, электрофизиологии, а также данными, полученными при изучении клинических симптомов болезней. Было описано большое количество самостоятельных форм патологии, разработаны методы их диагностики и лечения. В XIX в. Шарко создал французскую школу невропатологов. Ее представителями были Дюшенн, Дежерин, Бабинский, Раймон, Бурневиль, Бриссо и др.

Авторами классических работ по невропатологии в Германии были Штрюмпель, Вестфаль, Вернике, Ромберг, Фридрих, Эрб, Оппенгейм и др. В Англии в XIX в. представителями невропатологии были такие ученые, как Джексон, Говерс, Паркинсон, Томсен.

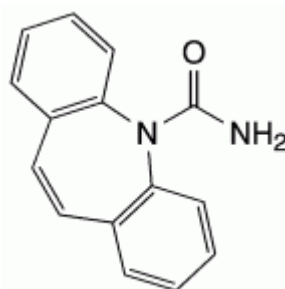
ЗАО «АЛСИ Фарма» является производителем такого широко распространенного в практике нервных болезней лекарственного средства, как винпоцетин, используемого многими больными при ишемическом поражении мозга и других энцефалопатиях сосудистого характера. Винпоцетин является про-

водным алкалоида, встречающегося у барвинка малого (*Vincapinog*). Данное лекарственное средство производится в России (г. Киров) из субстанции, поставляемой европейскими производителями (Испания и Швейцария). Винпоцетин выпускается в таблетках по 5 мг в картонных пачках №20, №30 и №50.

Эпилепсия (греч. *epilepsía*, от *epilambáno* — схватываю, нападаю), падающая болезнь, хроническое заболевание головного мозга человека, имеющее различную этиологию и характеризующееся главным образом повторными припадками, а также постепенным развитием изменений личности. Эпилепсия — одно из наиболее распространенных нервно-психических заболеваний (по различным данным, страдает около 0,5-1% населения); начинается чаще в возрасте 10-15 лет.

Многообразные формы эпилепсии традиционно разделяли на 2 группы. К так называемой генуинной (идиопатической, эссенциальной) эпилепсии относили случаи заболевания с неустановленными причинами. Понятием «симптоматическая эпилепсия» объединяли эпилептические проявления как резидульные (остаточные) явления органического поражения головного мозга (например, вследствие травмы) и как симптомы какого-либо заболевания (например, опухоли, цисты, глиомы головного мозга). В связи с многообразием причин эпилепсии ряд исследователей считают более целесообразным подразделять все эпилептические припадки на эпилептические реакции (единичные приступы, возникающие в ответ на действие чрезмерных раздражителей, например интоксикации), эпилептические синдромы (эпилептические припадки при различных заболеваниях, например при опухоли головного мозга) и собственно эпилепсию (самостоятельное заболевание).

Одним из наиболее часто назначаемых препаратов для лечения эпилепсии является лекарственное средство карбамазепин, который выпускается ЗАО «АЛСИ Фарма» в таблетках дозировки 200 мг (имеет риск) в пачках №50. Карбамазепин — производное иминостильбена с карбамильной группой в 6-м положении, которая в основном определяет его противосудорожный эффект. Его структурная формула близка к трициклическим антидепрессантам.



Показания:

- Эпилепсия (монотерапия или в составе комплексной терапии):
  - сложные и простые парциальные припадки (с потерей или без потери сознания) с вторичной генерализацией или без нее;
  - генерализованные тонико-клонические припадки. Смешанные формы эпилептических припадков.
- Острые маниакальные состояния и поддерживающая терапия биполярных аффективных расстройств с целью профилактики обострений или снижения выраженности клинических проявлений.
- В комплексной терапии синдром алкогольной абстиненции.



- Невралгия тройничного нерва (идиопатическая, при рассеянном склерозе), идиопатическая невралгия языкоглоточного нерва.

- Болевой синдром при диабетической нейропатии.
- Полиурия и полидипсия нейрогормональной природы при несахарном диабете.

