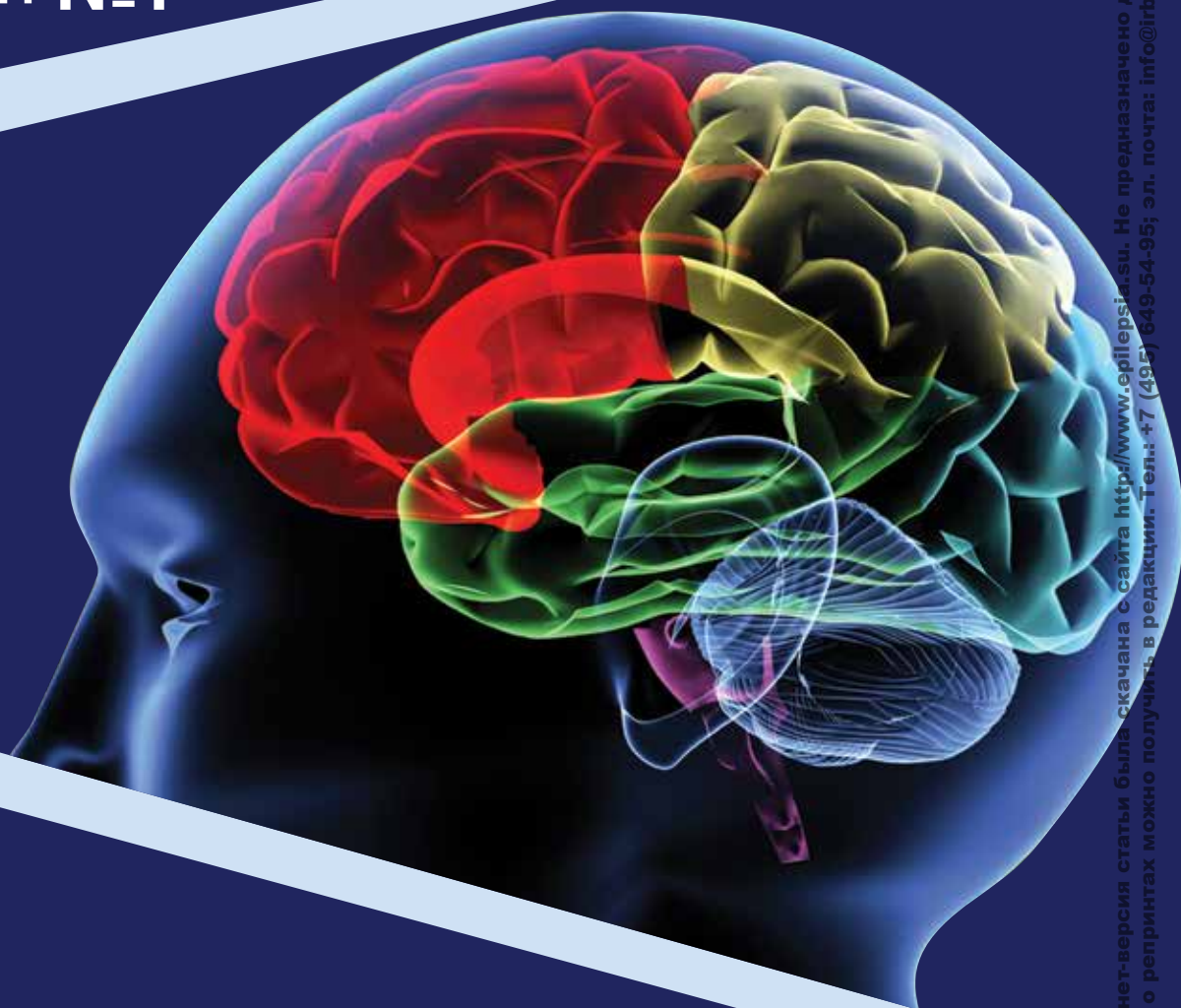


ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2019 Том 11 №1



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2019 Vol. 11 №1

www.epilepsia.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Резолюция заседания экспертов рабочей группы Российской Противозепилептической Лиги

(5 марта 2019 г., Москва)

В заседании экспертов рабочей группы Российской Противозепилептической Лиги приняли участие проф. Г. Н. Авакян (Москва), проф. Власов П. Н. (Москва), проф. И. Г. Рудакова (Москва), проф. А. В. Лебедева (Москва), проф. С. Г. Бурд (Москва), проф. К. В. Воронкова (Москва), проф. И. А. Жидкова (Москва), проф. М. Я. Киссин (Санкт-Петербург), проф. Л. В. Липатова (Санкт-Петербург).

