

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**

# Эксалиеф® – новейший антиэпилептический препарат



*Ермоленко Наталья Александровна*

**Доктор медицинских наук**

**Заведующая отделением неврологии БУЗ ВО  
«Воронежская областная детская клиническая  
больница №1»**

**Т**ерапевтическое доказательство безопасности и эффективности эсликарбазепина ацетата (ЭСЛ) в качестве дополнительной терапии резистентных парциальных приступов с или без вторичной генерализации было получено в результате клинической программы, включавшей исследования фазы II (BIA 2093 201) [5], три последующих исследования фазы III (BIA 2093 301, 302 и 303) [1,4-6], каждое из которых по завершении сопровождалось дополнительным открытым исследованием в течение 1 года (исследования 301E (BIA 2093 301), 302E (BIA 2093 302), 303E (BIA 2093 303)) [5,6].

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование II фазы (BIA 2093 201), в которое вошло 19 центров [3] и 143 пациента, продемонстрировало более высокую эффективность и лучший профиль переносимости при однократном режиме дозирования суточной дозы ЭСЛ (400-1200 мг) по сравнению с двукратным приемом доз (200- 600 мг) или плацебо [3]. Однократный режим дозирования ЭСЛ был использован в последующих исследованиях.

В программу III фазы вошло три параллельных мультицентровых, рандомизированных, двойных слепых, плацебо контролируемых исследования (BIA 2093 301, 302 и 303), проводившихся в период с июля 2004 по январь 2012 г. [1,4-6]. Целью исследований было оценить эффективность и безопасность ЭСЛ в качестве дополнительной терапии резистентных парциальных приступов (более четырех парциальных судорожных приступов в течение четырех недель не менее 12 месяцев), несмотря на сопутствующую противоэпилептическую терапию от 1 до 3 антиэпилептических препаратов (АЭП) в стабильных дозах, за исключением фелбамата и окскарбазепина.

Было включено 125 центров на территории 23 стран. Популяция была преимущественно представлена пациентами белой расы (*Caucasian*), мужчины составили 50% (средний возраст – 37 лет; средняя продолжительность эпилепсии – 22 года).

Дизайн исследований (BIA 2093 301, 302 и 303) был сходным и включал 8-недельный исходный период, двойную слепую фазу (2-недельный период титрования; 12-недельный поддерживающий период), 4-недельный период снижения дозы (за исключением исследования 302). Все пациенты (n=1049) были рандомизированы на получение однократно в сутки ЭСЛ в дозах 400 (исследования 301 и 302), 800 и 1200 мг или плацебо.

Завершили двойную слепую фазу 857 (81,7%) пациентов, из них 833 (97,2%) вошли в дополнительную открытую фазу, которую закончили 612 (73,5%) пациентов [8].

Редукция частоты приступов в течение 12-недельного поддерживающего периода была значительно выше ( $p < 0,0001$ ) в группах пациентов, принимавших 800 мг и 1200 мг ЭСЛ по сравнению с группой плацебо. Медиана редукции частоты приступов составила 35% на фоне приема 800 мг и 39% на фоне приема 1200 мг ЭСЛ по сравнению с 15% в группе плацебо.

Число ответивших на лечение (доля пациентов с редукцией приступов на 50% и более) также было значительно выше в группах, принимавших ЭСЛ в дозе 800 мг (36%) и 1200 мг (44%) по сравнению с группой плацебо (22%).

Доля пациентов с полным отсутствием приступов во время 12-недельного поддерживающего периода увеличивалась соответственно увеличению дозы ЭСЛ от 2-3% в группе плацебо и группе пациентов, прини-

мавших ЭСЛ в дозе 400 мг, до 3,8 и 7,5% в группах, принимавших 800 мг и 1200 мг соответственно.

Показатели эффективности ЭСЛ не зависели от пола, возраста, продолжительности эпилепсии и сопутствующей антиэпилептической терапии [8].

ЭСЛ в целом обладал хорошей переносимостью. Все нежелательные явления, появившиеся на фоне лечения (НЯПНЛ) в группах приема ЭСЛ и плацебо были легкими или средней степени тяжести (в 84,8 и 90,3% случаев соответственно). Частота НЯПНЛ увеличивалась пропорционально увеличению дозы ЭСЛ преимущественно в первые шесть недель исследуемой терапии [8]. После 6-й недели терапии не наблюдалось различий в частоте НЯПНЛ между группами приема ЭСЛ и плацебо. Не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений, связанных с повышением дозы ЭСЛ. Случаи НЯПНЛ регистрировались чаще у пациентов, которые начинали титрование ЭСЛ с высоких доз.

