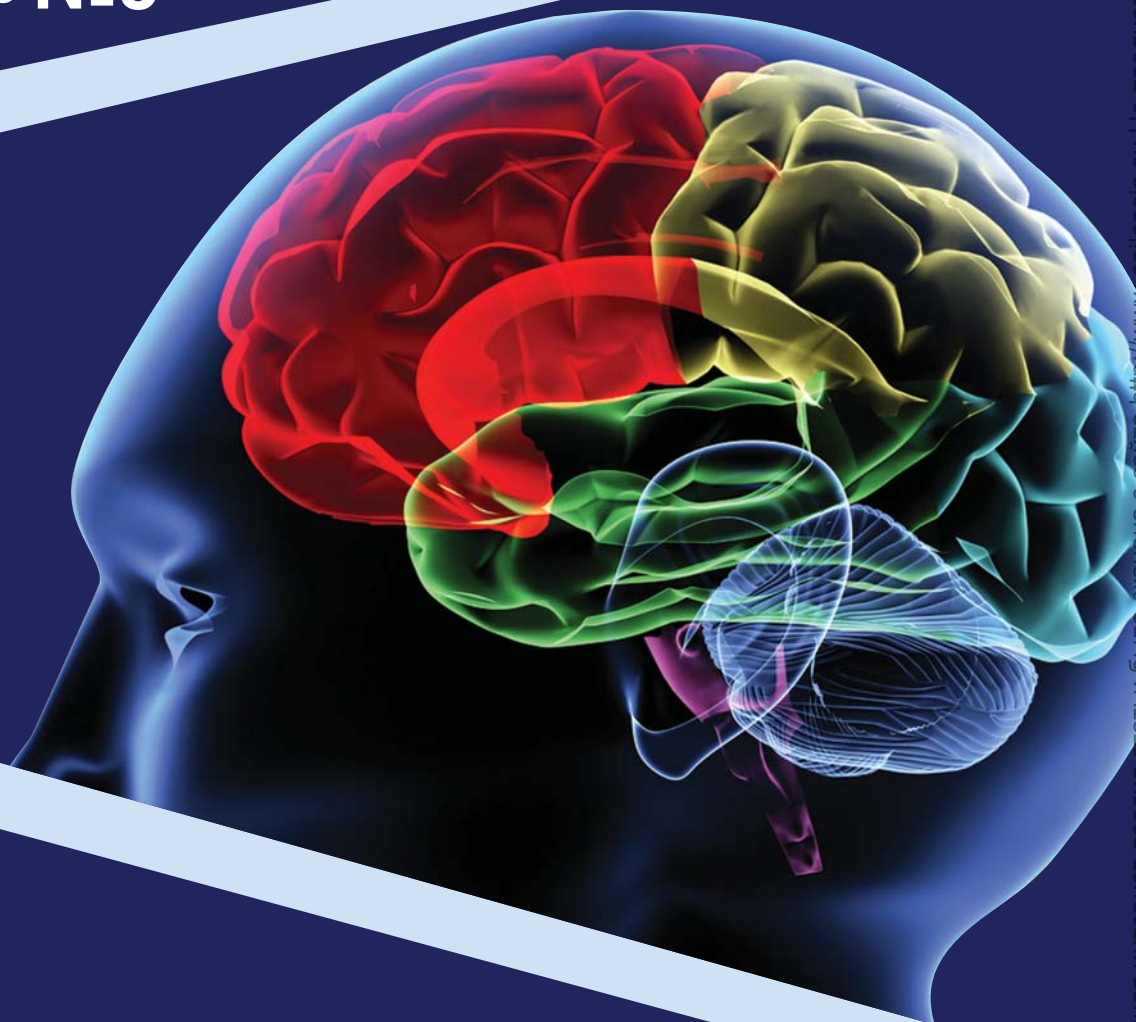


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН и Минздравсоцразвития России
Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2011 Том 3 №3



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел: +74956495495; e-mail: info@irbis-1.ru
Copyright © 2011 Издательство ИРБИС

