

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

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2020 Том 12 №3



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2020 Vol. 12 №3

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.



<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.048>

ISSN 2077-8333 (print)

ISSN 2311-4088 (online)

Эффективность и безопасность эсликарбазепина в лечении фокальных эпилепсий в клинической практике (по данным международного исследования «Euro-Esli» и собственного опыта)

Жидкова И.А., Карлов В.А., Власов П.Н.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Делегатская, 20-1, 127473 Москва, Россия)

Для контактов: Жидкова Ирина Александровна, e-mail: Irina.zhidkova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Представлены последние данные по эффективности, переносимости и безопасности эсликарбазепина (ЭСЛ) в лечении фокальных эпилепсий по результатам Европейского исследования в клинической практике «Euro-Esli», включающего 2058 пациентов из 14 Европейских центров, подробный подгрупповой анализ, а также собственные данные наблюдения 65 пациентов с фокальными эпилепсиями, получающих ЭСЛ в монотерапии или комбинированной терапии. По данным исследования «Euro-Esli», через 12 месяцев наблюдения ретенция составила 73,4%; доля респондеров была 75,6%; доля пациентов с полным прекращением приступов – 41,3%. Полученные нами данные по эффективности ЭСЛ были сопоставимы с данными международного исследования «Euro-Esli»: ретенция составила 80%; доля респондеров – 75,4%; доля пациентов, свободных от приступов, – 58,5%. Что касается профиля безопасности ЭСЛ, то в нашем исследовании нежелательные явления (НЯ) регистрировались реже: только у 21,5% пациентов по сравнению с 34% в «Euro-Esli». Не было отмечено неожиданных серьезных НЯ в течение длительного периода наблюдения в обоих исследованиях, что говорит о благоприятном профиле безопасности ЭСЛ, в т.ч. в группе пожилых пациентов, у больных с коморбидными интеллектуальными и психическими нарушениями; у пациентов с постинсультной эпилепсией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Фокальные эпилепсии, фармакотерапия, эсликарбазепин, эффективность, безопасность, переносимость.

Статья поступила: 14.09.2020 г.; в доработанном виде: 09.10.2020 г.; принята к печати: 26.10.2020 г.

Конфликт интересов

Статья выпущена при финансовой поддержке компании Eisai.

Авторы несут полную ответственность за содержание статьи и редакционные решения.

Для цитирования

Жидкова И.А., Карлов В.А., Власов П.Н. Эффективность и безопасность эсликарбазепина в лечении фокальных эпилепсий в клинической практике (по данным международного исследования «Euro-Esli» и собственного опыта). *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2020; 12 (3):182–191. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.048>

Efficacy and safety of using eslicarbazepine in treating focal epilepsy in clinical practice (based on international Euro-Esli study and personal experience)

Zhidkova I.A., Karlov V.A., Vlasov P.N.

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (20-1 Delegatskaya Str., Moscow 127473, Russia)

Corresponding author: Irina A. Zhidkova, e-mail: Irina.zhidkova@gmail.com

SUMMARY

The latest data on the eslicarbazepine (ESL) efficacy, tolerability and safety in treatment of focal epilepsy are presented based on the results of the European study in clinical practice Euro-Esli that enrolled 2058 patients from 14 European centers, a detailed subgroup analysis, as well as our own data on the follow-up of 65 patients with focal epilepsy receiving ESL in monotherapy or combination therapy.

According to the Euro-Esli study, a 12-months follow-up allowed to conclude that therapy retention comprised 73.4%; percentage of responders was 75.6%, whereas proportion of patients with complete seizure cessation was 41.3 %. Regarding ESL efficacy it may be concluded that our personal data were comparable to those obtained during the international study Euro-Esli so that retention was 80%; percentage of responders was 75.4%, whereas seizure-free rate was 58.5%. As for the ESL safety profile our study demonstrated that adverse events (AEs) were registered at lower rate in as few as 21.5% of patients compared to 34% found in the Euro-Esli study. No unexpected serious AEs during the long-term follow-up period were documented in the both studies, which evidence about favorable ESL safety profile elderly patients, patients with comorbid intellectual and mental disorders as well as patients with post-stroke epilepsy.

KEY WORDS

Focal epilepsy, pharmacotherapy, eslicarbazepine, efficacy, safety, tolerability.

Received: 14.09.2020; **in the revised form:** 09.10.2020; **accepted:** 26.10.2020

Conflict of interests

Publication of this article has been funded by Eisai.

All authors retained full control over the manuscript content and editorial decisions.

For citation

Zhidkova I.A., Karlov V.A., Vlasov P.N. Efficacy and safety of using eslicarbazepine in treating focal epilepsy in clinical practice (based on international Euro-Esli study and personal experience). *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2020; 12 (3):182–191 (in Russ.) <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.048>

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Эпилепсия занимает третье место среди органических болезней мозга и является широкой междисциплинарной проблемой, имеющей отношение не только к неврологии, но и к ряду других специальностей: психиатрии, нейрохирургии, педиатрии, акушерству, гинекологии, нейрофизиологии, клинической фармакологии и др. [1]. Больные эпилепсией проходят со своим заболеванием через всю жизнь, сталкиваясь с различными проблемами на разных этапах жизненного пути. Исключительно важно, чтобы лечение, которое они получают долгие годы, было не только эффективно, но и безопасно. Таким образом, соблюдение баланса эффективности/безопасности является залогом успеха в лечении эпилепсии и основной задачей лечащего врача. Клиническая фармакология стремительно развивается, и в последнее десятилетие в России зарегистрирован целый ряд новейших противоэпилептических препаратов (ПЭП), имеющих определенные преимущества перед традиционными ПЭП, прежде

всего по переносимости и безопасности: зонисамид, перампанел, эсликарбазепин, руфинамид, бриварацетам. Эти препараты уже успешно используются в клинической практике, но пока не накоплено достаточного опыта их применения в лечении эпилепсий в России. В данной статье мы представим подробный анализ многолетнего международного исследования эффективности и безопасности эсликарбазефина (ЭСЛ) в лечении фокальных эпилепсий («Euro-Esli») и поделимся собственным опытом применения ЭСЛ в клинической практике.

