

Європейський взгляд на раціональну політерапію епілепсії

По матеріалам XVIII конференції Української протиепілептичної ліги «Епілепсія і пароксизмальні стани», 14-16 мая, г. Харків

Предлагаем вниманию читателей краткое изложение онлайн-лекции профессора Eugen Trinka (отделение неврологии Медицинского центра Кристиана Дюпплера, Медицинский университет Парацельса, Центр когнитивных нейронаук, г. Зальцбург, Австрия) «Европейский взгляд на политерапию пациентов с эпилепсией и рациональное комбинирование противоэпилептических препаратов».

В начале выступления лектор обозначил фармакорезистентность как одну из главных проблем современной эпилептологии, но отметил, что диагноз резистентной эпилепсии не означает, что пациент никогда не ответит на терапию альтернативными противоэпилептическими препаратами (ПЭП), нейростимуляцией или нейрохирургическое вмешательство. Терапевтический ответ – не постоянная величина, его динамика может отражать особенности патофизиологии и естественного течения эпилепсии в каждом конкретном случае.

Самый очевидный путь решения проблемы фармакорезистентности заключается в рациональной политерапии препаратами с разными механизмами действия. Для этого необходимо определить, какие комбинации ПЭП обеспечивают максимальный синергизм подавления эпилептических припадков при минимальном риске усиления побочных явлений. Это очень важно, поскольку депрессия и побочные эффекты определяют качество жизни пациентов с резистентной эпилепсией в большей мере, чем частота припадков.

Результаты проведенных контролируемых исследований свидетельствуют о пользе раннего усиления терапии вторым ПЭП при плохом терапевтическом ответе на первый. По данным Callaghan et al. (2007), Luciano, Shorvon (2007), кумулятивная вероятность достижения ремиссии при переходе на комбинированную терапию составляет около 14%. До 8% пациентов можно полностью избавить от припадков, а у каждого пятого их частота уменьшается более чем наполовину в первые 12 мес. Такие результаты были получены в исследовании с участием 155 изначально резистентных пациентов, у которых сделали в общей сложности 256 новых назначений ПЭП. Предикторами положительного эффекта от присоединения новых ПЭП к неэффективной терапии были меньшая длительность заболевания и меньшее количество ПЭП в комбинации. Опираясь на собственный клинический опыт, лектор рекомендовал слушателям именно двойную терапию как оптимальную по соотношению эффективности и безопасности.

Е. Trinka отметил, что имеет большое значение, какие механизмы действия ПЭП сочетаются в комбинации. Все ПЭП можно условно разделить на блокаторы потенциалзависимых натриевых каналов (карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин, фенитоин) и препараты с другими, в том числе множественными механизмами действия (вальпроаты, габапентин, прегабалин, топирамат, лакозамид, леветирacetам, зонисамид и др.). Данные экспериментальных и некоторых клинических исследований указывают на эффективность и относительную безопасность комбинаций блокаторов натриевых каналов и ПЭП с множественными механизмами действия. Так, присоединение леветирacetам в качестве второго или третьего ПЭП позволяет уменьшить дозы других ПЭП в комбинации, что повышает эффективность терапии эпилепсии и улучшает ее переносимость. В экспериментах при моделировании судорожных припадков у животных леветирacetам усиливал эффекты фенобарбитала, карбамазепина, вальпроатов, а при эпилептическом

статусе был эффективен в комбинации с диазепамом даже в субтерапевтических дозах.

Kwan и Brodie (2000) при наблюдении 248 пациентов, которых переводили на другой ПЭП или комбинированную терапию с неэффективной монотерапией, пришли к выводу, что добавление второго ПЭП намного эффективнее, чем стратегия переключения: 26 и 17% избавления от припадков при 12 и 26% побочных эффектов соответственно. При этом комбинации блокаторов натриевых каналов и ПЭП с множественными механизмами действия, включая леветирacetам, обеспечивали достоверно более высокий терапевтический ответ (36%), чем другие комбинации (7%), хотя практическая имплементация этих данных ограничена тем, что исследование было ретроспективным и без контрольной группы.

Одним из ПЭП нового поколения для адьювантной терапии парциальных припадков с или без вторичной генерализации у пациентов старше 16 лет является лакозамид (Вимпат, UCB). Механизм противоэпилептического действия этой молекулы уникален среди ПЭП. В рамках плацебо-контролируемых исследований III фазы SP667, SP754 и SP755 лакозамид назначали как в дополнение

Скорочена інформація про препарат.