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАКОСАМИДА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ЭПИЛЕПСИИ (результаты наблюдательного исследования в учреждениях амбулаторной сети городского здравоохранения г. Москвы)

Артемова И.Ю.², Бадалян О.Л.², Богомазова М.А.², Журавлева И.И.²,
Исмаилов А.М.², Комелькова Е.Г.², Лесинкер Л.Н.², Отческая О.В.²,
Петров С.В.², Соломатин Ю.В.², Теплышева А.М.², Вдовиченко Т.Н.²,
Хромых Е.А.², Чуканова А.С.², Лебедева А.В.¹, Бурд С.Г.¹, Бойко А.Н.¹

¹ Кафедра неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздравсоцразвития России

² Городские поликлиники г. Москвы

Резюме: в работе представлены результаты опыта применения Вимпата в амбулаторной сети г. Москвы. В наблюдении приняли участие 49 труднокурабельных пациентов с фокальными формами эпилепсии (криптогенными и симптоматическими). Вимпат® назначался в политерапии в средней эффективной дозе 300-400 мг/сутки. В результате полученных данных на когорте российских пациентов показано, что Вимпат® демонстрирует достаточно высокую клиническую эффективность (55%, $p < 0,01$) и целесообразно его применение у больных с труднокурабельными формами эпилепсии в режиме политерапии при неэффективности ранее проводимого лечения.

Ключевые слова: эпилепсия, фармакорезистентность, лакосамид, Вимпат®

Современное лечение эпилепсии позволяет добиться полного контроля приступов у 60-70% пациентов. К сожалению, в 30% случаев не удается добиться медикаментозной ремиссии, и эта группа может быть отнесена к фармакорезистентным формам эпилепсии [9]. В связи с этим разработки в фармакологии, связанные с поиском и внедрением лекарственных средств, позволяющие сократить процент фармакорезистентности, являются актуальными. За последнее десятилетие на фармакологическом рынке появилось несколько препаратов, относящихся к группе «новейших». В основном все они зарегистрированы для лечения эпилепсии в режиме политерапии и призваны увеличить процент

группы пациентов, находящихся в медикаментозной ремиссии. Одним из последних противоэпилептических препаратов, зарегистрированных в РФ, является лакосамид (Вимпат®) производства фармацевтической компании UCS (Бельгия).

Вимпат® (лакосамид) – (R)-2-ацетамидо-N-бензил-3-мета-оксипропионамид – представляет собой новое химическое соединение с уникальным спектром действия, который отличает его от других противоэпилептических препаратов (ПЭП). Несмотря на то, что механизм его антиэпилептической активности еще до конца не изучен, в исследованиях *in vitro* было показано, что лакосамид селективно повышает медленную инактивацию потенциал-зависимых каналов, что приводит к стабилизации гипервозбудимых нейрональных мембран и блокаде повторного возбуждения нейронов. Таким образом, уменьшается популяция нейронов, генерирующих повторные пароксизмальные деполяризационные сдвиги, что способствует затуханию эпилептического очага [3,5,6,10,11]. Данный механизм существенно отличает лакосамид от таких блокаторов натриевых каналов, как ламотриджин, карбамазепин и фенитоин.

Кроме того, лакосамид связывается с CRMP-2 – фосфопротеином, который, в основном, экспрессируется в нервной системе и вовлечен в нейрональную дифференциацию и рост аксонов. Показано, что лакосамид задерживает развитие повышенной судорожной готовности. Лакосамид оказывал синергическое или аддитивное противосудорожное действие в комбинации с леветирацетамом, карбамазепином, фенитоином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, топираматом или габапентином.

Лакосамид обладает благоприятным фармакокинетическим профилем. Он быстро и полностью всасывается после приема внутрь, обладает 100% биодоступностью, характеризуется линейной дозозависимостью, а его взаимодействие с белками плазмы минимально [2]. 95% дозы выводится через почки путем почечной экскреции и биотрансформации как в неизмененном виде (около 40% от дозы), так и в виде метаболитов, в основном под действием изофермента CYP2C19 (О-дезметилловый метаболит – менее 30%), которые не обладают фармакологической активностью. Другие ферменты, участвующие в метаболизме лакосамида, не установлены. Период полувыведения лакосамида составляет примерно 13 часов.