Эсликарбазепин представляет собой инновационный блокатор потенциал-зависимых натриевых каналов, по химической структуре он близок к карбамазепину и окскарбазепину, однако имеет отличный от них метаболизм, меньший потенциал лекарственных взаимодействий и более благоприятный профиль безопасности. Согласно результатам электрофизиологических исследований *in vitro*, основной механизм действия эсликарбазефина ацетата и его метаболитов заключается в стабилизации в инак-

вированном состоянии потенциал-зависимых натриевых каналов, предотвращении их активации [2]. Дополнительный антиэпилептический эффект может быть связан с влиянием на Ca^{++} -каналы, также играющие важную роль в патогенезе эпилептических приступов [3].

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ / POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION

Препарат эсликарбазепин (Эксалиеф®) зарегистрирован в России для лечения взрослых пациентов (≥ 18 лет) с эпилепсией:

- в качестве монотерапии парциальных (фокальных) эпилептических приступов с вторичной генерализацией или без нее при впервые диагностированной эпилепсии;

- в качестве дополнительной терапии парциальных (фокальных) эпилептических приступов с вторичной генерализацией или без нее.

Противопоказаниями к применению являются следующие: гиперчувствительность к эсликарбазепину, ацетату, другим производным карбоксамида (например, карбамазепину, окскарбазепину) или любому из вспомогательных веществ препарата; атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени; детский возраст до 18 лет; пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин.); тяжелая печеночная недостаточность [4].

Рекомендованная начальная доза – 400 мг однократно в сутки, через 1–2 недели дозу повышают до 800 мг один раз в сутки. С учетом индивидуального ответа на лечение дозу можно повысить до 1200 мг однократно в сутки. Некоторые пациенты, принимающие препарат Эксалиеф® в режиме монотерапии, могут отвечать на дозы 1600 мг один раз в сутки [4].

Фармакокинетика, фармакодинамика препарата, потенциальные лекарственные взаимодействия были подробно описаны нами ранее [5], в связи с чем в данной публикации мы не будем на этом останавливаться.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ЭСЛИКАРБАЗЕПИНА ПО ДАННЫМ ЕВРОПЕЙСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ «EURO-ESLI» / ESLICARBAZEPINE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY IN ACCORDANCE TO THE EUROPEAN EURO-ESLI STUDY DATA

Эффективность ЭСЛ, а также его безопасность и переносимость, были установлены в серии рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследований III фазы и в долгосрочных продолженных открытых исследованиях [6,7].

Цель исследования «Euro-Esli» – совокупный анализ данных клинических исследований, проводимых

в условиях повседневной клинической практики в Европе с ноября 2009 г. по декабрь 2016 г.; сравнительный анализ эффективности, безопасности и переносимости ЭСЛ в клинических исследованиях и в условиях повседневной клинической практики в лечении фокальных эпилептических приступов [8]. Проанализированы данные из 14 Европейских клинических центров. Всего в анализ было включено 2058 пациентов (52,1% мужчин, остальные женщины; средний возраст – 44,0 года). ЭСЛ назначался преимущественно в качестве дополнительного препарата. Оценка эффективности лечения ЭСЛ проводилась через 3, 6, 12 мес. наблюдения и на последнем визите. Доля респондеров (пациентов с сокращением приступов более чем на 50%) составила 75,6% через 12 мес. наблюдения; доля пациентов с полным прекращением приступов – 41,3%; ретенция (удержание на терапии) – 73,4%. Медиана дозы ЭСЛ на исходном уровне была 400 мг/сут. и 800 мг/сут. через 3 мес. лечения. В течение периода наблюдения 8,9% пациентов получали дозы ЭСЛ > 1200 мг/сут. и 0,9% пациентов получали дозы ЭСЛ > 1600 мг/сут. На исходном уровне средняя доза ЭСЛ составляла 529,2 (248,6) мг/сут. (медиана – 400; диапазон – 150–1600); в процессе лечения средняя доза ЭСЛ достигала 987,0 (326,4) мг/сут. (медиана – 800; диапазон – 300–2800). К последнему визиту средняя доза ЭСЛ составляла 978,2 (328,9) мг/сут. (медиана – 800; диапазон – 200–2800). К моменту окончания исследования отмечалось значительное снижение количества одновременно применяемых ПЭП по сравнению с исходным состоянием ($p < 0,001$) [8].

Эффективность ЭСЛ / ESL effectiveness

В рамках данного исследования отдельно была проанализирована группа пациентов, получающих ЭСЛ в качестве монотерапии [9]. 88 (4,3%) пациентов получали ЭСЛ в качестве стартовой терапии в начале исследования и 229 (17,1%) пациентов в процессе лечения были переведены с дополнительной терапии на монотерапию ЭСЛ. Соответственно, к концу исследования процент респондеров на монотерапии ЭСЛ составил 93,2%; приступы полностью прекратились у 77,4% (рис. 1). Для сравнения эффективность ЭСЛ в дополнительной терапии была 70,4% (респондеры); свобода от приступов достигнута у 26,1% пациентов на последнем визите. Таким образом, эффективность ЭСЛ в условиях повседневной клинической практики была значимо выше при монотерапии [9], чем при применении ЭСЛ в качестве дополнительной терапии. Безопасность и переносимость ЭСЛ в целом были сопоставимы как в монотерапии, так и в дополнительной терапии. Наиболее часто в обеих группах ($\geq 5\%$) встречались НЯ со стороны нервной системы: головокружение, сонливость, нарушение равновесия/атаксия, утомляемость. Чаще всего привели к отмене лечения ЭСЛ головокружение и утомляемость ($\geq 2\%$).

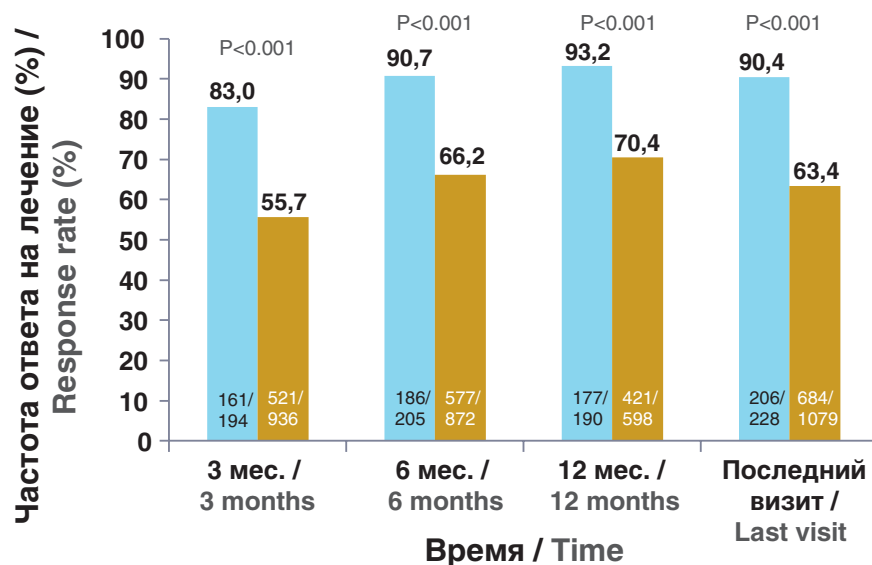


Рисунок 1. Сравнительная эффективность эсликарбазепина в монотерапии и дополнительной терапии к концу исследования «Euro-Esli».