Реєстраційне посвідчення. № UA/10825/01/01, № UA/10825/01/02, № UA/10825/01/03, № UA/10825/01/04, № UA/10825/02/01. Діюча речовина. 1 таблетка містить 50 мг, 100 мг, 150 мг або 200 мг лакосаміду; 1 мл розчину для інфузій містить лакосаміду 10 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Розчин для інфузій. Фармакотерапевтична група. Інші протиепілептичні засоби. Код АТС N03 AX18. Показання. Допоміжна терапія для лікування парціальних судом, що супроводжуються або не супроводжуються вторинною генералізацією, у пацієнтів з епілепсією віком від 16 років у складі комплексної терапії. Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або допоміжних речовин. Атріовентрикулярна блокада II або III ступеня. Спосіб застосування та дози. Таблетки. Початкова доза 50 мг двічі на день. Через 1 тиждень дозу збільшують до 100 мг двічі на день. Застосування препарату також може бути розпочато з одноразової навантажувальної дози – 200 мг, надалі, приблизно через 12 год, застосовують підтримуючу дозу до 100 мг двічі на день (200 мг/день). Підтримуючу дозу можна збільшувати кожного тижня по 50 мг двічі на день до максимальної добової дози 400 мг/добу. Додатково для розчину для інфузій. Застосовують як альтернативне лікування пацієнтам, яким тимчасово неможливо приймати препарат перорально. Рекомендовано застосування препарату внутрішньовенно двічі на добу протягом не більше 5 днів. Розчин вводять внутрішньовенно протягом від 15 до 60 хвилин двічі на день. Побічні реакції. Запаморочення, головний біль, порушення ходи, рівноваги та координації, падіння, порушення уваги та пам'яті, когнітивний розлад, сонливість, тремор, м'язовий спазм, ністагм, гіпостезія, дизартрія, депресія, стан сплутаної свідомості, безсоння, диплопія, затьмарення зору, вертиго, нудота, блювання, запор, метеоризм, астенія, втома, висипання, медикаментозна гіперчутливість та ін. Період вагітності або годування груддю. Препарат не застосовують у період вагітності крім випадків, коли лікування необхідне (якщо користь для матері явно перевищує можливий ризик для плода), у період годування груддю прийом препарату припиняють. Діти. Не рекомендується застосовувати у дітей віком до 16 років. Категорія відпуску. За рецептом.

Повна інформація про препарат Вимпат® міститься в інструкції для медичного застосування.

Посилання. 1. Villanueva et al. / Epilepsy Behav. – 2012. – Vol. 23, № 3. – P. 298-304.

CNS-PRM-032695-062014

Коли монотерапії недостатньо¹

ВІМПАТ® 100 мг Лакосамід
14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою

ВІМПАТ® 150 мг Лакосамід
56 таблеток, вкритих плівковою оболонкою

ВІМПАТ® 200 мг Лакосамід
56 таблеток, вкритих плівковою оболонкою

ВІМПАТ® Розчин для інфузій Лакосамід
Для внутрішньовенного застосування

UCB THE EPIL

ВІМПАТ®
лакосамід

Отримати додаткову інформацію про препарати Ви можете у Представництві «UCB Pharma GmbH» в Україні за адресою:

к «классическим» блокаторам натриевых каналов (карбамазепину, окскарбазепину, ламотриджину, фенитоину, всего у 1077 пациентов), так и в дополнение к ПЭП с другими механизмами действия (у 231 пациента). Post-hoc анализ этих исследований (Sake et al., 2010) обнаружил, что 50% терапевтический ответ чаще достигался именно в последней группе – у пациентов, которые получали лакосамид в дополнение к препаратам, механизм действия которых не связан с блокадой натриевых каналов. Ответ был дозозависимым, самый высокий уровень (80%) наблюдался на максимальной дозе лакосамида 600 мг/сут, в то время как в общей когорте исследований (без разделения на механизмы действия ПЭП) частота терапевтического ответа на дозе лакосамида 600 мг/сут составила 48,6%. При этом частота побочных эффектов была меньшей в группе пациентов, которые получали лакосамид в дополнение к препаратам, не блокирующим натриевые каналы, особенно в минимальной дозе 200 мг/сут. В этой группе терапию лакосамидом намного реже отменяли по причине непереносимых побочных эффектов, чем в группе, где лакосамидом усиливали терапию блокаторами натриевых каналов.

