

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2015 Спецвыпуск



**ЭКСАЛИЕФ®: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ
ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ**

Безопасность и переносимость эсликарбазепина ацетата



Жидкова Ирина Александровна

Доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Невролог-эпилептолог медицинского центра «Невромед-клиника», Москва

Член экспертного совета Российской Противозепилептической Лиги

Несмотря на то, что все больше новых противоэпилептических препаратов (ПЭП), действующих на принципиально новые терапевтические мишени, способны обеспечить определенные потенциальные преимущества, обсуждение с пациентами проблемы «эффективность – переносимость» и прогнозируемых побочных эффектов может вызывать затруднения. Нежелание подвергать пациентов риску приводит к нерешительности со стороны врача при назначении новых ПЭП.

Эсликарбазепина ацетат (ЭСЛ) представляет собой инновационный блокатор потенциал-зависимых натриевых каналов, по химической структуре близкий к карбамазепину и окскарбазепину, но имеет отличный от них метаболизм, что может обуславливать меньший потенциал лекарственных взаимодействий и благоприятный профиль безопасности [2]. На основании знания механизма действия и имеющейся информации о родоначальном препарате карбамазепине (КБЗ), проблемы безопасности и переносимости эсликарбазепина ацетата в основном являются прогнозируемыми.

Действительно, в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) эсликарбазепина ацетата наиболее частыми (>10%) нежелательными явлениями (НЯ), возникшими на фоне лечения, были: головокружение, сонливость [6]. Большинство НЯ были легкой или умеренной степени тяжести и носили дозозависимый характер. Обычно они развивались в течение первых шести недель терапии и, как правило, были транзиторными; большинство случаев прекращения терапии в связи с НЯ также отмечалось в течение первых недель [6,9]. Согласно инструкции по применению препарата, рекомендованная начальная доза ЭСЛ – 400 мг один раз в сутки, через 1-2 недели дозу повышают до 800 мг однократно в сутки, с учетом индивидуального ответа на лечение возможно дальнейшее повышение дозы до 1200 мг один раз в сутки. Риск нежелательных явлений может быть снижен при использовании схемы более медленной титрации дозы препарата.

Открытые фазы продолженных клинических исследований продемонстрировали, что долговременная безопасность и переносимость ЭСЛ сохранялась в течение длительного времени, что привело к хорошему показателю удержания пациентов на терапии данным препаратом. Результаты открытых продолженных исследований длительностью более одного года подтвердили хорошую переносимость ЭСЛ и очень низкую частоту психических побочных эффектов [8,10]. Начиная терапию ЭСЛ, следует учитывать некоторые факторы, представленные в таблице 1.

В настоящее время какие-либо дополнительные проблемные моменты, которые необходимо обсуждать с пациентами, начинающими терапию ЭСЛ, по сравнению с КБЗ, отсутствуют; кроме того, очевидно наличие ряда потенциальных преимуществ, включая возможность быстрого наращивания дозы при необходимости, прием препарата один раз в сутки, независимо от приема пищи, а также хорошую общую переносимость, несмотря на сопутствующие ПЭП [1,6]. Можно предположить, что это свидетельствует о более благоприятных фармакокинетических и фармакодинамических свойствах Эсликарбазепина ацетата, благодаря чему он является перспективным новым противозепилептическим препаратом в дополнительной терапии парциальных приступов с вторичной генерализации или без нее у взрослых пациентов. Для него характерна высокая биодоступность, на которую не влияет прием пищи [4], а период полувыведения препарата составляет 20-24 ч, в связи с чем эффективен однократный прием препарата в сутки, что, безусловно, может потенциально улучшить комплаент-

Таблица 1. Факторы, которые следует учитывать при назначении терапии ЭСЛ (Эсликарбазефина ацетата).

Сыпь [3,5,7]	Риск данного нежелательного явления у пациентов, у которых отсутствовала сыпь при предшествующем применении КБЗ, ОКС либо препаратов со сходной химической структурой, приблизительно составляет 1%
Гипонатриемия [1,6]	Была зафиксирована в качестве нежелательного явления менее чем у 1% пациентов, получавших терапию ЭСЛ [1] В клинических исследованиях развитие гипонатриемии было связано со снижением концентрации натрия <135 ммоль/л до начала терапии ЭСЛ у пациентов, получавших сопутствующую терапию КБЗ в дозе ≥ 1000 мг/сутки [6]
Синдром Стивенса-Джонсона [1]	Для снижения риска данного нежелательного явления пациенты китайского и тайского происхождения перед началом терапии ЭСЛ должны проходить скрининговое обследование на наличие аллеля HLA-B*1502

Таблица 2. Лечение пациентов особых категорий [1,4].