Figure 1. A comparative eslicarbazepine efficacy in monotherapy and adjunctive therapy assessed at the end of the Euro-Esli study.

Безопасность и переносимость ЭСЛ / ESL safety and tolerability

НЯ были отмечены у 34% (691/2031) пациентов и привели к отмене препарата у 13,6% пациентов [8]. Наиболее часто ($\geq 3\%$) встречались нарушения со стороны нервной системы (17,9%): головокружение (6,7%); утомляемость (5,4%); сонливость (5,1%); нарушение равновесия/атаксия (3,4%); диплопия (3,0%); гипонатриемия (3,5%); Значительно реже регистрировались другие НЯ: сыпь – 2,2%; тошнота – 1,9%; головные боли, снижение концентрации внимания – 1,8%, нарушение походки – 1%, тремор – 1%.

Метаболические расстройства отмечены у 4,1%; психиатрические побочные эффекты были зарегистрированы у 3,3% пациентов; нарушения со стороны ЖКТ – у 3,1% (табл. 1,2). Среди НЯ, представляющих особый интерес, выделены следующие: гипонатриемия и психиатрические НЯ. Гипонатриемия зарегистрирована у 68/1962 (3,5%) пациентов и привела к отмене препарата у 19 (1%). У 52 пациентов имелись результаты определения уровня натрия в крови, и средние значения составили 127,3 мЭкв/л; у 34 пациентов уровень натрия составил <130 мЭкв/л; у трех пациентов уровень натрия был ≤ 120 мЭкв/л. НЯ со

Таблица 1. Нежелательные явления (НЯ), зарегистрированные у пациентов в процессе наблюдения [8].

Table 1. Adverse events (AEs) reported in patients during the follow-up period [8].

Пациенты с НЯ / Patients with AEs N ^a n (%)	2031 691 (34,0)
<i>Наиболее часто регистрируемые НЯ* / Most frequently reported AEs*</i>	
N ^a	1962
Головокружение, n (%) / Dizziness, n (%)	132 (6,7)
Утомляемость, n (%) / Fatigue, n (%)	105 (5,4)
Сонливость, n (%) / Somnolence, n (%)	100 (5,1)
Гипонатриемия, n (%) // Hyponatremia	68 (3,5)
Нарушение равновесия / атаксия, n (%) // Instability / ataxia, n (%)	67 (3,4)
Диплопия / расфокусированное зрение, n (%) // Diplopia / blurred vision, n (%)	58 (3,0)
Сыпь, n (%) / Rash, n (%)	44 (2,2)
Тошнота, n (%) / Nausea, n (%)	37 (1,9)
Нарушение внимания / концентрации, n (%) // Disturbance in attention / concentration, n (%)	36 (1,8)
Головные боли, n (%) / Headache, n (%)	35 (1,8)
Нарушения походки, n (%) / Gait disturbance, n (%)	20 (1,0)
Тремор, n (%) / Tremor, n (%)	20 (1,0)

Примечание. * $\geq 1\%$ пациентов. N^a относится к общему количеству пациентов, для которых имелись соответствующие данные.

Note. * $\geq 1\%$ patients. N^a designates total patient number with available relevant data.

Таблица 2. Наиболее частые нежелательные явления (НЯ), приведшие к отмене эсликарбазепина (ЭСЛ) [8].**Table 2.** Most frequently reported adverse events (AEs) leading to eslicarbazepine (ESL) discontinuation [8].

Пациенты с НЯ, ведущими к отмене ESL / Patients with AEs leading to ESL discontinuation N ^a n (%)	1960 267 (13,6)
<i>Наиболее часто регистрируемые НЯ, ведущие к отмене ESL* / Most frequently reported AEs leading to ESL discontinuation*</i>	
N ^a	1962
Головокружение, n (%) / Dizziness, n (%)	46 (2,3)
Утомляемость, n (%) / Fatigue, n (%)	39 (2,0)
Сыпь, n (%) / Rash, n (%)	30 (1,5)
Сонливость, n (%) / Somnolence, n (%)	29 (1,5)
Нарушение равновесия / атаксия, n (%) // Instability / ataxia, n (%)	22 (1,1)
Диплопия / расфокусированное зрение, n (%) // Diplopia / blurred vision, n (%)	22 (1,1)
Тошнота, n (%) / Nausea, n (%)	21 (1,1)
Нарушение внимания / концентрации, n (%) // Disturbance in attention / concentration, n (%)	20 (1,0)
Гипонатриемия, n (%) / Hyponatremia, n (%)	19 (1,0)

Примечание. * ≥1% пациентов. N^a относится к общему количеству пациентов, для которых имелись соответствующие данные.

Note. * ≥1% patients. N^a designates total patient number with available relevant data.

стороны психической сферы зарегистрированы у 64/1962 (3,3%) пациентов. Отсутствовала взаимосвязь между НЯ со стороны психики и наличием психических расстройств в анамнезе ($\chi^2=3,14$; $p=0,076$; хи-квадрат тест). Не было зарегистрировано неожиданных опасных НЯ на протяжении более 5 лет наблюдения [8].

Более высокая частота НЯ, в т.ч. ведущих к отмене терапии, зарегистрирована у пациентов, которые получали большее количество одновременно назначаемых ПЭП, может быть обусловлена лекарственными взаимодействиями и подтверждает рекомендации по снижению полипрагмазии там, где это возможно [10–12].

