

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**

Психоневрологические эффекты эсликарбазепина ацетата



Бурд Сергей Георгиевич

Доктор медицинских наук

Профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Рублева Ю.В.

Психоневрологические расстройства при эпилепсии являются одним из важнейших компонентов клинической картины заболевания, существенно влияющих на качество жизни и социальную адаптацию пациентов. К ним относятся когнитивные, аффективные и поведенческие расстройства.

В патогенезе упомянутых нарушений важную роль играют различные факторы: органические повреждения структур мозга, нейрональная дисфункция, межприступная эпилептическая активность, повторные приступы, а также побочные эффекты противоэпилептических препаратов.

Аффективные расстройства, особенно депрессия, имеют большое влияние на качество жизни пациентов с эпилепсией. По данным различных авторов, депрессивные расстройства возникают у 9-22% больных эпилепсией, у пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии – в 60-80% случаев [3].

Возникновение депрессивных расстройств зависит от тяжести течения эпилепсии, длительности заболевания, локализации эпилептогенного очага, возраста пациента [3]. Хотя многие до сих пор считают, что депрессивные расстройства при эпилепсии возникают как реакция на приступы, недавние исследования указывают на сложное взаимодействие между нейробиологическими (в т.ч. генетическими), ятрогенными и психосоциальными факторами. Кроме того, некоторые исследования предложили существование двунаправленной связи между депрессивными расстройствами и эпилепсией [3]. В настоящее время выявлен целый ряд общих для эпилепсии и депрессии патогенетических механизмов [7]:

- нарушение метаболизма ряда нейротрансмиттеров в ЦНС, в особенности серотонина (5-гидрокситриптамина, 5-НТ), норэпинефрина, допамина, ГАМК и глутамата;
- структурные изменения, представленные атрофией височных и лобных областей (выявленной благодаря высокоточной МРТ и волюметрическим измерениям), изменениями в амигдале, гиппокампе, энторинальной коре, латеральной височной коре, а также в префронтальной, орбитофронтальной и медиально-фронтальной коре и, в меньшей степени, в таламусе и базальных ганглиях;

- функциональные нарушения (выявленные с помощью ПЭТ и СПЕКТ) в височных и лобных долях, заключающиеся в снижении связывания с рецепторами 5-HT_{1A} в медиальных структурах, ядре шва, таламусе и поясной извилине;
- нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы.

Более того, не только наличие эпилепсии повышает риск развития депрессии, но и наличие депрессии и суицидальных мыслей у пациента являются факторами риска развития у него в дальнейшем неспровоцированных приступов и эпилепсии. Было показано, что риск заболеть эпилепсией у пациента с депрессией в 4-7 раз выше, чем в популяции, а наличие в анамнезе попытки суицида увеличивает риск развития эпилепсии в 5 раз. Имеющиеся доказательства, таким образом, подтверждают наличие общих биологических механизмов развития депрессии и эпилепсии.

Было показано, что при эпилепсии аффективные нарушения и когнитивное снижение часто сопряжены друг с другом, что дает основание рассматривать эти две группы расстройств как внешние проявления одного более общего нейropsychологического синдрома в виде расстройства функций лобных долей мозга. Действительно, при депрессивных расстройствах больные выполняют тесты на внимание, бдительность и исполнительские функции гораздо хуже контрольных лиц [1]. Развитие нежелательных эффектов в отношении когнитивной функции и аффективных нарушений наиболее вероятно в случаях комбинированной терапии.