Лектор привел данные собственного исследования лакосамида, который назначался 80 пациентам на терапии блокаторами натриевых каналов и 59 пациентам в дополнение к ПЭП с другими механизмами действия. Результаты лечения не различались статистически достоверно, но была отмечена тенденция к более высокой эффективности лакосамида в комбинации с ПЭП, не блокирующими натриевые каналы. Уменьшение частоты припадков более чем на 50% наблюдалось у 40 против 27,5% пациентов в группе с блокаторами

натриевых каналов, а свобода от припадков – в 22 и 14% случаев соответственно.

Практическая ценность результатов ограничена небольшим размером выборки, относительно коротким периодом наблюдения (в среднем 17,7 мес в группе с блокаторами натриевых каналов и 14,8 мес в подгруппе с другими ПЭП), а также исходными различиями между группами. Тем не менее получен еще один сигнал о том, что лакосамид является оптимальным дополнением к терапии ПЭП, не блокирующими натриевые каналы.

Е. Trinka рекомендовал при назначении лакосамида (во время титрации дозы) снижать дозу блокаторов натриевых каналов, если они были назначены ранее, вплоть до полной их отмены, поскольку в его исследовании отмечалась тенденция к усилению типичных для этого класса ПЭП побочных эффектов, таких как головокружение, после присоединения лакосамида. Такую схему он назвал перекрестной титрацией.

В испанском многоцентровом обсервационном исследовании RELACOVA изучали эффективность и переносимость лакосамида у пациентов с парциальной эпилепсией в условиях повседневной клинической практики. Участниками были 158 пациентов среднего возраста (42 года) с частотой приступов в среднем 19 в месяц и приемом 5 и более ПЭП в анамнезе. Лакосамид присоединялся к предыдущей противосудорожной терапии. По результатам 12 мес наблюдения 24,1% пациентов полностью избавились от припадков, у 46,8% отмечалось уменьшение частоты припадков более чем наполовину. 49,4% участников исследования испытывали один или более побочных эффектов за период наблюдения, однако 69,6%

пациентов продолжали прием лакосамида на 12-м месяце наблюдения, что расценивается как достаточно высокий процент удержания на терапии. Анализ по механизмам действия ПЭП, которые применялись в комбинации с лакосамидом, снова показал преимущества от сочетания с препаратами, не блокирующими натриевые каналы: 65,3% пациентов с уменьшением частоты припадков более чем наполовину против 37,5% в группе с блокаторами натриевых каналов; 34,7% больных свободных от припадков против 17,3% соответственно.

Похожие результаты были получены в 6-месячном исследовании VITOVA, которое проводилось в Германии для оценки эффективности и безопасности лакосамида в качестве второго ПЭП в комбинации. Наблюдалась тенденция к более высокой результативности комбинаций лакосамида с ПЭП, которые не являются блокаторами натриевых каналов по механизму действия. Дополнительный анализ определил категории пациентов, которые получили наибольшую пользу от присоединения лакосамида. Это участники старше 65 лет, лица с длительностью эпилепсии менее 5 лет и, что особенно важно, пациенты, у которых лакосамид был первым дополнением к монотерапии. В последней подгруппе снижение частоты припадков более чем наполовину отмечалось у 81,3% из 112 пациентов, а полное избавление от припадков – у 55,4% (в общей популяции исследования – 70,2 и 40,7% соответственно).

Лакосамид (Вимпат) – один из немногих ПЭП, которые производятся как в пероральной, так и в форме раствора для внутривенных инфузий. Лектор привел данные исследований, которые демонстрируют потенциал использования лакосамида у пациентов с эпилептическим

статусом, хотя оптимальные дозы и скорость инфузии еще не определены. Основываясь на существующих доказательствах и собственном опыте, лектор рекомендовал применение лакосамида на втором шаге купирования эпилептического статуса, а именно при неэффективности транквилизаторов и фенобарбитала, в дозах 5-6 мг/кг массы тела пациента и при скорости внутривенного введения 40-80 мг/мин.

На основании изложенного лектор сделал следующие выводы.

- Фармакорезистентность эпилепсии определяет большую часть медико-социального бремени этого заболевания в мире.

- Стратегия усиления (добавления ПЭП) является стратегией рациональной полифармакотерапии эпилепсии при условии комбинирования ПЭП с разными механизмами действия для обеспечения максимального синергизма противосудорожных эффектов и минимизации побочных явлений.