Эффективность, безопасность и переносимость ЭСЛ у пациентов с коморбидными нарушениями интеллекта и психики / ESL safety and tolerability in patients with psycho-intellect disorders

В данном исследовании отдельно была выделена группа пациентов с коморбидными нарушениями интеллекта и психическими расстройствами, проведена оценка эффективности и безопасности ЭСЛ при фокальной эпилепсии в этой группе больных. Из 2058 пациентов, включенных в исследование «Euro-Esli», на исходном уровне нарушения в интеллектуальной сфере были выявлены у 952 пациентов; сопутствующие нарушения в психической сфере – у 1138 пациентов; подтвержденная депрессия – у 1134 пациентов [13].

Эффективность лечения (частота ответа на лечение и частота свободы от приступов) была сопостави-

ма у пациентов с нарушениями психики и без них; с коморбидной депрессией и без нее. У пациентов с нарушением интеллекта эффективность лечения была значительно ниже, чем у пациентов без отклонений в интеллектуальной сфере: через 12 мес. наблюдения процент респондеров среди пациентов с интеллектуальными расстройствами был 60,3 по сравнению с пациентами без нарушения интеллекта – 76,6. Прекращение приступов отмечено только у 22,4% по сравнению с 43,1% в основной группе; ретенция составила 67,6% по сравнению с 78,7% в основной группе [13]. Частота НЯ и случаев прекращения лечения вследствие НЯ была выше у пациентов с нарушениями интеллекта, психическими расстройствами и депрессией по сравнению с пациентами без таковых нарушений и может быть объяснима сопутствующей терапией и лекарственными взаимодействиями.

Безопасность и переносимость ЭСЛ снижалась в группах пациентов с сопутствующими нарушениями интеллекта и психики по сравнению с пациентами без таковых нарушений. В результате анализа сделан вывод о том, что ЭСЛ эффективен у пациентов с сопутствующими нарушениями психики и интеллекта и что его применение у этих пациентов не усугубляет существующие психиатрические или когнитивные нарушения [13].

Эффективность и безопасность ЭСЛ в возрастном континууме / ESL efficacy and safety in age continuum

Подгрупповой анализ эффективности и безопасности ЭСЛ в различных возрастных группах показал, что ЭСЛ был эффективнее у пациентов старше 60 лет по сравнению с пациентами моложе 60 лет [14]. 358

(17,4%) пациентов из 2058 были старше 60 лет. Через 12 мес. лечения ЭСЛ в старшей возрастной группе (≥ 60 лет) доля респондеров составила 83,9% по сравнению с пациентами моложе 60 лет (респондеры – 73,7%; $p=0,002$). Прекращение приступов зарегистрировано у 58,5% пациентов старшей возрастной группы; в то время как у пациентов моложе 60 лет удалось добиться ремиссии в 37,1% случаев ($p<0,001$). (рис. 2, 3). НЯ встречались в старшей возрастной группе значительно чаще, чем у пациентов моложе 60 лет (41,4% и 32,5% соответственно, $p=0,001$). Однако частота отмены ЭСЛ в связи с нежелательными явлениями была сопоставима в обеих группах: 16,2% и 13,1% соответственно. Была показана эффективность ЭСЛ с общеприемлемым профилем безопасности, независимо от возраста пациентов (по десятилетиям). Доля пациентов с НЯ была статистически значимо выше в более старшей возрастной группе пациентов по сравнению с пациентами более молодого возраста, но отсутствовали статистически значимые различия между возрастными подгруппами в отношении частоты прекращения лечения ЭСЛ вследствие НЯ. Возрастные физиологические изменения, безусловно, влияют на фармакокинетические

и фармакодинамические свойства ПЭП, увеличивая вероятность развития побочных эффектов. А также высокая частота коморбидных заболеваний и полипрагмазии в пожилом возрасте повышает вероятность лекарственных взаимодействий и связанных с ними проявлений токсичности. НЯ, которые наблюдались у пожилых пациентов при лечении ЭСЛ, хорошо поддавались коррекции.

Оценка эффективности и безопасности ЭСЛ у пациентов с постинсультной эпилепсией / Assessing ESL efficacy and safety in patients with poststroke epilepsy

В рамках международного исследования «Euro-Esli» проведен подгрупповой сравнительный анализ эффективности, переносимости и безопасности ЭСЛ в двух группах: у пациентов с постинсультной эпилепсией (ПИЭ) и пациентов с эпилепсией другой этиологии (основная группа) [16]. 76 пациентов (4,6%) имели ПИЭ, из них 60,2% были мужчины. Пациенты с ПИЭ были старше (средний возраст – 60,4 и 42,9 лет соответственно, $p<0,001$), имели более поздний возраст дебюта эпилепсии (50,9 и 23,7 лет, $p<0,001$); меньшую длительность заболевания (9,6 и 19,4 лет,