Возможными причинами этого являются большее количество побочных эффектов у пациентов на политерапии, а также, вероятно, психологически неприятные ощущения для пациента, связанные с приемом большого количества таблеток. Кроме того, возможно, пациенты с эпилепсией, получающие несколько противоэпилептических препаратов, более тяжело больны, и поэтому у них чаще встречаются аффективные нарушения. Shorvon и Reynolds сообщили об улучшении настроения, внимания, способности к сосредоточению и общительности у пациентов с эпилепсией после перехода от политерапии к монотерапии [11]. Тем не менее, необходимо помнить о том, что все противоэпилептические препараты способны вызывать позитивные или негативные психиатрические реакции у пациентов. Возможность проявления таких свойств противоэпилептических препаратов зависит от силы их антиконвульсивных эффектов, генетических особенностей пациента и наличия у него предрасположенности к психиатрическим нарушениям [11]. По данным E. Rickards и E. Andrea [4], «традиционные» АЭП с большей вероятностью вызывают аффективные и когнитивные расстройства.

Речь идет в первую очередь о фенobarбитале и других барбитуратах, длительное применение кото-

рых наиболее часто приводит к мнестико-интеллектуальному снижению и депрессии и даже к суицидальной готовности у больных эпилепсией, что было показано как российскими, так и зарубежными исследователями [1-3,11]. В меньшей степени когнитивные нарушения и седация характерны для фенитоина. Фенobarбитал и фенитоин снижают уровень свободного триптофана в плазме крови, в то время как на фоне приема карбамазепина больными эпилепсией этот показатель был выше в сравнении со здоровыми добровольцами и нелечеными пациентами. Уровень свободного триптофана в плазме крови влияет на обмен серотонина, что, по мнению авторов, может объяснять психотропный эффект карбамазепина и депрессивные эффекты фенobarбитала и фенитоина. Существует мнение, согласно которому дефицит фолиевой кислоты, особенно характерный для пациентов с эпилепсией, получающих фенobarбитал и фенитоин, а также находящихся на политерапии, также ведет к развитию когнитивных нарушений и депрессии [3,11]. Позитивные психотропные свойства карбамазепина и вальпроатов широко известны и часто используются в терапии психиатрических больных [8]. Однако, по данным E. Rickards и E. Andrea, при приеме вальпроатов и карбамазепина могут возникать такие нежелательные эффекты со стороны когнитивной сферы, как нарушения в скорости реакции и внимания при выполнении сложных заданий, снижение памяти, нарушения локомоторных функций и пр. Эти эффекты проявляются в более легкой степени у участников исследований по сравнению с теми, кто принимал фенитоин и фенobarбитал [4].

В то же время нежелательные эффекты на эмоциональную сферу, например, агрессия и депрессия, могут наблюдаться и при применении современных АЭП, таких как леветирацетам (LEV) и топирамат (TPM). Топирамат может оказывать тимолептическое действие, но в то же время вызывать тревожность, раздражительность и беспокойство, а в отдельных случаях (в основном при быстрой титрации или начале приема с высоких доз) – психозы. Также топирамат может негативно влиять на когнитивные функции [4]. Когнитивные побочные эффекты возникают у 1-44% больных эпилепсией, принимающих топирамат и включают в себя нарушение концентрации внимания, когнитивное притупление, психомоторное замедление, ухудшение кратковременной памяти и пр.

По мнению E. Rickards и E. Andrea [4], леветирацетам обладает положительными эффектами на когнитивную сферу и предпочтительнее при назначении пациентам с уже имеющимися нарушениями когнитивных функций.

По мнению ряда авторов, назначение противоэпилептических препаратов с ГАМК-ергическими свойствами (вигабатрина и тиагабина, а также габапентина) чревато седацией и чаще вызывает депрессию [8].

Исходя из вышесказанного, становится ясным, что при выборе противосудорожного препарата для пациента с эпилепсией необходимо учитывать также наличие у него аффективных и когнитивных нарушений или возможность их развития. Как уже было сказано, политерапия является одним из факторов риска развития депрессии и когнитивного дефицита у пациентов с эпилепсией. Таким образом, фармакологически и клинически обоснованный выбор ПЭП у пациентов с эпилепсией при наличии когнитивных и аффективных расстройств представляет собой серьезную задачу и требует отдельного рассмотрения.

