

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**

Заключение



Авакян Гагик Норайрович

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

Заслуженный деятель науки Российской Федерации

Председатель Российской Противозипилептической Лиги

Эпилепсия – одно из наиболее распространенных заболеваний в мире, которым страдают дети и подростки, взрослые и пожилые; мужчины и женщины. В Российской Федерации примерно трое из 1 000 людей болеют эпилепсией, при этом более 80% из них страдают фокальной эпилепсией [2,12,18]. Несмотря на наличие к настоящему времени свыше двух десятков противозипилептических препаратов (ПЭП), у 30% пациентов с впервые диагностированной парциальной эпилепсией развивается фармакорезистентность к проводимой медикаментозной терапии. Этим обусловлен поиск, разработка и внедрение новых ПЭП.

Согласно инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского использования ПЭП Эсликарбазепина ацетат (ЭСЛ, Эксалиеф®) применяют в качестве дополнительной терапии у взрослых пациентов с фокальными (парциальными) эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без [1].

Эксалиеф – блокатор натриевых каналов, который дифференцированно и селективно действует на медленные инактивированные натриевые каналы. В экспериментальных моделях выявлена противосу-

дорожная активность Эсликарбазепина ацетата при наличии резистентности к другим ПЭП.

Какое же место занимает Эсликарбазепина ацетат среди блокаторов натриевых каналов? Почему выбор из всех Na-блокаторов должен пасть на Эксалиеф?

При лечении фокальной эпилепсии широко применяются карбамазепин (КБЗ) и ламотриджин (ЛТД), однако, несмотря на преимущества, эти препараты имеют ряд недостатков. Помимо аллергических реакций, эти недостатки могут включать эффекты КБЗ, связанные с индукцией ферментов [4]; влиянием на контрацептивные препараты и беременность [14,17].

У пациентов, отвечающих на терапию карбамазепином (КБЗ), но плохо переносивших его, можно перейти на окскарбазепин (ОКС), как более эффективную альтернативу КБЗ, который у ряда пациентов характеризуется лучшей переносимостью. Между тем у Эксалиефа такое же действующее вещество, как у ОКС (S-ликарбазепин) и он не образует эпоксидных метаболитов [3,16], которые являются источником развития побочных эффектов. Эксалиеф и ОКС не склонны к аутоиндукции [10], что позволяет быстро наращивать их дозу. В то же время, в отличие от ОКС, Эксалиеф в значительной степени трансформируется до S-ликарбазепина. При применении Эксалиефа пика концентрации ОКС в плазме или спинномозговой жидкости (СМЖ) не наблюдается. Значительный уровень ОКС и R-ликарбазепина не дает никаких преимуществ [3,16], а, напротив, является причиной развития нежелательных явлений со стороны ЦНС [16], в частности, побочных эффектов ОКС, возникающих после приема препарата, которые ограничивают дозу и требуют многократного приема препарата. Исходя из этих данных, в группе препаратов – блокаторов натриевых каналов предпочтительнее назначение Эксалиефа. По сравнению с другими блокаторами натриевых каналов Эксалиеф вызывает меньше эффектов, связанных с индукцией ферментов, чем КБЗ [15] и лакосамид (ЛСМ) и обладает хорошим потенциалом для применения на начальном этапе лечения пациентов с фокальной эпилепсией.

Результаты трех оригинальных рандомизированных контролируемых (РКИ) исследований фазы III продемонстрировали очевидную эффективность: процент ответивших на терапию снижением частоты приступов на 50% и более при применении препарата в дозах 800 мг и 1200 мг составил, соответственно, 36% и 44%. Эффективность препарата во всех РКИ была последовательно подтверждена рядом других показателей, включая частоту эпилептических приступов [10]. Результаты открытого продленного исследования продемонстрировали стабильную эффективность при длительном применении препа-

рата в течение 1 года; при этом процент пациентов со снижением числа приступов на 50% и более составил 42% [13].

В исследованиях фазы III других новых ПЭП [5,6,13] у пациентов с резистентной эпилепсией они продемонстрировали низкую частоту полного отсутствия судорожных приступов. В противоположность этому частота полного отсутствия приступов в исследованиях фазы III Эксалиефа [16] была стабильной; высокие значения частоты полного отсутствия фокальных приступов спустя один год (от 10,8 до 18%) были значительно выше, по сравнению с результатами исследований других ПЭП [11,15,16], появившихся в последнее время. Данные открытой фазы трех рандомизированных клинических исследований ESL (BIA 2093-301, 302 и 303) не выявили значимых нежелательных эффектов со стороны настроения и когнитивной функции и продемонстрировали положительное влияние терапии на качество жизни (QoL) [7].

Положительное влияние на эмоциональную сферу, наблюдаемое при терапии КБЗ и ОКС, которое, вероятно, связано с трициклической кольцевой структурой, характерно и при применении Эксалиефа. Клинический опыт свидетельствует о том, что ЭСЛ в меньшей степени влияет на когнитивную функцию, по сравнению с КБЗ и ОКС, и это, вероятно, обусловлено меньшим количеством печеночных метаболитов.