Заседание было посвящено проблеме индивидуализации стартовой терапии фокальной эпилепсии у различных групп пациентов. В качестве введения представлены следующие положения.

На 68-й ассамблее ВОЗ (2015 г.) принята резолюция WNA68.20 «Глобальное бремя эпилепсии и необходимость координированных мер на уровне стран в целях воздействия на ее последствия в области здравоохранения, социальной сфере и области информирования общественности». В рамках данной резолюции ВОЗ настоятельно призывает государства-члены принять следующие меры: поддерживать разработку и осуществление стратегий борьбы с эпилепсией, в частности для улучшения доступа к безопасным, эффективным противозепилептическим препаратам (ПЭП) с гарантированным качеством и содействия их доступности, а также включать основные ПЭП в национальные перечни основных лекарственных средств [1].

С позиций стратегии лечения эпилепсии современная эпилептология постулирует следующее:

1. Лечение должно быть начато без промедления сразу после установления диагноза «эпилепсия»/«эпилептическая энцефалопатия». Потенциально каждый эпилептический приступ может нести в себе угрозу жизни и здоровью.

2. Чем раньше назначена адекватная терапия, тем лучше медицинский и социальный прогноз для пациента.

3. Наиболее эффективной и прогностически значимой является стартовая терапия. Каждая последующая терапия дает существенно меньший прирост эффективности [2].

Для прогноза течения эпилепсии наиболее важен эффект первой монотерапии, позволяющей достигнуть ремиссии в 60% случаев [3]. В то же время количество ремиссий эпилепсии в среднем на территории РФ, по данным эпидемиологического исследования, составляет 14,93% [4], что является свидетельством низкого качества оказания помощи больным эпилепсией (БЭ) в нашей стране и требует соответствующего внимания.

В результате дискуссии экспертов рабочей группы сделаны следующие выводы:

1. Необходимость тщательного индивидуализированного подхода к выбору препарата для стартовой терапии фокальной эпилепсии обусловлена особенностями клинических проявлений заболевания, высокой частотой формирования медикаментозной резистентности, в значительной части случаев – длительным применением комбинаций противозепилептических препаратов и высокой степенью распространенности патогенетически связанных коморбидных расстройств соматического и психопатологического спектра.

2. Предпочтение следует отдавать препаратам с возможностью применения как в стартовой монотерапии, так и в последующих схемах лечения в качестве основы для создания рациональной комбинированной терапии без потери эффективности и ухудшения переносимости, обладающим минимальными межлекарственными взаимодействиями [5].

3. Индивидуальный подход, а не только соответствие ПЭП электроклиническим характеристикам приступов, является основой его приоритетного выбора.

При этом предпочтение следует отдавать ПЭП с минимальным потенциалом межлекарственных взаимодействий с препаратами для коррекции коморбидных состояний, не оказывающим влияние на их течение [5]. Это особенно касается выбора препарата из группы блокаторов натриевых каналов, которые являются препаратами первого выбора, обладая оптимальной эффективностью при фокальной эпилепсии, но часто несут в себе тот или иной потенциал межлекарственных взаимодействий и оказывают влияние на коморбидные состояния, иногда существенно воздействуя на эффективность лечения эпилепсии, качество жизни и здоровье пациентов.

4. При выборе ПЭП для стартовой и последующей терапии из группы блокаторов натриевых каналов следует руководствоваться принципами оптимального потенциала безопасности при долгосрочном применении с учетом индивидуальных характеристик пациента и возможности быстрого введения препарата с достижением терапевтических доз.