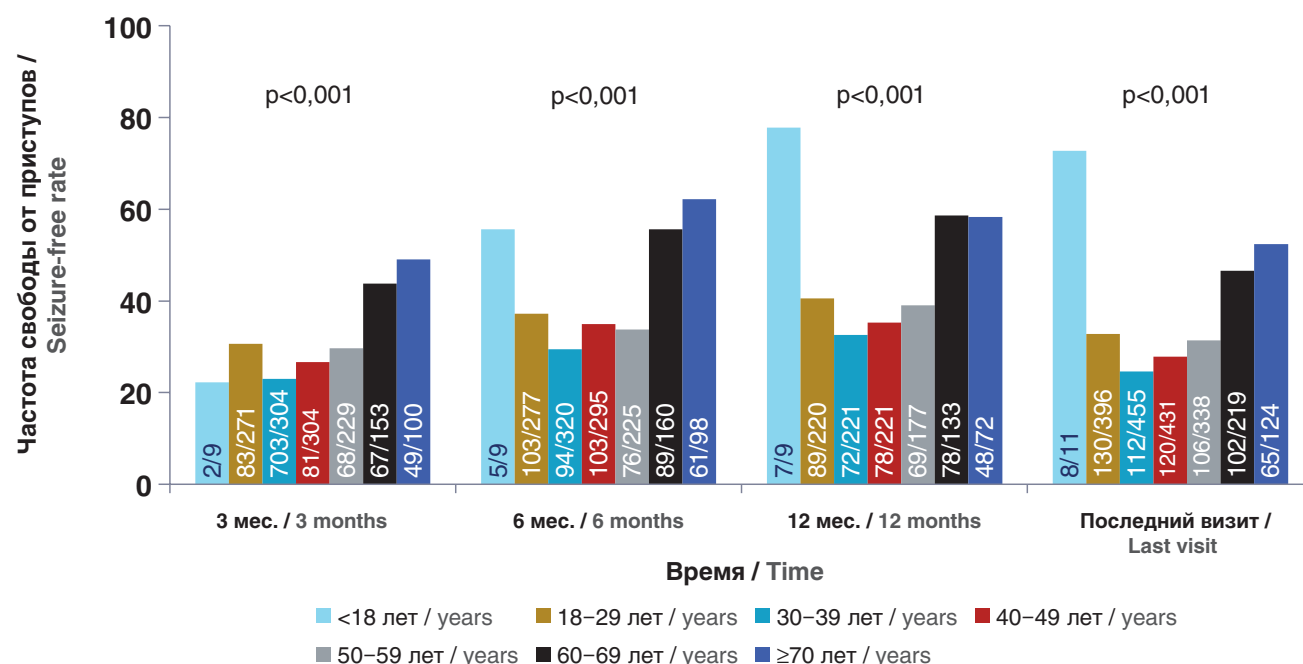


Рисунок 2. Эффективность эсикарбазепина (ЭСЛ) в зависимости от возраста: доля пациентов, свободных от приступов [15].

Примечание. Через 3 мес. частота свободы от приступов была значимо выше у пациентов более старшего возраста по сравнению с пациентами более молодого возраста; во все моменты времени частота ответа на лечение была значимо выше у пациентов более молодого и более пожилого возраста по сравнению с пациентами среднего возраста.

Ответ определяли как снижение частоты приступов на $\geq 50\%$ от исходной.

Статистические сравнения проводились с использованием теста хи-квадрат.

Figure 2. Age-related eslicarbazepine (ESL) efficacy: percentage of seizure-free patients.

Note. A percentage of seizure-free patients 3 months after the onset of the follow-up period was profoundly higher at all time points in elderly subjects compared to younger patients; a response rate was significantly higher in younger and older vs. middle-age patients.

A response rate was defined as $\geq 50\%$ decline in seizure rate.

Statistical comparisons were assessed by using chi-square test.

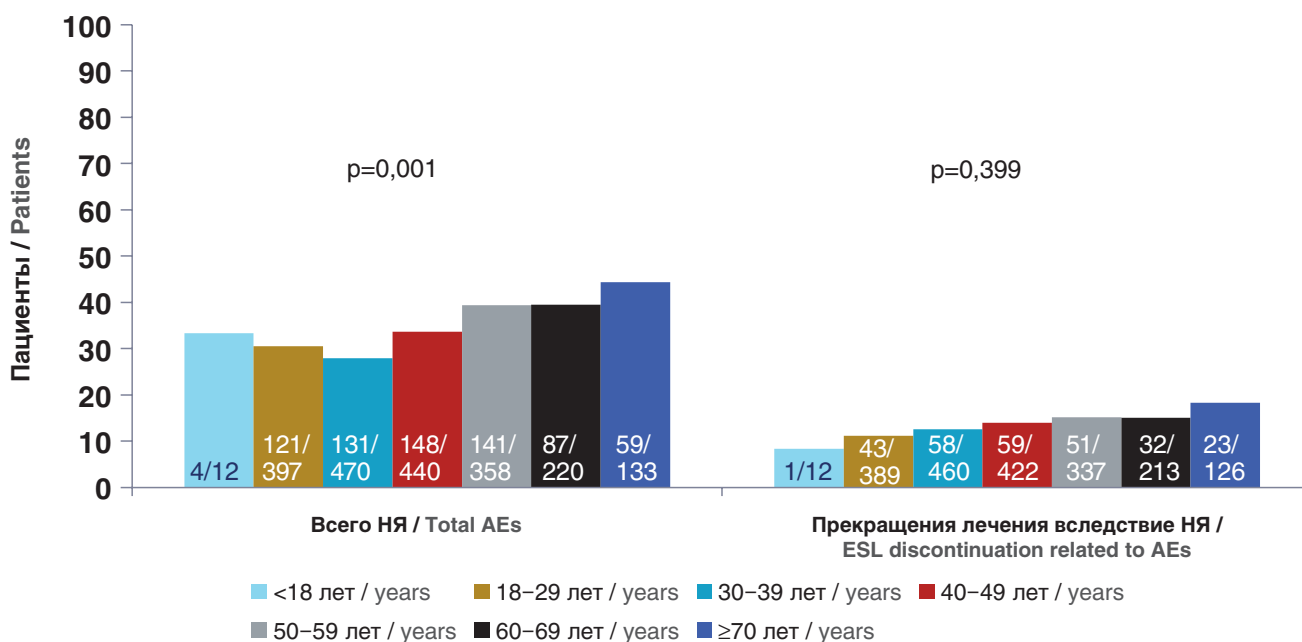


Рисунок 3. Безопасность и переносимость Эсликарбазепина (ЭСЛ) в зависимости от возраста [15].

Примечание. Доля пациентов с нежелательными явлениями была статистически значимо выше в более старшей возрастной группе пациентов по сравнению с пациентами более молодого возраста, но отсутствовали статистически значимые различия между возрастными подгруппами в отношении частоты прекращения лечения ЭСЛ вследствие нежелательных явлений.

НЯ – нежелательные явления.

Figure 3. Age-related eslicarbazepine (ESL) safety and tolerability.

Note. Percentage of patients with adverse events was significantly higher in older vs. younger age patient group, which lacked, however, significant differences in inter-age subgroups regarding ESL withdrawal rate due to adverse events.

AEs – adverse events.

$p < 0,001$) и исходную среднюю частоту приступов (4,3 и 13,8 приступов/мес., $p < 0,001$); меньшее число предшествующих ПЭП в анамнезе (1,9 и 4,4, $p < 0,001$) и сопутствующих ПЭП в исходном периоде (0,7 и 1,1 $p < 0,001$) по сравнению с больными эпилепсией основной группы.

Эффективность ЭСЛ (процент респондеров, прекращение приступов, ретенция) была выше в группе с ПИЭ по сравнению с основной группой. Доля респондеров была выше в группе с ПИЭ, чем в основной группе (72,9 и 60,6% соответственно; $p = 0,040$). Свобода от приступов в конце периода наблюдения зарегистрирована у 48,6% больных с ПИЭ и у 31,7% пациентов основной группы ($p = 0,003$). Прекращение лечения ЭСЛ по каким-либо причинам отмечено у 12,2% больных с ПИЭ и у 22,6% пациентов основной группы ($p = 0,035$) [16].