На сегодняшний день лакосамид (Вимпат®) зарегистрирован в РФ в качестве противосудорожного средства в составе комплексной терапии парциальных судорожных припадков, сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией, у пациентов с эпилепсией в возрасте от 16 лет и старше.

В связи с тем, что лакосамид обладает низким лекарственным взаимодействием, его можно сочетать с широким спектром препаратов при назначении в режиме комплексной терапии [8,12]. Однако, несмотря на возрастающий интерес к препарату, количество отечественных и зарубежных исследований эффективности и безопасности терапии Вимпатом ограничено. При этом наличие положительных заключений о применении препарата Вимпат® предполагает расширение его использования в российской клинической практике. В связи с этим, целью настоящего наблюдения стало изучение эффективности, безопасности и переносимости комбинированной терапии препаратом Вимпат® (лакосамид) в российской популяции у взрослых пациентов с различными формами эпилепсии.

Описание клинической группы

В наблюдении приняли участие 49 труднокурабельных пациентов с фокальными формами эпилепсии (криптогенными и симптоматическими): 21 мужчина и 28 женщин в возрасте от 20 до 54 лет с различной длительностью заболевания и разными типами приступов. Диагноз эпилепсии был установлен на основе Международной классификации эпилепсии (1989). Тип приступов определялся согласно Международной классификации эпилептических приступов (1981). В связи с тем, что в рекомендациях для назначения лакосамида основные показания – все типы фокальных приступов, стратификация по типам не проводилась.

Предварительно у всех пациентов была проведена оценка частоты приступов, которая характеризовалась значительной межиндивидуальной вариабельностью и для большинства пациентов была достаточно высокой. Структура приступов у пациентов,

принявших участие в наблюдении, приведена в таблице 1.

Характеристики приступов	Количество пациентов
ПП	6
СП	11
ВГСП	4
ПП + СП	4
ПП+СП+ВГСП	6
СП+ВГСП	11
ПП+ВГСП	7

Таблица 1. Структура приступов.

ПП – Простые парциальные, СП – Сложные парциальные, ВГСП – Вторично-генерализованные.

В соответствии с показаниями лакосамид назначался пациентам в режиме комбинированной терапии. В таблице 2 приведены противоэпилептические препараты, которые принимали пациенты до назначения лакосамида. У 3-х пациентов отсутствовали данные о приеме базовой терапии.

Терапия	Количество пациентов
ЛВТ	1
ВПА+ТПМ	8
ВПА+ЛМТ	5
ВПА+КБЗ	3
ТПМ	4
КБЗ	4
ВПА	3
ОКЗ+ВПА	2
ТПМ+КБЗ	2
КБЗ+ЛМТ	3
ЛВТ	1
ЛВТ+КБЗ	1
ЛВТ+ТПМ	1
ЛВТ+ВПА	1
КБЗ+ВПА+ТПМ	1
ЛМТ+КЛЗ	1
ТПМ+ОКЗ	1
КБЗ+БЗН	1
КБЗ+ПГБ	1
ОКЗ	2

Таблица 2. Распределение принимаемых препаратов у наблюдаемых пациентов.

ЛВТ – левитирацетам, ТПМ – топирамат, ВПА – вальпроовая кислота, КБЗ – карбамазепин, ОКЗ – окскарбазепин, ЛМТ – ламотриджин, КЛЗ – клоназепам, ПГБ – прегабалин.

Оценка эффективности терапии препаратом Вимпат® была проведена и для наиболее многочисленной группы пациентов (26 человек), которые принимали два противоэпилептических препарата до назначения лакосамида (рисунок 1). У 5 пациентов был

зарегистрирован высокий ответ на терапию - урежение приступов на 50-75%, у 5 человек наблюдалось 100%-е урежение приступов и 16 пациентам добавление Вимпата не оказало существенного влияния на эффективность терапии.