По мнению R. Mohanraj с соавт. [10], обнадеживают результаты в контексте влияния на когнитивную и эмоциональную сферу нового противосудорожного препарата эсикарбазепина ацетата, доступного в России с марта 2015 г. Эсикарбазепина ацетат (ЭСЛ) является инновационным блокатором потенциал-зависимых натриевых каналов (ПЗНК), химически родственен карбамазепину (КБЗ) и окскарбазепину (ОКС), но имеет отличный от них метаболизм, что может обуславливать меньший потенциал для лекарственного взаимодействия. ЭСЛ проявляет противосудорожные свойства посредством селективного взаимодействия с быстро возбуждающимися нейронами и разработан с целью сохранения противосудорожной активности при снижении образования токсических метаболитов (таких как эпоксиды), избегания образования энантиомерических примесей и уменьшения ненужной продукции энантиомеров или диастереоизомеров метаболитов и конъюгатов.

Открытые продленные фазы трех базовых рандомизированных клинических исследований (РКИ) ЭСЛ (BIA 2093-301, 302 и 303) не выявили значимых нежелательных явлений со стороны настроения и когнитивной функции и продемонстрировали положительное влияние терапии на качество жизни (QoL). Для оценки QoL и депрессии использовали, соответственно, шкалу качества жизни при эпилепсии (QOLIE-31) и шкалу депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS). Оценку по этим шкалам выполняли через один год после начала приема препарата или на момент прекращения терапии; полученные результаты сравнивали с оценкой, полученной на исходном уровне РКИ.

В целом, в ходе открытых продленных фаз всех трех исследований наблюдали улучшение оценки по шкале QOLIE-31. Во всех исследованиях наблюдали улучшение показателей, касающихся беспокойства по поводу эпилептических приступов и эффектов лекарственных препаратов. В двух из трех исследований было выявлено улучшение оценок по пунктам энергичности/утомляемости, когнитивного и социального функционирования (см. рис. 1). В открытых продленных фазах всех трех исследований было продемонстрировано значимое улучшение оценки по шкале MADRS относительно исходного уровня (см. рис. 2).

У участников исследований с тяжелыми, умеренными и легкими симптомами депрессии наблюдалось улучшение эмоционального состояния по сравнению с исходным уровнем.

В открытых продленных фазах исследований, как правило, принимают участие пациенты, уже достигшие положительного эффекта в результате терапии исследуемым препаратом. В открытых продленных фазах исследований ЭСЛ его влияние на настроение и когнитивную функцию соответствовало результатам РКИ. Отсутствие какого-либо неблагоприятного влияния ЭСЛ на настроение и наблюдавшееся улучшение качества жизни пациентов исследования является стимулом для дальнейших исследований ЭСЛ.

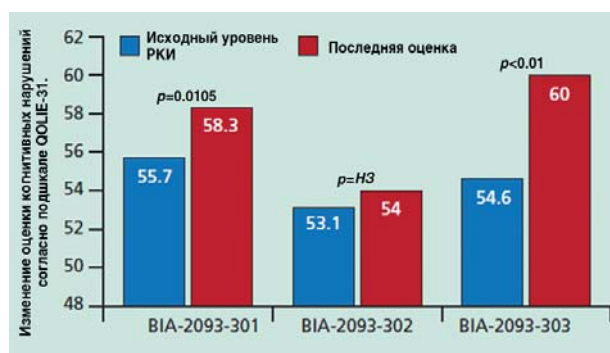


Рисунок 1. Улучшение когнитивной функции в течение одного года согласно результатам открытых продленных фаз трех различных исследований [6,10] (NS – не значимо).



Рисунок 2. Улучшение общей оценки по шкале MADRS согласно результатам открытых продленных фаз трех различных исследований [8,9].