Зарегистрированные НЯ были сопоставимы в обеих группах: у 36% пациентов с ПИЭ и 35,8% пациентов основной группы. Прекращение лечения ЭСЛ в связи с НЯ наблюдалось значительно реже в группе с ПИЭ эпилепсией – 6,8% по сравнению с основной группой – 14,6%. Наиболее часто ($\geq 5\%$) встречались головокружение (6,7% в группе с ПИЭ и 6,9% в основной), слабость (2,7% и 5,7% соответственно), сон-

ливость (10,7% с ПИЭ и 5,6%). Психиатрические НЯ были сходными в обеих группах и встречались у 2,7% в группе с ПИЭ и 3,0% в основной группе.

Основные выводы по исследованию «Euro-Esli» / Major conclusions related to the Euro-Esli study

В продолжительном (7 лет) многоцентровом международном исследовании «Euro-Esli» была показана эффективность и безопасность ЭСЛ в лечении фокальных эпилепсий в условиях реальной клинической практики: 73,4% пациентов продолжали лечение через 12 мес.; у 75,6% пациентов частота приступов снизилась более чем на 50% (респондеры), у 41,3% пациентов приступы прекратились через 12 мес. лечения [8].

Частота ответа на лечение и частота свободы от приступов была значимо выше у пациентов, которые не получали в составе комбинированной терапии другие блокаторы натриевых каналов (БНА) по сравнению с пациентами, получающими схемы лечения с другими БНА.

Эффективность ЭСЛ в условиях повседневной клинической практики была значимо выше при мо-

нотерапии [9], чем при применении ЭСЛ в качестве дополнительной терапии. Безопасность и переносимость ЭСЛ в целом были сопоставимы как в монотерапии, так и в дополнительной терапии.

Углубленный подгрупповой анализ показал, что ЭСЛ был более эффективен у больных старше 60 лет [14] и у лиц, которые ранее получали менее двух ПЭП, чем у тех, кто получал два и более ПЭП на исходном уровне. Эффективность ЭСЛ была выше в группе с постинсультной эпилепсией по сравнению с основной группой [16].

Профиль безопасности ЭСЛ при применении в условиях повседневной клинической практики соответствовал результатам клинических исследований. Наиболее часто регистрируемыми НЯ были головокружение (6,7%), утомляемость (5,4%), сонливость (5,1%), гипонатриемия (3,5%), нарушение равновесия/атаксия (3,4%) и диплопия (3,0%). Не было отмечено неожиданных серьезных НЯ на протяжении более 5 лет наблюдения.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭСЛ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ФОКАЛЬНЫМИ ЭПИЛЕПСИЯМИ / PERSONAL EXPERIENCE OF USING ESLICARBAZEPINE IN ADULT PATIENTS WITH FOCAL EPILEPSY

Первый в России опыт применения ЭСЛ был представлен и доложен на 3-м панславянском Конгрессе детской неврологии в г. Дубровник (Хорватия) проф. В.А. Карловым в 2016 г. (19 пациентов) [17]. В 2018 г. нами опубликованы данные наблюдения 34 пациентов с фокальными эпилепсиями, принимающими ЭСЛ [5]. К настоящему времени под нашим наблюдением находятся 65 пациентов с фокальными эпилепсиями различной этиологии (36 женщин и 29 муж-

чин) в возрасте от 18 до 69 лет (средний возраст – 32,9 лет), которым был назначен ЭСЛ в качестве монотерапии (38 пациентов) или дополнительной терапии (27 пациентов) в дозировке от 400 до 1600 мг/сут. В группе наблюдения преобладали структурные фокальные эпилепсии и фокальные эпилепсии неуточненной этиологии. Наиболее часто ЭСЛ назначался в комбинированной терапии с леветирацетамом (ЛЕВ), препаратами вальпроевой кислоты (ВПК), топираматом (ТПМ), ламотриджином (ЛТД). 13 (20,0%) пациентов имели фармакорезистентную форму заболевания. Длительность наблюдения составила от шести месяцев до трех лет. ЭСЛ был эффективен у 49 пациентов (75,4% респондеры). Приступы прекратились у 38 пациентов (58,5%): у 30 пациентов на монотерапии: из них у 10 пациентов при стартовой терапии ЭСЛ, 20 пациентов переведены на ЭСЛ с других ПЭП в связи с плохой переносимостью последних; у 8 пациентов на политерапии. Снижение частоты приступов более чем на 50% отмечено еще у 11 (16,9%) пациентов. У 15 (23,1%) пациентов эффекта не отмечено.

НЯ зарегистрированы у 14 (21,5%) пациентов: головокружение – 2; переходящий седативный эффект – 3; сонливость – 2; головная боль – 2; аггравация фокальных моторных приступов – 1; аллергическая реакция в виде сыпи – 1; кашель, подергивания периорбитальных мышц – 1; повышенная раздражительность – 2. Не было зарегистрировано каких-либо серьезных НЯ. ЭСЛ был отменен в связи с НЯ только у 4 (6,2%) пациентов. Удержание на ЭСЛ (ретенция) к концу периода наблюдения было 80%. Средняя доза ЭСЛ составила 883 мг однократно в сутки. 4 (6,2%) пациента получали дозу ЭСЛ 1600 мг/сут. Одна пациентка благополучно выносила беременность на ЭСЛ 400 мг/сут. и родила здорового ребенка.

Не было отмечено эффекта у 15 (23,1%) пациентов.

Таблица 3. Основные результаты исследований «Euro-Esli» и Российского наблюдательного исследования в клинической практике.

Table 3. Major results related to the Euro-Esli study and Russia-wide observational study in clinical practice.

Критерии / Criteria	Euro-Esli / Euro-Esli	Россия / Russia
Количество пациентов / Number of patients	2058 (52% муж / male)	65 (60% жен / female)
Средний возраст (лет) / Mean age (years)	44,0	32,9
Длительность наблюдения / Length of observation	7 лет / 7 years	До 3-х лет / up to 3 years
Доля респондеров / Proportion of responders	75,6%	75,4%
Свобода от приступов / Seizure-free rate	41,3%	58,5%
Ретенция / Retention	73,4%	80%
НЯ / AEs	34,0%	21,5%
НЯ, приведшие к отмене ЭСЛ / AEs leading to ESL discontinuation	13,6%	6,2%
Средняя доза ЭСЛ / Average ESL dose	978,2 мг/сут. // 978,2 mg/day	883,0 мг/сут. // 883,0 mg/day

Примечание. НЯ – нежелательные явления; ЭСЛ – эсликарбазепин.