- Данные рандомизированных контролируемых, ретроспективных и открытых когортных исследований указывают на высокую эффективность и безопасность комбинаций лакосамида с ПЭП, которые не являются блокаторами натриевых каналов.

- Внутривенная форма лакосамида демонстрирует многообещающие результаты у пациентов с эпилептическим статусом.

- Необходимы дальнейшие исследования стратегии адьювантной терапии с прямыми сравнениями разных комбинаций ПЭП, а также фундаментальные исследования для лучшего понимания механизмов действия ПЭП.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



Кеппра®
леветирацетам

Стабільний контроль над нападами – запорука активного життя пацієнтів з епілепсією^{1,2}



Посилання. 1. Cuba R, et al. Long-term levetiracetam treatment in patients with epilepsy: 3-year follow up / Acta Neurol Scand. – 2010. – Vol. 121. – P. 83-88. 2. Haegemann A, et al. Quality of life, anxiety and depression in adult patients after add-on levetiracetam and conversion to levetiracetam monotherapy / Epilepsy Res. – 2013 Mar. – Vol. 104, No 1-2. – P. 140-150.

Скорочена інформація про препарат.

Регістраційне посвідчення, № UA/9155/01/01, № UA/9155/01/02, № UA/9155/01/03, № UA/9155/02/01. **Діюча речовина.** 1 таблетка містить 250 мг, 500 мг або 1000 мг леветирацетаму; 1 мл розчину містить леветирацетаму 100 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. Розчин оральний. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Леветирацетам. **Код АТС** N03AX14. **Показання.** Монотерапія (препарат першого вибору) при лікуванні: парціальних нападах у дорослих і підлітків віком від 16 років, у яких вперше діагностовано епілепсію. У складі комплексної терапії при лікуванні: парціальних нападах у дорослих і дітей віком від 6 років, хворих на епілепсію (таблетки); парціальних нападах у дорослих і дітей віком від 1 місяця, хворих на епілепсію (розчин оральний); міоклонічних судом у дорослих і підлітків від 12 років, хворих на ювенільну міоклонічну епілепсію; первинногенералізованих судомних (тоніко-клонічних) нападах у дорослих і підлітків віком від 12 років, хворих на ідіопатичну генералізовану епілепсію. **Протипоказання.** Гіперчутливість до леветирацетаму або інших похідних піролідону, а також до будь-яких компонентів препарату. **Додатково для розчину:** пацієнтам від 65 років, при тяжких порушеннях функції печінки або ниркової недостатності. **Спосіб застосування та дози.** Монотерапія. Для дорослих і підлітків від 16 років початкова доза складає 500 мг на добу. Через 2 тижні дозу можна збільшити до початкової терапевтичної – 1000 мг. Максимальна добова доза становить 3000 мг. **У складі комплексної терапії.** Дорослі (≥18 років) та підлітки (12-17 років) з масою тіла 50 кг або більше – початкова терапевтична доза становить 1000 мг/добу. Дозу можна збільшувати або зменшувати на 1000 мг/добу кожні 2-4 тижні до 3000 мг/добу. Немовлята віком 6-23 місяці, діти (2-11 років) та підлітки (12-17 років) з масою тіла менше 50 кг – початкова терапевтична доза становить 10 мг/кг двічі на добу. Дітям з масою тіла до 25 кг призначають препарат Кеппра® у лікарській формі розчину для перорального застосування 100 мг/мл. Немовлята віком від 1 до <6 місяців – початкова терапевтична доза становить 7 мг/кг двічі на добу. **Побічні реакції.** Астенія, стомлюваність, сонливість, головний біль, амнезія, атаксія, судороги, запаморочення, гіперкінезія, тремор, порушення рівноваги, розлади уваги, порушення пам'яті, агресія, збудження, депресія, безсоння, дратівливість, вертиго, диплопія, міалгія, кашель, назофарингіт, тромбоцитопенія, біль у животі, діарея, диспепсія, нудота, блювання, анорексія (ризик зростає при сукупному застосуванні топірамату) та ін. **Застосування в період вагітності або годування груддю.** Препарат не застосовують у період вагітності крім випадків абсолютної необхідності; годування груддю не рекомендоване. **Діти.** Для таблеток; не рекомендовано застосування дітям віком до 6 років. Дітям до 6 років або маса тіла яких менше 25 кг, лікування слід розпочинати з препарату у формі орального розчину. Для розчину орального, дитячий вік до 1 місяця. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повну інформацію про препарат Кеппра® містить інструкція для медичного застосування. Інформація для публікації у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.