Карбамазепин в процессе метаболизма образует карбамазепин-эпоксид, обладающий теми же свойствами, что и исходный препарат, и обеспечивает даже при применении обычных форм существенное пролонгирование противоэпилептического действия. В экспериментах препарат эффективно подавляет судороги на максимальный электрошок, на уровне одиночных нейронов он подавляет высокочастотную разрядную активность, усиливает инактивацию зависимых от напряжения  $\text{Na}^+$ -каналов и задерживает восстановление их активности. Кроме того, карбамазепин снижает проводимость  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов, влияет на синаптическую передачу, частично блокируя действие аспартата и глутамата, тормозит захват катехоламинов в высоких концентрациях, усиливает ГАМК-эргическое торможение. Очевидно, такое многообразие нейрофармакодинамических эффектов обуславливает комплексное позитивное действие карбамазепина, обеспечивающее не только эффективное подавление эпилептических припадков, но и хороший тимолептический эффект, устранение поведенческих и психических расстройств, сопутствующих эпилепсии.

С самого начала его применения карбамазепин 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 эпилепсии, карбамазепин в монотерапии эффективен в 75–85% случаев, причем приблизительно у половины достигается полное прекращение припадков. Не уступая в эффективности фенитоину, фенобарбиталу и вальпроату, карбамазепин дает достоверно меньше побочных эффектов, в связи с чем обеспечивается лучшее качество жизни, переносимость и реже возникает потребность в смене препарата.

Как уже указывалось выше, карбамазепин, помимо подавления припадков, оказывает положительный эффект в отношении настроения, нормализации процессов мышления и коммуникации, социального функционирования. Препарат эффективен также в качестве симптоматического лечения пациентов с пароксизмальными поведенческими нарушениями неэпилептической природы, в частности детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности, которые нередко попадают на прием к эпилептологу с входным диагнозом «эписиндром», но после снятия эпилептического диагноза по своему состоянию требуют определенной помощи. В этих случаях назначение небольших доз (обычно 300–400 мг/сутки) на период 2–6 мес. оказывает хороший эффект в отношении поведения и школьной адаптации.

Таким образом, карбамазепин относится к препаратам первого выбора при наиболее часто встречающихся типах парциальных и генерализованных припадков и подавляющего большинства эпилепсий у молодых и взрослых пациентов, особенно наиболее труднокурабельных симптоматических и криптогенных. В подавляющем большинстве случаев (70–85%) он эффективен в монотерапии, что соответствует «золотому стандарту» лечения эпилепсии, а при необходимости хорошо комбинируется с другим препаратом первого выбора — вальпроатом, показывая хорошие фармакодинамические свойства. Помимо подавления эпилептических припадков, карбамазепин характеризует положительный эффект в отношении психиче-

ских эмоциональных и познавательных функций. Эти эффекты обусловлены тем, что карбамазепин подавляет межприступную эпилептическую активность нейронов мозга, которая является главным фактором психических и поведенческих расстройств при эпилепсии.

В последние десятилетия в лечении эпилепсии произошел значительный прорыв благодаря применению современных базовых противоэпилептических препаратов (ПЭП). При большинстве форм эпилепсии, за исключением доброкачественных и абсолютно неизлечимых, правильно подобранная терапия может существенно улучшить прогноз заболевания и повысить качество жизни пациентов даже в условиях неполного контроля приступов. Однако все еще нередки случаи резистентного течения заболевания. Наибольший процент резистентных случаев наблюдается при симптоматических фокальных формах эпилепсии. Фокальные приступы встречаются наиболее часто и наблюдаются в 60% всех случаев эпилепсии. ПЭП старого поколения, традиционно применяемые в лечении эпилепсии, такие как фенобарбитал, дифенин, карбамазепин и производные вальпроовой кислоты, обладают множеством побочных эффектов, и, что немаловажно, нередко отмечается их отрицательное влияние на когнитивные функции.