Note. AEs – adverse events; ESL – eslicarbazepine.

Семь из них имели фармакорезистентную форму заболевания, а двое оперированы по поводу эпилепсии, продолжают принимать ЭСЛ (приступов нет). Двое имели глиальную опухоль (один оперирован, у другого проведена лучевая терапия): продолжают лечение ЭСЛ в дозе 1200 мг/сут. (приступы протекают легче, но частота прежняя). Одна пациентка самостоятельно отменила ЭСЛ по материальным причинам. Более 50% пациентов отметили улучшение качества жизни, повышение работоспособности.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Полученные нами данные по эффективности ЭСЛ, несмотря на относительно небольшое число пациентов, сопоставимы с данными международного исследования «Euro-Esli» (препарат эффективен более чем у 75% пациентов в обоих исследованиях). Что касается профиля безопасности, то в нашем исследовании НЯ были зарегистрированы в 1,5 раза реже: только у 21,5% пациентов по сравнению с 34% в «Euro-Esli». При анализе и сравнении полученных результатов следует отметить, что большая часть наших пациентов получала препарат в качестве монотерапии, в исследовании «Euro-Esli» — преимущественно в дополнительной терапии, а, как известно, политерапия сопряжена с большим количеством НЯ вследствие лекарственных взаимодействий [10]. Средний возраст наших пациентов был моложе, чем в Европейском исследовании (32,9 г и 44,0 г соответственно); средняя доза ЭСЛ была ниже, чем можно объяснить лучшую переносимость ЭСЛ у наших пациентов. Кроме того, часть наших пациентов (20 человек) переводилось на ЭСЛ с других ПЭП (в основном с КБЗ и ОКС), в связи с плохой переносимостью предыдущего препарата. Во всех случаях отмечен регресс НЯ и хорошая переносимость ЭСЛ.

ЛИТЕРАТУРА:

- Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. Второе издание. М. 2019; 893 с.
- Ferreira J., Mestre T. Eslicarbazepine acetate: a new option for the treatment of focal epilepsy. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2009; 18 (2): 221–229.
- Власов П.Н. Эсликарбазепин. Механизм действия. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2015; Спецвыпуск: 2–4.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Экслиеф ЛП – 001263 от 27.04.2017.
- Жидкова И.А., Карлов В.А., Власов П.Н. Эсликарбазепин в лечении фокальных эпилепсий. *Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова*. 2018; 4: 140–145.
- Shorvon S., Trinka E., Steinhoff B., Holtkamp M. et al. Eslicarbazepine acetate: its effectiveness as adjunctive therapy in clinical trials and open studies. *J Neurol*. 2017; 264: 421–431. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8338-2>.
- Trinka E., Kowacs P., Ben-Menachem E., Elger C. et al. Safety and tolerability of eslicarbazepine acetate as monotherapy in patients with newly diagnosed partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2016; 57 (Suppl 2): 186–187. <https://doi.org/10.1111/epi.13609>.
- Villanueva V., Holtkamp M., Delanty N. et al. Euro-Esli: a European audit of real-world use of eslicarbazepine acetate as a treatment for partial-onset seizures. *J Neurol*. 2017; 264: 2232–2248. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8618-5>.
- Holtkamp M., Delanty N., Sales F., Serratosa J. et al. Eslicarbazepine acetate as monotherapy in clinical practice: outcomes from Euro-Esli. *Acta Neurol Scand*. 2019; 139 (1): 49–63.
- 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 1. Общие принципы выбора фармакотерапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 6: 109–114. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611661109-114>.
- Baulac M. Rational Conversion from antiepileptic polytherapy to monotherapy. *Epileptic Disord*. 2003; 5: 125–132.
- Brodie M., Sills G. Combining antiepileptic Drugs – Rational polytherapy? *Seizure*. 2011; 20 (5): 369–375.
- Doherty C.P., Rheims S., Assenza G., Boero G., Chaves J., McMurray R., Villanueva V. Eslicarbazepine acetate in epilepsy patients with psychiatric comorbidities and intellectual disability: Clinical practice findings from the Euro-Esli study. *J Neurol Sci*. 2019 Jul 15; 402: 88–99. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.04.040>.

НЯ в Европейском исследовании и у наших пациентов были сопоставимы. Не было отмечено неожиданных серьезных НЯ в течение длительного периода наблюдения, что говорит о благоприятном профиле безопасности ЭСЛ, в т.ч. в группе пожилых пациентов, у больных с коморбидными интеллектуальными и психическими нарушениями; у пациентов с постинсультной эпилепсией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Лечение эпилепсии – задача сложная даже для невролога-эпилептолога с большим опытом. Появление новых и новейших ПЭП всегда дают надежду пациенту и врачу в достижении поставленной цели – прекращение приступов при сохранении оптимального качества жизни пациента [1,18].

Подводя итог анализу многолетнего исследования эффективности и безопасности ЭСЛ в условиях повседневной клинической практики в Европе («Euro-Esli») и собственному опыту, можно утверждать, что на сегодняшний день мы имеем в своем арсенале еще один новейший препарат для лечения фокальных эпилепсий у взрослых пациентов, который может использоваться как в монотерапии, так и в дополнительной терапии, характеризующийся целым рядом преимуществ перед своими предшественниками: однократный прием в сутки в связи с длительным периодом полувыведения (20–24 ч), низкий риск аллергических побочных эффектов (сыпь – не более 2,2% по сравнению с КБЗ – 10–12%) и гипонатриемии; минимальное взаимодействие с ПЭП и другими препаратами; позитивное влияние на качество жизни, благоприятный профиль безопасности. Однократный прием ЭСЛ, безусловно, повышает комплаентность пациентов к лечению и приверженность к терапии [1,5,17,18].