Нарушение функции почек	– Коррекция дозы ЭСЛ у пациентов с клиренсом креатинина >60 мл/мин. не требуется; – Пациентам с клиренсом креатинина 30-60 мл/мин. дозу ЭСЛ следует уменьшить в 2 раза; – ЭСЛ не рекомендуется, если клиренс креатинина менее 30 мл/мин. (данные недостаточны)
Нарушение функции печени	– Нарушение функции печени легкой или средней степени не влияет на фармакокинетику ЭСЛ, однако у пациентов данной категории этот препарат следует применять с осторожностью; – ЭСЛ не рекомендован пациентам с тяжелым нарушением функции печени
Гипонатриемия	Перед началом и в период терапии ЭСЛ необходимо исследовать концентрацию натрия в сыворотке крови, в особенности у следующей категории пациентов: – с ранее диагностированными заболеваниями печени, приводящими к гипонатриемии; – при одновременном применении лекарственных препаратов, способных вызывать гипонатриемию
Увеличение продолжительности интервала PR на ЭКГ	При проведении исследований ЭСЛ наблюдали случаи увеличения продолжительности интервала PR, в связи с чем необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов, страдающих соответствующими заболеваниями либо принимающих сопутствующие препараты, способные вызывать увеличение продолжительности интервала PR

ность пациентов к лечению. При применении в терапевтических дозах ЭСЛ демонстрирует линейную фармакокинетику, его метаболизм не зависит от пола пациента [4,11]. Несмотря на отсутствие необходимости в коррекции дозы у пациентов с заболеваниями печени легкой или средней степени тяжести, преобладающий путь экскреции через почки может потребовать изменения дозы у пациентов с эпилепсией, страдающих серьезными заболеваниями почек (см. табл. 2) [1,4].

В целом, анализ наиболее значимых НЯ подтвердил отсутствие специфических проблем в отношении безопасности эсликарбазефина ацетата. В частности, прием ЭСЛ сопровождался незначительным числом нежелательных явлений со стороны психической сферы (единичные случаи депрессии, апатии, психомоторного возбуждения), частота возникновения сыпи была низкой (1%). Не было отмечено отклонений лабораторных параметров, которые могли бы указывать на риск гипонатриемии, отсутствовали изменения уровней глюкозы или липидного профиля, также в ходе исследований не выявлено каких-либо клинически значимых отклонений показателей жизнедеятельности, массы тела или ЭКГ [5,7]. Использование эсликарбазефина ацетата однократно в сутки предполагает низкий риск возникновения неврологических, гастроэнтерологических, психических нарушений и кожных реакций при минимизации проблем с приверженностью к лечению.

С учетом эффективности, благоприятного профиля безопасности и хорошей переносимости, удобства дозирования однократно в сутки Эсликарбазефина

ацетат представляет реальную альтернативу имеющимся в настоящее время ПЭП для лечения фармако-резистентной фокальной эпилепсии.

Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Экслиеф.
2. Almeida L., Bialer M., Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate. In: Shorvon S.D., Perucca E., Engel J. Jr., eds. The Treatment of Epilepsy. 3rd ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009:485-98.
3. Ben-Menachem E., Gabbai A.A., Hufnager A. et al. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 2010; 89: 278-85.
4. Bialer M., Soares-da-Silva P. Pharmacokinetics and drug interactions of Eslicarbazepine acetate. *Epilepsia.* 2012; 53: 935-46.
5. Elger C., Halász P., Maia J. et al. Efficacy and safety of Eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-group phase III study. *Epilepsia.* 2009; 50: 454-63.
6. Gil-Nagel A., Elger C., Ben-Menachem E. et al. Efficacy and safety of Eslicarbazepine acetate as add-on treatment in patients with focal-onset seizures: integrated analysis of pooled data from double-blind phase III clinical studies. *Epilepsia* 2013; 54: 98-107.
7. Gil-Nagel A., Lopes-Lima J., Almeida L. et al. Efficacy and safety of 800 and 1200mg Eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial onset epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2009; 120: 281-7.
8. Glauser T.A. Oxcarbazepine in the treatment of epilepsy. *Pharmacotherapy.* 2001; 21: 904-19.
9. Guekht A., Gama H., Öztiryaki A.H. et al. Incidence of adverse events in relation to starting dose and titration regimen of Eslicarbazepine acetate as add-on treatment in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia.* 2011; 52 (6): 108.
10. Halász P., Cramer J.A., Hodoba D. et al. Long-term efficacy and safety of Eslicarbazepine acetate: results of a 1-year openlabel extension study in partial-onset seizures in adults with epilepsy. *Epilepsia.* 2010; 51: 1963-9.
11. Nunes T., Rocha J., Falcão A. et al. Steadystate plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics and tolerability of Eslicarbazepine acetate and oxcarbazepine in healthy volunteers. *Epilepsia.* 2013; 54: 108-116.