5. Лакосамид – первый в своем роде блокатор натриевых каналов нового поколения, обладающий уникальной химической структурой, инновационным механизмом действия (селективное усиление медленной инактивации вольтаж-зависимых натриевых каналов), позволяющим увеличить латентное время нейрона к восприятию нового возбуждения в сотни раз по сравнению с традиционными блокаторами натриевых каналов (карбамазепин (КБЗ), окскарбазепин, фенитоин, ламотриджин) [6,7].

6. Лакосамид – обладатель наилучшего фармакокинетического профиля в ряду не только препаратов блокаторов натриевых каналов, но и прочих ПЭП, что дает ему существенные преимущества в комбинированной терапии с любыми другими препаратами различных групп и обеспечивает отсутствие существенных МЛВ [5,8].

7. При применении лакосамида зарегистрированы высокие показатели удержания на терапии. Кроме того, при длительном применении препарата не отмечается новых неожиданных нежелательных явлений, при этом он может применяться пациентами длительно, на протяжении многих лет.

8. Лакосамид демонстрирует сопоставимую с КБЗ клиническую эффективность и лучшую переносимость в стартовой терапии фокальной эпилепсии по результатам исследования I (наивысшего) класса доказательности [9], однако полярно отличается от КБЗ, имея наилучшие показатели по следующим параметрам: показатели фармакокинетического профиля, стабильность плазменной концентрации, потенциал создания успешных комбинаций с ПЭП и препаратами других групп [10].

9. На протяжении многолетнего применения в реальной клинической практике лакосамид продемонстрировал эффективность в широкой популяции пациентов, в том числе, у подростков, женщин репродуктивного возраста, пожилых пациентов, па-

циентов с соматической и психиатрической коморбидностью.

10. Относительно быстрый темп титрации лакосамида по сравнению с другими блокаторами натриевых каналов, возможный старт терапии с разовой насыщающей дозы, наличие внутривенного способа введения позволяет добиться быстрого контроля над приступами, в т.ч. в urgentных ситуациях, при сохранении минимального риска развития нежелательных явлений [11,12].

11. ПЭП для лечения пожилых БЭ должны соответствовать требованиям минимальной токсичности, характеризоваться благоприятным профилем фармакокинетики и потенциалом межлекарственных взаимодействий, отсутствием значимого влияния на соматические, психоневрологические, когнитивные и поведенческие функции. Оптимально применение тактики монотерапии [13]. Результаты применения лакосамида по данным клинических исследований и последующей клинической практики у пациентов старше 65 лет свидетельствуют о его высокой эффективности. Профиль безопасности препарата в старшей возрастной группе сопоставим с общей популяцией пациентов. В этой связи выбор лакосамида для данной категории пациентов с эпилепсией представляется не только оправданным, но и предпочтительным [5]. При этом на старте терапии обязательно учитывать, что лакосамид противопоказан при атриовентрикулярной блокаде II или III степени, поэтому назначение лакосамида, как и других ПЭП из группы блокаторов натриевых каналов, возможно только при обязательном контроле электрокардиограммы.

12. С учетом высокой представленности фокальных форм эпилепсии в подростковом возрасте и способности ПЭП вызывать когнитивные, нейропсихологические, психиатрические, поведенческие нарушения, использование препаратов с минимумом подобного негативного воздействия и положительно комплаентным эффектом, является особенно важным в указанной возрастной группе. Доказанная эффективность лакосамида в стартовой монотерапии фокальных форм эпилепсии при наличии вторично генерализованных приступов позволяет с успехом применять его у подростков.

13. К особой группе пациентов относятся женщины репродуктивного возраста, поскольку при лечении эпилепсии у них необходимо учитывать все аспекты, связанные с фертильной функцией. В связи с этим предпочтение отдается ПЭП, не взаимодействующим с комбинированными оральными контрацептивами, не влияющим на уровень женских половых гормонов и обладающим низким тератогенным эффектом [14]. Именно такими свойствами обладает лакосамид, который может быть препаратом выбора для лечения фокальных эпилепсий у женщин репродуктивного возраста как в режиме монотерапии, так и в составе рациональной политерапии [5].

14. Выбор лакосамида у пациентов с психиатрической коморбидностью является предпочтительным не только из-за его основных противосудорожных свойств, благоприятного профиля переносимости и наивысших фармакокинетических характеристик, но и в связи с тем, что в клинической практике применение лакосамида не ухудшает когнитивные функции пациентов с эпилепсией и демонстрирует позитивное психотропное действие [15,16].