14. Lawthom C., Bermejo P., Campos D., McMurray R., Villanueva V. Effectiveness and Safety/Tolerability of eslicarbazepine Acetate in Epilepsy Patients Aged ≥ 60 Versus < 60 Years: A Subanalysis from the Euro-Esli Study. *Neurol Ther.* 2019; 8 (2): 491–504. <https://doi.org/10.1007/s40120-019-0137-0>.
15. Rocamora R. et al. Poster P0914 presented at the 32nd International Epilepsy Congress. Barcelona. 2–6 September 2017.
16. Chaves J., Sales F., Villanueva V., McMurray R. et al. Efficacy, Safety and Tolerability of eslicarbazepine acetate in post-stroke Epilepsy: real-world evidence from the Euro-Esli study. Presented at the AES Annual Meeting 2018, New Orleans, USA. November 30 – December 4. 2018; 2: 465.
17. Karlov V.A. Clinical efficacy and safety of eslicarbazepine acetate (ESL) in monotherapy regimen and as an add-on therapy in focal epilepsy. 3rd Pan-Slavic Congress of Child Neurology and 21 Congress of Child Neurologists from Mediterranean. *Dubrovnik*, 2016. Book of abstracts: 10.
18. Авакян Г.Н. Эсалиеф: новые перспективы лечения эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2015; Спецвыпуск: 18–19.

REFERENCES:

1. Karlov V.A. Epilepsy in children and adult females and males. Physicians manual. Second edition. Moscow. 2019; 893 p. (in Russ).
2. Ferreira J., Mestre T. Eslicarbazepine acetate: a new option for the treatment of focal epilepsy. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2009; 18 (2): 221–229.
3. Vlasov P.N. Eslikarbazepin. Mekhanizm deistviya. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2015; Spetsvypusk: 2–4. (in Russ).
4. Instructions for medical use of the drug Exalief LP – 001263 dated 04.27.2017 (in Russ).
5. Zhidkova I.A., Karlov V.A., Vlasov P.N. Eslicarbazepine in the treatment of focal epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018; 4: 140–145. (in Russ).
6. Shorvon S., Trinka E., Steinhoff B., Holtkamp M. et al. Eslicarbazepine acetate: its effectiveness as adjunctive therapy in clinical trials and open studies. *J Neurol.* 2017; 264: 421–431. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8338-2>.
7. Trinka E., Kowacs P., Ben-Menachem E., Elger C. et al. Safety and tolerability of eslicarbazepine acetate as monotherapy in patients with newly diagnosed partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2016; 57 (Suppl 2): 186–187. <https://doi.org/10.1111/epi.13609>.
8. Villanueva V., Holtkamp M., Delanty N. et al. Euro-Esli: a European audit of real-world use of eslicarbazepine acetate as a treatment for partial-onset seizures. *J Neurol.* 2017; 264: 2232–2248. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8618-5>.
9. Holtkamp M., Delanty N., Sales F., Serratosa J. et al. Eslicarbazepine acetate as monotherapy in clinical practice: outcomes from Euro-Esli. *Acta Neurol Scand.* 2019; 139 (1): 49–63.
10. Karlov V.A., Gyekht A.B., Guzeva V.I., Lipatova L.V., Bazilevich S.N., Mkrtchan V.R., Vlasov P.N., Zhidkova I.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Lebedeva A.V. Algorithms for mono- and polytherapy in clinical epileptology. Part 1. General principles for choosing pharmacotherapy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016; 6: 109–114. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611661109-114>. (in Russ).
11. Baulac M. Rational Conversion from antiepileptic polytherapy to monotherapy. *Epileptic Disord.* 2003; 5: 125–132.
12. Brodie M., Sills G. Combining antiepileptic Drugs – Rational polytherapy? *Seizure*. 2011; 20 (5): 369–375.
13. Doherty C.P., Rheims S., Assenza G., Boero G., Chaves J., McMurray R., Villanueva V. Eslicarbazepine acetate in epilepsy patients with psychiatric comorbidities and intellectual disability: Clinical practice findings from the Euro-Esli study. *J Neurol Sci.* 2019 Jul 15; 402: 88–99. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.04.040>.
14. Lawthom C., Bermejo P., Campos D., McMurray R., Villanueva V. Effectiveness and Safety/Tolerability of eslicarbazepine Acetate in Epilepsy Patients Aged ≥ 60 Versus < 60 Years: A Subanalysis from the Euro-Esli Study. *Neurol Ther.* 2019; 8 (2): 491–504. <https://doi.org/10.1007/s40120-019-0137-0>.
15. Rocamora R. et al. Poster P0914 presented at the 32nd International Epilepsy Congress. Barcelona. 2–6 September 2017.
16. Chaves J., Sales F., Villanueva V., McMurray R. et al. Efficacy, Safety and Tolerability of eslicarbazepine acetate in post-stroke Epilepsy: real-world evidence from the Euro-Esli study. Presented at the AES Annual Meeting 2018, New Orleans, USA. November 30 – December 4. 2018; 2: 465.
17. Karlov V.A. Clinical efficacy and safety of eslicarbazepine acetate (ESL) in monotherapy regimen and as an add-on therapy in focal epilepsy. 3rd Pan-Slavic Congress of Child Neurology and 21 Congress of Child Neurologists from Mediterranean. *Dubrovnik*, 2016. Book of abstracts: 10.
18. Avakyan G.N. Exalief: new perspectives in epilepsy treatment. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2015; Special issue: 18–19. (in Russ).

Сведения об авторах:

Жидкова Ирина Александровна – д.м.н. профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета Московского государственного Медико-стоматологического Университета им. А.И. Евдокимова. E-mail: Irina.zhidkova@gmail.com.

Карлов Владимир Алексеевич – заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета МГМСУ им. А. И. Евдокимова; президент Российской Противозаболептической Лиги (РПЭЛ). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5344-6178>; Scopus ID: 7103065003; РИНЦ SPIN-код: 2726-9790.

Власов Павел Николаевич – д.м.н., проф. кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>; Scopus ID: 7101688064; РИНЦ SPIN-код: 701071.

About the authors:

Irina A. Zhidkova – MD, Dr Sci Med, PhD, Professor of the Department of Nervous Diseases, Evdokimov National University of Medicine and Dentistry in Moscow. E-mail: Irina.zhidkova@gmail.com.

Vladimir A. Karlov – Honored Scientist of the Russian Federation, Associate Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr Sci Med; Professor of Chair of Neurology, Department of General Medicine, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; President of the Russian League Against Epilepsy (RLAE) – ILAE Russian Chapter. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5344-6178>; Scopus ID: 7103065003; RSCI SPIN-code: 2726-9790.

Pavel N. Vlasov – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Nervous Diseases, Faculty of Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>; Scopus ID: 7101688064; RSCI SPIN-code: 701071.