По данным С. Elger с соавт. [5], среди нежелательных эффектов, возникающих при приеме ЭСЛ, чаще всего отмечены головокружение, головная боль и сонливость. Большинство возникших после начала лечения нежелательных явлений (ВПНЛНЯ) были легкими (57% – при применении ЭСЛ и 66% – при применении плацебо) или умеренными по интенсивности (37% – при применении ЭСЛ и 29% – при применении плацебо); в группе ЭСЛ 6% ВПНЛНЯ являлись тяжелыми, в группе плацебо – 5%. Частота возможно связанных с лечением психических нарушений была очень низкой; они включали тревожность (ЭСЛ 400 мг;

Таблица 3. Резюме данных о нежелательных явлениях, возникших после начала лечения (популяция оценки безопасности).

| Термин предпочтительного употребления | Количество (%) пациентов | | | |
|---|--------------------------|--------------------|-------------------|----------------------|
| | Плацебо (n=102) | ЭСЛ 400 мг (n=100) | ЭСЛ 800 мг (n=98) | ЭСЛ 1,200 мг (n=102) |
| Любое ВПНЛНЯ | 32 (31,4) | 44 (44,0) | 49 (50,0) | 62 (60,8) |
| Головокружение | 2 (2,0) | 4 (4,0) | 14 (14,3) | 14 (13,7) |
| Головная боль | 6 (5,9) | 5 (5,0) | 9 (9,2) | 11 (10,8) |
| Диплопия | 0 | 2 (2,0) | 7 (7,1) | 11 (10,8) |
| Сонливость | 2 (2,0) | 6 (6,0) | 9 (9,2) | 10 (9,8) |
| Истинное головокружение | 1 (1,0) | 2 (2,0) | 2 (2,0) | 6 (5,9) |
| ВПНЛНЯ, приведшие к прекращению лечения | 4 (3,9) | 4 (4,0) | 8 (8,2) | 20 (19,6) |
| Головокружение | 0 | 0 | 3 (3,1) | 4 (3,9) |
| Сомноленция | 0 | 0 | 2 (2,0) | 4 (3,9) |
| Диплопия | 0 | 0 | 1 (1,0) | 4 (3,9) |
| Тошнота | 0 | 0 | 1 (1,0) | 4 (3,9) |
| Рвота | 0 | 0 | 1 (1,0) | 4 (3,9) |
| Истинное головокружение | 0 | 1 (1,0) | 0 | 3 (2,9) |
| Серьезные ВПНЛНЯ | 4 (3,9) | 5 (5,0) | 4 (4,1) | 6 (5,9) |
| Смертельный исход | 1 (1,0) | 0 | 0 | 0 |

Примечание. Возникшие после начала лечения нежелательные явления, отмечавшиеся у >5% пациентов и приведшие к прекращению лечения у >2% пациентов в любой группе лечения.

ЭСЛ – эсликарбазепина ацетат; ВПНЛНЯ – возникшие после начала лечения нежелательные явления.

n=1), депрессию (ЭСЛ 400 мг; n=1), бессонницу (ЭСЛ 400 мг; n=1; ЭСЛ 800 мг; n=2) и раздражительность (ЭСЛ 400 мг; n=2).

Отмечалось дозозависимое увеличение количества пациентов, которые прекратили участие в исследовании из-за возникновения ВПНЛНЯ. Наиболее частыми ВПНЛНЯ, приведшими к прекращению участия в исследовании, являлись головокружение, сонливость, диплопия и тошнота.

В целом частота ВПНЛНЯ повышалась по мере увеличения дозы ЭСЛ – как для всех ВПНЛНЯ (31% при применении плацебо, 44% в группе ЭСЛ 400 мг, 50% в группе ЭСЛ 800 мг и 61% в группе пациентов, получавших ЭСЛ в дозе 1200 мг), так и для тех, которые рассматривались в качестве как минимум возможно связанных (10% при применении плацебо, 19% в группе ЭСЛ 400 мг, 28% в группе ЭСЛ 800 мг и 40% в группе пациентов, получавших ЭСЛ в дозе 1200 мг), тогда как частота серьезных ВПНЛНЯ была аналогичной во всех группах лечения (4% при применении плацебо, 5% в группе ЭСЛ 400 мг, 4% в группе ЭСЛ 800 мг и 6% у пациентов, получавших ЭСЛ в дозе 1200 мг (см. табл. 3).