Заключение / Conclusion

Таким образом, можно утверждать, что лакосамид может являться препаратом приоритетного выбора в линейке ПЭП группы блокаторов натриевых каналов и имеет высокие перспективы клинического применения в инициальной монотерапии в различных когортах пациентов с фокальной эпилепсией: подростки, женщины фертильного возраста, пожилые, пациенты с соматическими и психическими заболеваниями [5].



Базовый препарат для Монотерапии фокальной эпилепсии

- Оптимальный контроль эпилептических приступов в монотерапии фокальной эпилепсии^{1,2}
- Возможность применения в режимах монотерапии и политерапии^{1,2}
- Высокая эффективность в лечении неконтролируемых эпилептических приступов^{1,2}



За дополнительной информацией обращайтесь:

ООО «ЮСБ Фарма», Москва, 105082, Переведеновский пер., д. 13, стр. 21.
Тел.: 8 495 644-3322,
факс: 8 495 644-3329

E-mail: medinfo.rus@ucb.com,
www.ucbrussia.ru
RUCIS/MPR/1708/0081

Краткая инструкция по применению препарата Вимпат®

Действующее вещество: Лакосамид. Формы выпуска: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой: 50 мг, 100 мг, 150 мг или 200 мг. Раствор для инфузий: 10 мг/мл, 200 мг препарата во флаконе.

Показания: В качестве монотерапии или дополнительной терапии парциальных судорожных приступов, сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией, у взрослых и подростков (16-18 лет) – эпилепсией.

Способ применения и дозы: Таблетки. Внутрь. Суточную дозу делят на 2 приема – обычно утром и вечером, вне зависимости от приема пищи. Монотерапия: Рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг два раза в день, которая должна быть увеличена до начальной терапевтической дозы 100 мг два раза в день по истечении 1-ой недели. Лечение лакосамидом может быть также начато с дозы 100 мг 2 раза в день на основании оценки врача необходимости снижения судорожной активности по сравнению с риском побочных эффектов. В зависимости от ответа и переносимости, поддерживающая доза может быть увеличена на 100 мг/сут (по 50 мг два раза в день) с интервалами в неделю, вплоть до максимальной суточной поддерживающей рекомендуемой дозы 600 мг/сут (по 300 мг два раза в день). Если при достижении дозировки 400 мг/сут у пациента сохраняется необходимость в приеме дополнительных противосудорожных препаратов, необходимо следовать режиму дозирования, предусмотренному для дополнительной терапии (см. ниже). Дополнительная терапия: Рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг два раза в день, которая должна быть увеличена до начальной терапевтической дозы 100 мг два раза в день в течение 1-ой недели. В зависимости от ответа и переносимости, доза может быть увеличена на 100 мг/сут (по 50 мг два раза в день) с интервалами в неделю, вплоть до максимальной суточной поддерживающей рекомендуемой дозы 400 мг/сут (200 мг два раза в день). Раствор для инфузий: Внутривенно в течение 15-60 минут 2 раза в день. Рекомендуемая стартовая доза составляет 50 мг 2 раза в день. Далее подбор дозы осуществляется так же, как и для таблетированной формы. Раствор можно вводить без дополнительного разведения или разведенным. Имеется опыт использования раствора для инфузий длительностью не более 5 дней. Следует переходить на пероральный прием препарата сразу, как только это станет возможным. Также лечение лакосамидом может быть начато с разовой насыщающей дозы 200 мг, с последующим назначением суточной дозы приблизительно 12-15 мг 100 мг два раза в сутки (200 мг/сут) поддерживающего режима дозирования. Насыщающая доза может применяться у пациентов в ситуациях, когда врач определяет, что быстрое достижение равновесной концентрации в плазме и терапевтический эффект гарантирован. Это должно применяться под медицинским контролем, учитывая возможное увеличение числа нежелательных реакций со стороны

¹Yuksel M and al. Efficacy, safety, and tolerability of lasocamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Neurol. 2017; 16(1): 43-54

²Инструкция по препарату Вимпат® (таблетки, раствор для инфузий), дата доступа: апрель 2017

центральной нервной системы. Лечение препаратом Вимпат® может быть начато как с приема таблеток внутрь, так и с внутривенного введения раствора для инфузий. При необходимости можно заменить прием таблеток внутривенным введением без последующей титрования дозы и наоборот. При этом не следует менять суточную дозу и кратность применения (2 раза в день).