Отмена ЭСЛ была необходима у 14% пациентов в целом и у 19% пациентов на фоне приема 1200 мг по сравнению с 5% пациентов в группе плацебо. Наиболее частыми НЯПНЛ были следующие: головокружение, головная боль и сонливость на фоне приема ЭСЛ в дозах 800 и 1200 мг. Сыпь отмечалась в целом у 1,7% пациентов по сравнению с 0,7% на плацебо. Не было обнаружено влияния ЭСЛ на витальные функции и вес [7,8].

Изменения средних значений лабораторных параметров (гематологических, биохимических, мочи, системы коагуляции) были клинически незначимыми. Гипонатриемия регистрировалась в целом у 0,8% пациентов, принимавших ЭСЛ, и не отмечалась у пациентов на плацебо. Снижение уровня натрия ниже 125 ммоль/л было отмечено только у 0,5% пациентов, принимавших ЭСЛ во всех случаях в комбинации с карбамазепином в дозе  $\geq 1000$  мг 1 раз в сутки [7].

По завершении исследований III фазы 78% пациентов перешли в открытую фазу дополнительного исследования (исследования 301E, 302E, 303E) приема ЭСЛ в средней дозе 800 мг ЭСЛ (диапазон: 400-1600 мг в сутки), целью которого было изучение безопасности препарата и устойчивости терапевтического эффекта при длительном приеме ЭСЛ [5,6].

Для пациентов, получающих ЭСЛ, был характерен высокий коэффициент удержания на терапии. Доля пациентов, продолживших прием исследуемого препарата, была высокой, 84,9% пациентов завершили 6-месячный курс терапии и 76,6% пациентов завершили годичный курс терапии. Медиана относительного снижения частоты судорожных припадков за 4-недельный промежуток составила 56,3% на протяжении 41-52 недели, по сравнению с исходной. Доля пациентов с полным отсутствием судорог увеличивалась с течением времени и составила на 5-16-й неделях 8,7%, на 41-52-й неделях – 12,5% по сравнению с исходной [5,6].

НЯПНЛ были зарегистрированы у 63,7% пациентов и были сходными с таковыми в двойном слепом

исследовании (головокружение и головная боль) [3]. Сыпь регистрировалась у 0,96% [7].

Не наблюдалось клинически значимых изменений лабораторных параметров от исходного уровня через один год терапии ЭСЛ. Значительное снижение сывороточных концентраций натрия от нормальных отмечалось у 0,3% пациентов.

Проводилась оценка качества жизни и депрессивных расстройств у пациентов в течение одного года дополнительного открытого исследования [2]. Результаты сравнивались с исходным периодом (до приема ЭСЛ). В среднем пропорция депрессивных состояний у пациентов уменьшилась с 35% в исходном периоде до 24%, зарегистрированных во время одного года дополнительного открытого исследования [9]. Не было сообщений о суицидальных мыслях и попытках, а также появлении новых симптомов депрессии среди пациентов, получавших терапию ЭСЛ.

Результаты исследования качества жизни на фоне длительного приема ЭСЛ продемонстрировали существенное улучшение по сравнению с исходным периодом по таким показателям, как беспокойство по поводу приступов ( $p < 0,0001$ ), энергичность/утомляемость ( $p < 0,05$ ), умственные способности ( $p < 0,05$ ), эффективность терапии ( $p < 0,0001$ ), социальное благополучие ( $p < 0,01$ ), эмоциональное благополучие ( $p < 0,01$ ).

Представляют интерес результаты проспективного неинтервенционного исследования EPOS (Eslicarbazepine acetate in Partial-Onset Seizures) по изучению эффективности и безопасности эсликарбазепина в условиях повседневной клинической практики. Результаты применения эсликарбазепина в режиме дополнительной терапии резистентных парциальных приступов с вторичной генерализацией или без у 219 пациентов были представлены на Международном Конгрессе по Эпилепсии в 2015 г.

В условиях повседневной клинической практики медиана суточной дозы эсликарбазепина составила 944,8 мг. Спустя 6 мес. после начала терапии 82,2% пациентов продолжали прием препарата, у 39,2% пациентов отмечалось полное освобождение от приступов [10].