В исследовании, проведенном D. Milovan с соавт. [9], в котором участвовали здоровые добровольцы, также выявлена хорошая переносимость ЭСЛ, нежелательные явления при приеме ЭСЛ возникли в 69,2%, при приеме окскарбазепина – в 90% случаев. НЯ имели дозозависимый характер и были распределены следующим образом: 8 (30,8%) для ЭСЛ 900 мг разовой дозы и 12 (40%) для ОКС 900 мг однократно; 11 (42,3%) по плацебо в исследовании ЭСЛ и 7 (23,3%) в группе плацебо в исследовании ОКС; 4 (15,4%)

для ЭСЛ 800 мг/сут. и 13 (48,2%) для ОКС 300 мг 2 раза в день; 5 (19,2%) для ЭСЛ 1200 мг/сут. и 16 (69,6%) для ОКС 600 мг 2 раза в день.

Все НЯ были легкой и умеренной степени тяжести, за исключением тех, которые послужили причиной отмены терапии в группе плацебо – развитие гиперактивности в исследовании ЭСЛ. Наиболее распространенными нежелательными явлениями были тошнота, головная боль, боли в животе, сонливость и головокружение. Не выявлено клинически значимых нарушений в жизненно важных функциях, по данным клинического обследования, ЭКГ и клиническо-лабораторных исследований.

Таким образом, применение эсликарбазепина ацетата (ЭСЛ) предполагает низкий риск возникновения неврологических и психиатрических нежелательных явлений. Учитывая удобство дозирования один раз в сутки, короткий и простой режим титрации, эффективность, с которой ЭСЛ снижает частоту парциальных приступов, и хорошую переносимость препарата, ЭСЛ предлагает реальную альтернативу имеющимся в настоящее время ПЭП для лечения рефрактерной парциальной эпилепсии.

Литература:

1. Калинин В.В., Железнова Е.В. Противосудорожные и психотропные свойства антиэпилептических препаратов при лечении больных эпилепсией. М. 2008.
2. Полянский Д.А. Клинико-терапевтические факторы риска суицидального поведения у больных эпилепсией. Автореферат канд. мед. наук. М. 2003; 30.
3. Borges Gonçalves E., Cendes F. Depression in patients with refractory temporal lobe epilepsy. Arq Neuropsiquiatr. 2011; 69 (5): 775-777.

-
4. Eddy M., Hugh E. Rickards, Andrea E. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011; 4 (6): 385-407.
 5. Elger C. et al. Efficacy and safety of eslicarbazine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia.* 2009; 50 (3): 454-463.
 6. Hufnagel A., Ben-Menachem E., Gabbai A.A. et al. Long-term safety and efficacy of eslicarbazine acetate as adjunctive therapy in the treatment of partial-onset seizures in adults with epilepsy: results of a 1-year openlabel extension study. *Epilepsy Res.* 2013; 103: 262-269.
 7. Kanner A.M. Depression and Epilepsy: A New Perspective on Two Closely Related Disorders. *Epilepsy Currents.* September/October 2006; 6 (5): 141-146.
 8. Lambert M.V., Robertson M.M. Depression in Epilepsy: Etiology, Phenomenology and Treatment. *Epilepsia.* 1999; 40 (10): 21-47.
 9. Milovan D. et al. Effect of eslicarbazine acetate and oxcarbazepine on cognition and psychomotor function in healthy volunteers. *Epilepsy & Behavior.* 2010; 18: 366-373.
 10. Nashel L., Mohanraj R. et al. Eslicarbazine acetate: who needs it? *A Progress in Neurology and Psychiatry Supplement.* January 2013.
 11. Shorvon S.D., Reynolds E.H. Monotherapy or polytherapy for epilepsy? *Epilepsia.* 1981; 22: 1-10.