Противопоказания: Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из компонентов препарата. Атриовентрикулярная блокада II или III степени. Возраст до 16 лет.

С осторожностью: У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин). У пациентов с нарушениями проводимости в анамнезе или заболеваниями сердца, такими как сердечная недостаточность или инфаркт миокарда в анамнезе. Пациенты с повышенным риском заболеваний сердца. В комбинации с препаратами, которые вызывают удлинение интервала QT.

Побочные реакции: Самыми частыми побочными реакциями были: головокружение, головная боль, тошнота и диарея. Очень частые побочные реакции: депрессия, спутанность сознания, бессонница, головокружение, головная боль, нарушение зрения, нарушение координации движений, нарушение памяти, когнитивные нарушения, сонливость, тремор, истощение, гипестезия, дисгевзия, нарушение внимания, парестезия, диплопия, нечеткость зрения, вертиго, шум в ушах, тошнота, рвота, запор, метеоризм, диспепсия, сухость во рту, диарея, зуд, сыпь, мышечные спазмы, нарушение походки, астения, утомляемость, раздражительность, чувство опьянения, падения, покраснение кожи/повышенный риск получения травм (из-за нарушения координации движений и головокружений), ушибы. Выраженность некоторых побочных реакций зависит от дозы и уменьшается после ее снижения. Частота и тяжесть побочных реакций со стороны центральной нервной системы (ЦНС) и желудочно-кишечного тракта обычно уменьшаются со временем. Применение лакосамида сопровождается дозозависимым удлинением интервала QT.

Взаимодействие: Результаты исследований in vitro свидетельствуют о низкой вероятности взаимодействия лакосамида с другими препаратами.

Полную информацию о побочных эффектах и лекарственных взаимодействиях читайте в инструкции по применению препарата

Регистрационные устройства: Таблетки – ЛС-009187/09, раствор для инфузий – ЛС-009147/09

Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению перед назначением препарата.

Литература:

1. Global burden of epilepsy and the need for coordinated action at the country level to address its health, social and public knowledge implications, WHA Resolution, 26 May 2015 URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_R20-ru.pdf, доступ декабрь 2015.
2. Schiller Y., Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology*. 2008; 70: 54-65.
3. Kwan P. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 1: 1069-77.
4. Guekht A., Hauser W. A., Milchakova L., Churillina Y., Shpak A., Gusev E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res.* 2010 Dec; 92 (2-3): 209-18.
5. Рудакова И. Г., Власов П. Н., Липатова Л. В., Воронкова К. В. Лакосамид (Вимпат). Перспективы клинического применения. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017; 9: 147-152. (in Russ). <https://doi.org/10.17116/jnevro201711791147-152>.
6. Curia G., Biagini G., Perucca E. et al. Lacosamide: a new approach to target voltage-gated sodium currents in epileptic disorders. *CNS Drugs* 2009; 23 (7): 555-568.
7. Errington A. C., Stohr T., Heers C., Lees G. The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. *Mol Pharmacol*. 2008; 73 (1): 157-169.
8. Panayiotopoulos C. P. Principles of therapy in the epilepsies. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Springer London. 2010; 173-235.
9. Baulac M., Rosenow F., Toledo M., Terada K., Li T., De Backer M., Werhahn K. J., Brock M. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2017; 16: 43-54.
10. Brodie M. J. et al. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia*. 2013; 54: 11-27.
11. Власов П. Н., Камелькова Е. Г., Дрожжина Г. Р. Эффективность и переносимость лакосамида для внутривенного введения при urgentных неврологических ситуациях. Спецвыпуск Эпилепсия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; (1S): 60-3. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2501>.
12. Власов П. Н. Внутривенные формы противоэпилептических препаратов в России. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; (1S): 48-53. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1S-48-53>.
13. Власов П. Н., Шахабасова З. С., Филатова Н. В. Эпилепсия, впервые выявленная у пожилых пациентов: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия. Фарматека. 2010; 7: 40-47. eLIBRARY ID: 15103356.
14. Карлов В. А., Гехт А. Б., Гузева В. И., Липатова Л. В., Базилевич С. Н., Мкртчян В. Р., Власов П. Н., Жидкова И. А., Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Лебедева А. В. Алгоритмы моно- и политерапии в клинической эпилептологии. Часть 2. Особенности лечения отдельных групп пациентов. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2016; 7: 120-129. eLIBRARY ID: 26469142.
15. Helmstaedter C., Witt J. A. The longer-term cognitive effects of adjunctive antiepileptic treatment with lacosamide in comparison with lamotrigine and topiramate in a naturalistic outpatient setting. *Epilepsy & Behavior*. 2013; 26: 182-187. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.11.052>.
16. Moseley B. D., Cole D., Iwuora O., Strawn J. R., Privitera M. The effects of lacosamide on depression and anxiety in patients with epilepsy. *Epilepsy Research*. 2015; 110: 115-118. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.1012.1007>.