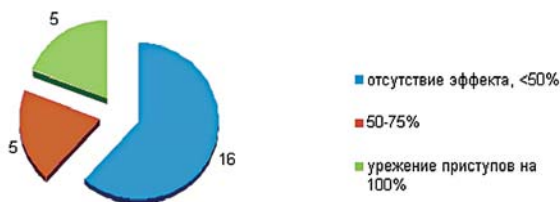


Рисунок 1. Оценка эффективности препарата Вимпат® в группе с базовой дуотерапией эпилепсии

Статистические методы оценки эффективности терапии

Тестировалась статистическая значимость изменения показателей между визитами с помощью парного критерия Стьюдента или его непараметрического аналога, критерия знаковых рангов Уилкоксона. Решение о выборе параметрического или непараметрического метода принималось на основании результатов стандартного теста Колмогорова-Смирнова для проверки нормальности выборочного распределения признака.

Режим дозирования

Стартовая доза препарата Вимпат® составляла 50 мг 2 раза в день с последующей титрацией шагом 100 мг в неделю до 300 мг/сут. При неэффективности 300 мг/сут. доза препарата увеличивалась до 400 мг/сут. Активное наблюдение за пациентами проводилось 1 месяц после достижения эффективной дозы. Изменение средней эффективной дозы (300 мг/сут.) препарата отмечалось у 16 (32,6%) пациентов. Среди причин коррекции стоит отметить недостаточную эффективность препарата (4 случая; 8,1%), плохую переносимость и нежелательные явления в 12 (24,5%) случаях.

Анализ эффективности

Эффективность препарата Вимпат® оценивалась на каждом визите по изменению частоты приступов (количество приступов в неделю).

Поскольку у пациентов, участвовавших в наблюдении, регистрировались от 1 до 3 типов приступов, сначала рассчитывалась частота для каждого типа в отдельности, после чего рассчитывалась суммарная частота.

Основным показателем эффективности терапии было количество (доля) пациентов, у которых на фоне терапии достигнут 50%-й контроль (снижение частоты приступов на 50%) над приступами. Для расчета этого показателя у пациентов оценивалось изменение частоты приступов в процентах от их исходного значения. У 24 пациентов исходная частота приступов была не более 1 приступа в неделю, у 16 пациентов - от 2 до 5 приступов в неделю, у 5 пациента ко-

личество приступов варьировало от 5 до 10 приступов в неделю и у 4 пациентов количество приступов превышало 10 в неделю (рисунок 2).

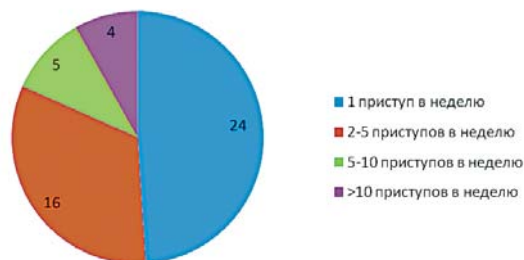


Рисунок 2. Распределение частоты приступов у включенных в наблюдение пациентов.

В качестве окончательной оценки частоты приступов бралось значение частоты приступов на конечном визите. Динамика суммарной частоты приступов в ходе наблюдения от исходного значения (частота приступов на первом визите) до ее значения на заключительном визите представлена на рисунке 2 (а, б).

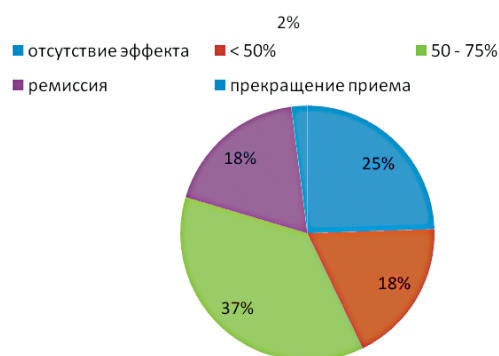


Рисунок 2а. Оценка эффективности терапии препаратом Вимпат®.

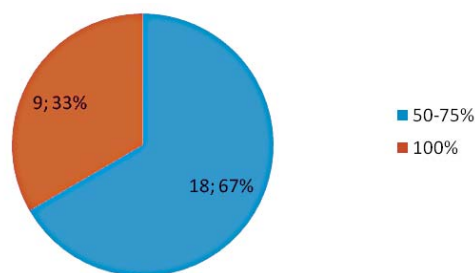


Рисунок 2б. Распределение пациентов в группе ответивших на терапию.