Быстрое наращивание дозы, прием препарата один раз в сутки, независимо от приема пищи, а также хорошая общая переносимость [19], свидетельствуют о более благоприятных фармакокинетических и фармакодинамических свойствах Эксалиефа. Рекомендованная начальная доза - 400 мг один раз 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 один раз в сутки [1].

Эксалиеф обладает высокой биодоступностью, на которую не влияет прием пищи [18], и эффективным периодом полувыведения – 20-24 ч. В связи с этим эффективен режим дозирования один раз в сутки, что потенциально улучшает приверженность пациентов к терапии. При применении в клинических дозах Эксалиеф демонстрирует линейную фармакокинетику, его метаболизм не зависит от пола пациента [8]. Согласно рекомендациям панели экспертов, опубликованным в 2015 г., при смене терапии переход с ОКС на ЭСЛ может быть осуществлен одномоментно, доза препарата подбирается в соотношении 1:1.

При переводе пациента с КБЗ на ЭСЛ смена терапии должна проводиться минимум в течение 1-2 недель, а терапевтическая доза ЭСЛ пересчитывается в соотношении 1:1,3 [20].

Таким образом, Эксалиеф представляет собой новый более перспективный, по сравнению с его аналогами, блокатор натриевых каналов, селективно действующий на медленные инактивированные натриевые каналы, отличающийся простотой титрования дозы и благоприятным профилем безопасности, кото-

рый можно применять в качестве дополнительной терапии у пациентов с недостаточно хорошо контролируемой фокальной эпилепсией, в том числе:

- пациентов, страдающих неконтролируемыми фокальными приступами на фоне применения карбамазепина, ламотриджина и других блокаторов натриевых каналов;
- при достижении контроля над приступами, но не переносящих карбамазепин и/или окскарбазепин;
- страдающих когнитивными или эмоциональными нарушениями, возможно, связанными с применением других ПЭП.

Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эксалиеф РУ-ЛП 001-263.
2. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин детей и взрослых женщин и мужчин. Изд. «Медицина». 2010. 720 с.
3. Bialer M., Soares-da-Silva P. Pharmacokinetics and drug interactions of eslicarbazepine acetate. *Epilepsia*. 2012; 53: 935-46.
4. Brodie M.J., Mintzer S., Pack A.M. et al. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia*. 2013; 54: 11-27.
5. Brodie M.J., Lerche H., Gil-Nagel A. et al. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. *Neurology*. 2010; 75: 1817-24.
6. Chung S., Ben-Menachem E., Sperling M.R. et al. Examining the clinical utility of lacosamide: pooled analyses of three phase II/III clinical trials. *CNS Drugs* 2010; 24: 1041-54.
7. Elger C., Halász P., Maia J. et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-group phase III study. *Epilepsia*. 2009; 50: 454-63.
8. Eslicarbazepine acetate: who needs it? *A Progress in Neurology and Psychiatry Supplement*. Date of preparation January 2013. Zebinix-UK2263.
9. French J.A., Abou-Khalil B., Leroy R.F. et al. Randomized, double-blind, placebocontrolled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. *Neurology*. 2011; 76: 1555-63.
10. Gil-Nagel A., Elger C., Ben-Menachem E. et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as add-on treatment in patients with focal-onset seizures: integrated analysis of pooled data from double-blind phase III clinical studies. *Epilepsia*. 2013; 54: 98-107.
11. Halász P., Cramer J.A., Hodoba D. et al. Long-term efficacy and safety of eslicarbazepine acetate: results of a 1-year openlabel extension study in partial-onset seizures in adults with epilepsy. *Epilepsia*. 2010; 51:1963-9.
12. Hauser W.F. The descriptive epidemiology of epilepsy. *Epilepsy: translational, clinical and social aspects*. Moscow. 2013; 83-117.
13. Hufnagel A., Ben-Menachem E., Gabbai A.A. et al. 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 openlabel extension study. *Epilepsy Res*. 2012; [Epub ahead of print]. doi:10.1016/j.epilepsyres.2012.07.014].
14. Johannessen S.I., Landmark C.J. Antiepileptic drug interactions: principles and clinical implications. *Curr Neuro-pharmacol*. 2010; 8: 254-67.
15. Johannessen S.I., Landmark C.J. Antiepileptic drug interactions: principles and clinical implications. *Curr Neuro-pharmacol*. 2010; 8: 254-67.
16. Nunes T., Rocha J., Falcão A. et al. Steadystate plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics and tolerability of eslicarbazepine acetate and oxcarbazepine in healthy volunteers. *Epilepsia*. 2013; 54: 108-116.
17. Reimers A., Brodtkorb E. Secondgeneration antiepileptic drugs and pregnancy: a guide for clinicians. *Exp Rev Neurother*. 2012; 12: 707-17.
18. Wolf P. *Praxisbuch Epilepsien*. Diagnostik, Behandlung, Rehabilitation – Kohlhammer, Stuttgart. 2003; 394 s.
19. Zebinix Summary of Product Characteristics, August 2012.
20. Peltola J., Holtkamp M. et al. Practical guidance and considerations for transitioning patients from oxcarbazepine or carbamazepine to eslicarbazepine acetate – Expert opinion. *Epilepsy & Behavior* 50 2015; 46-49.