Одним из новых ПЭП, синтезированных в последние годы, является топирамат. По своей структуре он принципиально отличается от других ПЭП, являясь сульфатзамещенным производным фруктозы. Механизм действия топирамата сложен и до конца не изучен. Показано, что в основе фармакологических эффектов данного препарата лежит воздействие на все основные механизмы развития эпилептического процесса, что принципиально выделяет его среди других ПЭП. Это воздействие заключается в следующем:

- блокада  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  потенциалзависимых ионных каналов, приводящая к ослаблению эпилептиформных разрядов и потенциалов действия;

- максимально выраженное среди всех ПЭП повышение активности ГАМК-эргической нейромедиации за счет активации связывания ГАМК с ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами путем аллостерической модификации хлорного ионофора;

- блокада глутаматергических рецепторов каинатного типа;

- ингибирование активности карбоангидразы [4].

Сегодня достаточно обоснована концепция, согласно которой блокада  $\text{Na}^+$  каналов в большей мере предопределяет собственно антиконвульсивный эффект, тогда как влияние на ГАМК- и глутаматергические рецепторы лежит в основе психотропного действия.

#### **Топирамат применяется:**

- в качестве монотерапии при впервые диагностированной эпилепсии;

- в качестве вспомогательного лекарственного средства у взрослых и детей старше 2 лет — парциальные или генерализованные тонико-клонические припадки;

- при эпилептических припадках на фоне синдрома Леннокса — Гасто.

**Психиатрия** («психе» — душа, «иатреиа» — лечение) — наука о проявлениях, этиологии и патогенезе психических болезней, их предупреждении, лечении и организации помощи. Развитие психиатрии исторически сложилось так, что область ее исследований не ограничилась психозами, но распространилась и на неврозы, а также психические изменения, наступающие при соматических болезнях. Психиатрия является частью медицины — медицинской дисциплиной. В свою очередь она



разделяется на общую психиатрию, изучающую основные, общие для многих психических болезней закономерности проявления и развития расстройств психической деятельности, вопросы этиологии и патогенеза, природу психических психопатологических процессов, их причины, принципы, классификации, проблемы восстановления, методы исследования, и частную психиатрию, исследующую отдельные психические болезни.

ЗАО «АЛСИ Фарма» выпускает классический для психиатрии препарат антипсихотического действия — галоперидол, это нейролептик относящийся к производным бутирофенона. Название данного препарата начинается от слова «гало», что, вероятно, связано с английским словом «halo», обозначающем «ореол, сияние, нимб». Это объясняет то, что галоперидол показан при таких состояниях как:

- Острые и хронические психозы, сопровождающиеся возбуждением, галлюцинаторными и бредовыми расстройствами, маниакальные состояния, психосоматические расстройства.
- Расстройства поведения, изменения личности (параноидные, шизоидные, и другие), синдром Жилия де ля Туретта, как в детском возрасте, так и у взрослых.
- Тики, хорея Геттингтона.
- Длительно сохраняющаяся и устойчивая к терапии икота и рвота, в том числе связанная с противоопухолевой терапией.
- Премедикация перед оперативным вмешательством.

По данным Всемирной организации здравоохранения, к 2020 году депрессия выйдет на второе место после сердечно-сосудистых заболеваний по частоте встречаемости [5]. Исследования, посвященные эмоциональным нарушениям у больных эпилепсией малочисленны и противоречивы. Этот факт связан с тем, что у больных с эпилептическими приступами эпизоды эмоциональных нарушений не всегда бывают распознаны и расценены как депрессивное или тревожное расстройство из-за схожести данных расстройств и проявлений с собственно приступами или побочными эффектами противосудорожных препаратов.