Из 49 пациентов, принявших участие в наблюдении, у 27 (55,1%) пациентов был ответ на терапию (урежение приступов более чем на 50%, $p < 0,01$). Из них у 9 (18,4%) пациентов на финальном визите был достигнут полный контроль над приступами (100%-е отсутствие приступов относительно исходного значения), а у 18 (36,7%) пациентов, наблюдалась редукция приступов на 50-75%. У 9 (18,4%) пациентов эффективность контроля над приступами была ниже 50%, а у 12 (24,5%) пациентов отсутствовал ответ на терапию, и у одного пациента (2%) терапию отменили

ввиду аггравации приступов. Важно отметить, что в литературе [1] в основном приводятся данные эффективности препарата Вимпат® при дозе 400 мг/сут. (количество респондеров – 33%), тогда как в нашем наблюдении средняя эффективная доза составила 300 мг/сут.

Эффективность лакосамида в зависимости от типа приступов и назначаемой комбинации ПЭП

Для определения профиля пациентов, которым наиболее показан Вимпат®, нами был проведен анализ эффективности препарата в зависимости от типов приступов и их комбинации (таблица 3).

Наибольшая эффективность комбинированной терапии наблюдалась у пациентов при сочетании вторично-генерализованных судорожных приступов с другими типами фокальных (простых парциальных и сложных парциальных) приступов. Прослеживалась тенденция большей эффективности Вимпата при более тяжелых приступах (судорожных с потерей сознания) и меньшая эффективность при простых парциальных приступах.

Исходя из различных комбинаций ПЭП, назначенных пациентам при включении в исследование,

был проведен анализ эффективности в зависимости от фармакокинетического профиля ПЭП (таблицы 4,5).

Как видно из таблиц, более выраженный терапевтический эффект наблюдался при комбинированной терапии ИБ с СИД, ИБ и НИД, СИД и НИД. Указанная эффективность сочетания ингибиторов ферментов печени с препаратами низкого спектра индукции может быть следствием нейтрализации их антагонистического влияния на печеночную активность, что, в свою очередь, не изменяет фармакокинетические параметры препарата Вимпат®. Пониженная эффективность терапии наблюдалась при комбинации Вимпата с препаратами как сильного, так и низкого спектра индукции, что может быть следствием ускоренной элиминации препарата из организма.

Важно отметить, что большая эффективность комбинированной терапии препаратом Вимпат® наблюдалась в сочетании с препаратами – блокаторами натриевых каналов. Возможно, данный эффект обусловлен кумулированием оригинального действия лакосамида (обратная инактивация натриевых каналов) с классическим механизмом прямой блокады каналов.

Тип приступа \ Эффективность	пп	пп+сп	пп+вгсп	сп	сп+вгсп	вгсп	пп+сп+вгсп
100%	0	2	2	2	3	0	0
50-75%	1	0	4	4	3	1	5
<50% (отсутствие эффекта)	4	2	1	5	5	3	1

Таблица 3. Распределение эффективности в зависимости от тяжести приступов.

Индукторы ферментов печени	Слабые индукторы	Не индукторы	Ингибиторы
Барбитураты	Ламотриджин	Левитирацетам	Вальпроаты
Карбамазепин	Окскарбамазепин	Лакосамид (Вимпат®)	

Таблица 4. Влияние ПЭП на ферментативную активность печени.

Комбинация ПЭП	Эффективность терапии в сочетании с препаратом Вимпат®		
	100%	50-75%	<50% (отсутствие эффекта)
ИБ+СИД	3	5	6
ИБ+НИД	1	0	0
ИБ+ИД	2	0	2
ИБ	2	1	2
СИД	1	3	4
ИД+СИД	0	2	4
ИД+ИД	0	1	1
НИД	0	1	0
НИД+СИД	0	1	1
НИД+ИД+СИД	0	1	0
СИД+ИБ+ИД	0	2	0
ИД	0	1	0

Таблица 5. Эффективность комбинированной терапии в зависимости от фармакокинетического профиля базовых препаратов в сочетании с препаратом Вимпат®.