References:

1. Global burden of epilepsy and the need for coordinated action at the country level to address its health, social and public knowledge implications, WHA Resolution, 26 May 2015 http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_R20-ru.pdf, dostup dekabr' 2015.
2. Schiller Y., Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology*. 2008; 70: 54-65.
3. Kwan P. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 1: 1069-77.
4. Guekht A., Hauser W. A., Milchakova L., Churillina Y., Shpak A., Gusev E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res.* 2010 Dec; 92 (2-3): 209-18.
5. Rudakova I. G., Vlasov P. N., Lipatova L. V., Voronkova K. V. Lacosamide (vimpat). Prospects for clinical application. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S. S. Korsakova*. 2017; 9: 147-152. (in Russ). <https://doi.org/10.17116/jnevro201711791147-152>.
6. Curia G., Biagini G., Perucca E. et al. Lacosamide: a new approach to target voltage-gated sodium currents in epileptic disorders. *CNS Drugs*. 2009; 23 (7): 555-568.
7. Errington A. C., Stohr T., Heers C., Lees G. The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. *Mol Pharmacol*. 2008; 73 (1): 157-169.
8. Panayiotopoulos C. P. Principles of therapy in the epilepsies. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. *Springer London*. 2010; 173-235.
9. Baulac M., Rosenow F., Toledo M., Terada K., Li T., De Backer M., Werhahn K. J., Brock M. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2017; 16: 43-54.
10. Brodie M. J. et al. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia*. 2013; 54: 11-27.
11. Vlasov P. N., Kamelkova E. G., Drozhzhina F. R. Efficacy and tolerance of intravenous lacosamide in urgent neurological situations. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012; 4 (1S): 60-63. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2501>.
12. Vlasov P. N. Intravenous Antiepileptic Drugs in Russia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014; 6 (1S): 48-53. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1S-48-53>.
13. Vlasov P. N., Shaxabasova Z. S., Filatova N. V. Epilepsy first occurred in elderly patients: diagnosis, differential diagnosis, therapy. *Farmateka*. 2010; 7: 40-47. (In Russ.). eLIBRARY ID: 15103356.
14. Karlov V. A., Gext A. B., Guzeva V. I., Lipatova L. V., Bazilevich S. N., Mkrтчян V. R., Vlasov P. N., Zhidkova I. A., Muxin K. Yu., Petruxin A. S., Lebedeva A. V. Algorithms of mono- and polytherapy in clinical epileptology. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S. S. Korsakova*. 2016; 7: 120-129. (In Russ.). eLIBRARY ID: 26469142.
15. Helmstaedter C., Witt J. A. The longer-term cognitive effects of adjunctive antiepileptic treatment with lacosamide in comparison with lamotrigine and topiramate in a naturalistic outpatient setting. *Epilepsy & Behavior*. 2013; 26: 182-187. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.11.052>.
16. Moseley B. D., Cole D., Iwuora O., Strawn J. R., Privitera M. The effects of lacosamide on depression and anxiety in patients with epilepsy. *Epilepsy Research*. 2015; 110: 115-118. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.1012.1007>.