Недостаточная диагностика аффективных расстройств при эпилепсии имеет много причин. Одна из них — это недостаточная настороженность врача в отношении симптомов, которые могут быть у пациентов с депрессией. Это связано с тем, что отсутствует адекватная подготовка по психиатрии у врачей неврологов и эпилептологов. Другая причина заключается в том, что депрессии при эпилепсии имеют атипичные клинические проявления, которые не удается классифицировать как стандартные психиатрические заболевания.

ЗАО «АЛСИ Фарма» выпускает антидепрессанты амитриптилин и флуоксетин, а также мы готовим к выпуску циталопрам, венлафаксин. Особенностью наших препаратов является более доступная по сравнению с импортными лекарствами цена и высокое качество, которое контролируется на всех стадиях производства.

#### Терапия депрессии у больных эпилепсией

Учитывая, что отдельные симптомы депрессии могут быть частью самого эпилептического приступа, данный вид симптомов не требует лечения антидепрессантами. Та симптоматика, которая возникает у пациента в интериктальном периоде, сохраняется длительное время и соответствует критериям депрессии легкой и средней степени тяжести требует назначения антидепрессантов. Пациенты с тяжелыми депрессивными расстройствами, с суицидальными мыслями и попытками в анамнезе, биполярные аффективные расстройства, эпилептические психозы должны наблюдаться психиатром, а не неврологом.

Пациенты с эпилепсией постоянно принимают противоэпилептические препараты как в режиме монотерапии, так и в режиме политерапии, многие препараты влияют на микросомальные ферменты печени (система цитохрома P450). Таким образом, препарат, назначаемый пациентам с эпилепсией и симптомами депрессии должен обладать минимальными лекарственными взаимодействиями, хорошим профилем переносимости, минимальными побочными эффектами. Согласно одной из основных теорий, депрессия возникает у пациента при имеющемся дефиците одного из основных биогенных аминов — серотонина, дофамина и норадреналина. Наибольшее развитие получила концепция развития депрессии при дефиците серотонина. Серотонин отвечает за хорошее настроение (собственно, тимоаналептический эффект), осуществляет контроль за импульсивными влечениями и половым поведением, снижает уровень агрессивности, участвует в регуляции сна и аппетита, уменьшает чувствительность к боли [С.Н. Мосолов, 2000].

При анализе литературы найдены единичные работы, посвященные применению антидепрессантов у пациентов с эпилепсией и депрессией. В одном из исследований показано, что при применении флуоксетина и циталопрама отмечалось незначительное снижение частоты приступов и редукция симптомов депрессии [4].

Таким образом, особый интерес в лечении депрессивных расстройств у пациентов с эпилепсией представляют препараты, которые относятся к II поколению антидепрессантов — они являются селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС). К ним относятся: флувоксамин, флуоксетин, сертралин, пароксетин, циталопрам и эсциталопрам. Благодаря тому, что препараты данной группы воздействуют лишь на одну нейромедиаторную систему, они имеют меньше побочных эффектов, чем препараты, воздействующие на несколько нейромедиаторных систем (норадреналинергическую, дофаминергическую). Механизм действия СИОЗС заключается в блокаде обратного захвата серотонина, который является естественным процессом сохранения нейромедиатора и регуляции количества свободного нейромедиатора в синаптической щели, что в конечном итоге обеспечивает адекватную передачу нервного импульса через синаптическую щель.

Циталопрам является одним из современных препаратов, относящихся к СИОЗС. Препарат обладает минимальным аффинитетом к гистаминовым, мускариновым и адренергическим рецепторам. Этим объясняется минимальное количество побочных реакций, хорошая переносимость препарата.

Фармакокинетические характеристики циталопрама следующие. Системная биодоступность препарата составляет 80%. Максимальная концентрация в плазме достигается через 2-4 часа. Поскольку циталопрам является жирорастворимым соединением, он легко всасывается и может назначаться вне связи с приемом пищи. Средний период полувыведения препарата составляет 30-33 ч., что делает возможным однократный прием. При регулярном приеме стабильная концентрация в плазме устанавливается в пределах 1-2 нед. Циталопрам имеет линейную фармакокинетику, что обеспечивает прямую зависимость между вводимой дозой и концентрацией препарата в плазме крови. Это позволяет безопасно подобрать оптимальную дозировку. Фармакокинетика препарата весьма адекватна для использования в пожилом возрасте.