ИБ – ингибитор, ИД – индуктор, СИД – слабый индуктор, НИД – не индуктор.

Анализ безопасности и переносимости

Оценка безопасности проводилась у всех пациентов, включенных в наблюдение и получивших хотя бы одну дозу препарата Вимпат®. В ходе статистического анализа оценивалось также число пациентов, которым отменили терапию Вимпатом из-за побочных эффектов.

Нежелательные явления

Из 49 пациентов, участвующих в наблюдении, лишь у 19 пациентов не было зарегистрировано нежелательных явлений (НЯ). Наиболее частыми НЯ были нарушения со стороны нервной системы, которые наблюдались у 23 (88,5%) пациентов, что согласуется с данными литературы [4,7]. Число зарегистрированных НЯ у одного пациента варьировало от 1 до 3. Лишь в четырех случаях НЯ исчезали при понижении дозы и имели транзиторный характер.

Зарегистрированные в ходе наблюдения нежелательные явления (любой неблагоприятный объективный или субъективный симптом или заболевание, которые появляются или усиливаются после начала приема назначенного препарата, даже если эти явления, по мнению врача, не связаны с приемом препарата) распределились следующим образом (таблица 6).

Нежелательные явления	Количество пациентов (n)
Сухость во рту	1
Тошнота	5
Головокружение	7
Нарушение координации	1
Неадекватное поведение	1
Слабость	3
Сонливость	1
Концентрация внимания	1
Аллергические реакции	2
Головная боль	1
Похолодание в руках	1
Повышение АД	1
Диплопия	1

Таблица 6. Распределение нежелательных явлений при терапии препаратом Вимпат®.

Нежелательные явления стали основной причиной отмены препарата и выбывания пациентов из наблюдения (из 49 пациентов наблюдение закончили 26, при этом прекратили терапию по причине НЯ 9 человек). Причины выбывания из наблюдения (прекращения терапии препаратом Вимпат®) представлены в таблице 7.

Причины выбывания	Количество пациентов
Недостаточная эффективность	7
Аггравация приступов	1
Не принимал препарат	1
Нежелательные явления	9
Отзыв согласия пациентом	1
Нежелательные явления + отсутствие эффекта	4

Таблица 7. Распределение пациентов в ходе наблюдения.

Нежелательные явления, ставшие причиной выбывания пациентов из исследования, представлены в таблице 8.

Нежелательные явления	Количество пациентов (n)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Головокружение	X				X		X		
Неадекватное поведение		X							
Слабость, сонливость			X						X
Тошнота				X		X			
Диплопия						X	X	X	
Булемия			X						
Повышение АД								X	
Похолодание рук			X						

Таблица 8. Распределение нежелательных явлений среди выбывших из исследования пациентов.

Следует отметить, что в наблюдении принимали участие тяжелые пациенты с длительным течением заболевания, принимавшие в анамнезе много антиконвульсантов в различных комбинациях.

Таким образом, в ходе проведенного анализа было показано, что терапия препаратом Вимпат® характеризуется средней частотой и интенсивностью НЯ, что в ряде случаев требует коррекции дозы.

Заключение

Результаты проведенного наблюдения демонстрируют достаточно высокую клиническую эффективность лакосамида (55%, $p < 0,01$) и целесообразность его применения у больных с труднокурабельными формами эпилепсии в режиме политерапии при неэффективности ранее проводимого лечения.

Дальнейшее уточнение прогноза эффективности/переносимости препарата и подгрупп больных, которым наиболее обоснованно будет назначение лакосамида, возможно при увеличении числа пролеченных больных и длительности наблюдения. Перспективными представляются и фармакогенетические исследования.