Эсликарбазепин назначался в комбинации с леветирacetамом (у 85 из 219 пациентов), ламотриджином (57 пациентов), препаратами вальпроевой кислоты (31 пациент), карбамазепином (14 пациентов). Процент удержания на терапии (95% доверительный интервал) спустя 6 мес. составил 100% (76,8-100,0%) для принимавших эсликарбазепин в комбинации с карбамазепином, 85,5% (76,1-92,3%) для комбинации с леветирacetамом, 80,0% (61,4-92,3%) для комбинации с препаратами вальпроевой кислоты и 75,9% (62,4-86,5%) при приеме эсликарбазепина в комбинации с ламотриджином [11].

Спустя 6 мес. доля пациентов со снижением числа приступов на 50% и более составила 92,9% при комби-



нации с карбамазепином, 88,5% при комбинации с препаратами вальпроевой кислоты, 81,9% при комбинации с леветирацетамом и 69,8% при комбинации с ламотриджином [11].

О нежелательных явлениях терапии сообщалось у 26,0 % пациентов. Наиболее часто на фоне приема эсликарбазепина развивались головокружение (у 4,6% пациентов), головная боль (3,2%), утомляемость (2,7%).

Таким образом, ЭСЛ является эффективной и хорошо переносимой адъювантной терапией для длительного применения у пациентов с рефрактерной эпилепсией. Доза ЭСЛ 800 мг однократно в сутки дает оптимальный баланс эффективности и переносимости в качестве дополнительной терапии у большинства пациентов с парциальными приступами. Длительная терапия ЭСЛ характеризуется высоким коэффициентом удержания на терапии и сопровождается статистически значимым улучшением качества жизни, уменьшением выраженности симптомов депрессии, и сохранением хорошего ответа на терапию [5,6].

### Литература:

1. Ben-Menachem E. et al. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy*. 2010; Res89: 278-285.
2. Cramer J. et al. Improvement in quality-of-life and depressive symptoms during long-term treatment with Eslicarbazepine acetate: BIA-2093-301 study. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. doi: 10.1136/jnnp-2013-306573.93 2013 84:e2.
3. Elger C., Bialer M., Cramer J.A., Maia J., Almeida L., Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate: A double-blind, add-on, placebo-controlled exploratory trial in adult patients with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2007; 48: 497-504.
4. Gil-Nagel A., Lopes-Lima J., Almeida L., Maia J. and Soares-da-Silva P. Efficacy and safety of 800 and 1200 mg Eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand*. 2009; 120: 281-287.
5. Halasz P., Cramer J.A., Hodoba D., Czlonkowska A., Guekht A., Maia J., Elger C., Almeida L. and Soares-da-Silva P. Long-term efficacy and safety of Eslicarbazepine acetate: Results of a 1-year open-label extension study in partial-onset seizures in adults with epilepsy. *Epilepsia*. 2010; 51: 1963-1969.10.
6. Hufnagel A., Ben-Menachem E., Gabbai A.A., Falcao A., Almeida L. and Soares-da-Silva P. Long-term safety and efficacy of Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in the treatment of partial-onset seizures in adults with epilepsy: Results of a 1-year open-label extension study. *Epilepsy Research*. 2012; 103: 262-269.
7. Incidence of Rash and Hyponatraemia in Adult Patients with Refractory Partial Seizures Treated with Adjunctive Eslicarbazepine Acetate: Results From Three Phase III Studies And 1-Year Open-Label Extensions T. Nunes, C. Elger, E. Ben-Menachem, A. Gil-Nagel, J. Maia1, P. Soares-da-Silva 1BIAL – Portela & Co, SA, S Mamede do Coronado, Portugal; 2University of Bonn, Bonn, Germany; 3Sahlgren University Hospital, Göteborg, Sweden; 4Hospital Ruber Internacional, Madrid, Spain.
8. 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 (1): 98-107.
9. Kanner A.M. Depression and epilepsy: a review of multiple facets of their close relation. *Neurol Clin*. 2009; 27 (4): 86580.
10. Holtkamp M. et al. Eslicarbazepine acetate as add-on treatment to antiepileptic monotherapy in adults with partial-onset seizures: real-world data from the EPOS study. Poster presented at IEC 2015, Istanbul, Turkey.
11. Derambure P. et al. Eslicarbazepine acetate as add-on to antiepileptic monotherapy in adults with partial-onset seizures (EPOS study): analysis by baseline antiepileptic drug. Poster presented at IEC 2015, Istanbul, Turkey.