Важным преимуществом циталопрама является и его меньший, чем у других антидепрессантов, потенциал к лекарственному взаимодействию. Это объясняется его более низкой, чем у других СИОЗС интенсивностью связывания с протеинами плазмы и ингибирования изоферментов печени в системе цитохрома P-450. Следовательно, препарат может безопасно



назначаться совместно с другими медикаментами, которые получает больной.

Длительное применение циталопрама не приводит к развитию толерантности к ингибированию обратного захвата серотонина. Препарат не вызывает синдрома зависимости и реакции отмены.

#### Заключение

Психиатрия, являясь самостоятельной клинической дисциплиной, вместе с тем неотделима от всех других разделов медицины. При всякой болезни страдает весь организм, а следовательно, в той или иной мере и психика. Поэтому вне зависимости от характера своей специальности каждый врач, распознавая любую болезнь, особенности ее развития и течения у отдельного больного, всегда исследует и его психическое состояние (сознание, настроение, поведение, отношение к своей болезни). Всякая терапия, включая и хирургическое вмешательство, неразрывно связана с влиянием на психику, с чем также всегда считается врач любой специальности. Исследование отклонений со стороны психики и все попытки влияния на нее возможны лишь при знании психиатрии. В противном случае понимание психического состояния больных осуществляется, как правило, лишь в пределах знахарства. Значительное число психических болезней протекают с нали-

чием выраженных соматических и невротических расстройств при минимальной выраженности психических. Это и налагает на врачей самых различных специальностей ответственность за раннюю диагностику психической болезни, ведь от этого во многом зависит дальнейшая судьба больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зенков Л.Р. Алгоритмы выбора препаратов в лечении фокальной эпилепсии // Русский медицинский журнал. — 2004. — Т. 12, № 5. — С. 270-275.
2. Зенков Л.Р. Фармакологическое лечение эпилепсии // Русский медицинский журнал. — 2000. — Т. 8, № 10. — С. 411-417.
3. Карлов В.А., Лапин А.А. Неотложная помощь при судорожных состояниях. — М., 1982.
4. Hovorka J., Herman E., Nemcova I. Treatment of interictal depression with citalopram in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2000; 1: 444-447.
5. Michaud C.M., Murray C.J., Bloom C.M. Burden of disease: Implications for future research. *JAMA*; 2001; 535-539.
6. Wolf С. (Вульф К.). Медикаментозное лечение эпилепсии. — В кн.: Темин П.А., Никанорова М.Ю. (ред.). Диагностика и лечение эпилепсии у детей. — Можайск-Терра, 1997; С. 581-631.



## ГОУ ДПО «КАЗАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ РОСЗДРАВА»

**ГОУ ДПО «КГМА Росздрави» приглашает медицинских и фармацевтических работников пройти обучение по программам дополнительного профессионального образования с получением документов государственного образца согласно лицензии Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки:**

Для профессиональной переподготовки **по 46 направлениям** и повышения квалификации (общее усовершенствование) **по 47 специальностям.**

КГМА проводит послевузовское медицинское обучение в аспирантуре **по 30 специальностям**, в ординатуре — **по 47 специальностям** (новое направление по специальности «сердечно-сосудистая хирургия»), в интернатуре — **по 15 специальностям.**

В процессе обучения используются современные методы и методики, основанные на достижениях мировой медицинской науки. В вашем распоряжении просторные классы, лекционные аудитории, научная библиотека, возможности применения IT-технологий.

**НАШИ ДВЕРИ ВСЕГДА ОТКРЫТЫ ДЛЯ ВАС!**  
420012, г. Казань, ул. Муштари, д. 11  
Тел.: (843) 238-54-13, 233-34-75