Литература:

- Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd G D. (2007) *Epilepsia*. 2007 Jul;48(7):1308-17.
- Beydoun A, D'Souza J, Hebert D, Doty P. (2009) *Expert Rev Neurother*. 2009 Jan; 9(1): 33-42.
- Beyreuther B K, Freitag J, Heers C, Krebsfänger N, Scharfenecker U, Stöhr T. Lacosamide: A review of preclinical properties. *CNS Drug Reviews*. 2007; 13(1): 21-42
- Chung S, Sperling M R, Biton V, Krauss G, Hebert D, Rudd G D, Doty P; SP 754 Study Group. (2010) *Epilepsia*. 2010 Jun; 51(6): 958-67
- Curia G, Biagini G, Perucca E, Avoli M. (2009) *CNS Drugs*. 2009; 23(7): 555-68
- Errington AC, Stohr T, Heers C, Lees G. The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. *Mol Pharmacol*. 2008 Jan; 73(1): 157-69
- Harris J A, Murphy J A. (2009), *Ann Pharmacother*. 2009 Nov; 43(11): 1809-17
- Isojarvi J, Hebert D, Doty P et al. Evaluation of lacosamide efficacy and safety as adjunctive therapy in patients receiving traditional sodium channel blocking AEDs. Presented at the 9th European Congress on Epileptology, Rhodes, Greece. 27 June-1 July 2010
- Kwan M.D., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *NEJM*.-2000.-V.342.-№5.-P.314-319.
- Niespodziały I, Leclère N, Vandenplas C, Foerch P and Wolff C. Comparative study of lacosamide with other sodium channel blocking antiepileptic drugs on sodium current slow inactivation. Presented at the 9th European Congress on Epileptology, Rhodes, Greece. 27 June-1 July 2010
- Patyar S, Medhi B. (2010) *Neurosciences (Riyadh)*. 2010 Jan; 15(1): 3-6.
- Sake J-K, Hebert D, Doty P et al. Lacosamide efficacy and safety in patients taking AEDs that act on non-sodium channel targets. Presented at the 9th European Congress on Epileptology, Rhodes, Greece. 27 June-1 July 2010.

EXPERIENCE OF USING LAKOSAMID IN VARIOUS FORMS OF EPILEPSY (The results of observational study in city outpatient health care chain of Moscow)

Artyomova I.Yu.², Badalyan O.L.², Bogomazova M.A.², Zhuravleva I.I.², Ismailov A.M.², Komelkova E.G.², Lesinker L.N.², Otchetskaya O.V.², Petrov S.V.², Solomatin Yu.V.², Teplysheva A.M.², Vdovichenko T.N.², Khromykh E.A.², Chukanova A.S.², Lebedeva A.V.¹, Burd S .G.¹, Boyko A.N.¹

¹ Department of neurology and neurosurgery, The Russian state medical university (RSMU)

² City outpatient clinics of Moscow

Abstract: this paper presents experience of using Vimpat in outpatient health care chain of Moscow. In the observational study were attended 49 patients with difficult for treatment focal forms of epilepsy (cryptogenic and symptomatic forms). Vimpat used in complex therapy in the mean effective dose of 300-400 mg per day. As a result, the data on a cohort of Russian patients showed that Vimpat demonstrate a sufficiently high clinical efficacy (55%, $p < 0.01$) and appropriate for use in patients with difficult for treatment forms of epilepsy in complex therapy when the previous treatment was ineffective.

Keywords: epilepsy, drug resistance, lakosomid, Vimpat®

Жизнь с эпилепсией – это гораздо больше,
чем перерыв между приступами

Для пациентов, рефрактерных к текущей терапии

- Дополнительная уверенность в контроле над приступами²
- Высокий уровень удержания на терапии³

ВИМПАТ®
лакосамид

1. Ahmed Beydoun¹, Joseph D'Souza, Lacosamide: pharmacology, mechanisms of action and pooled efficacy and safety data in partial-onset seizures. *Expert Rev. Neurother*. 9(1), 33-42 (2009).
2. Rosenfeld W, Rudd D, Hebert D, Doty P. Lacosamide efficacy is independent of concomitant AED treatment. Poster presented at the American Epilepsy Society 62nd Annual meeting, December 5-8, 2008, Seattle, WA.
3. Cross S.A. et al *Drugs* 2009; 69(4):449-459.