

# Противосудорожные препараты нового поколения

**Несмотря на значительный выбор антиконвульсантов, фармакорезистентность представляет собой одну из главных проблем в лечении эпилепсии. У 30% больных припадки сохраняются, несмотря на лечение тремя и более противосудорожными препаратами (ПЭП) в максимально допустимых дозах. В июне 2016 г. Верховная Рада приняла законопроект об упрощенной регистрации лекарственных средств, используемых в Европейском Союзе, США, Канаде, Швейцарии и Австралии, поэтому в Украине в ближайшее время должны появиться новые антиконвульсанты, которые в последние годы применяются для лечения эпилепсии в странах ЕС и ряде стран СНГ. В данной статье представлен обзор исследований новых противосудорожных препаратов по материалам XII Европейского конгресса по эпилептологии, проходившего в г. Прага (Чехия) в сентябре 2016 г.**

Ацетат эсликарбазепина (ESL) представляет собой новое лекарственное средство, которое может использоваться для лечения различных состояний, таких как эпилепсия и аффективные расстройства, а также болевые синдромы. Полагают, что, несмотря на химическое сходство с карбамазепином (CBZ) и окскарбазепином (OXC), ESL не образует некоторых токсических метаболитов (таких как, например, эпоксиды) без потери фармакологической активности. В отличие от OXC, ESL почти полностью метаболизируется в активный метаболит эсликарбазепин. Не рекомендуется одновременное применение ESL и OXC. Препарат дифференцированно и селективно блокирует потенциал-зависимые натриевые каналы нейронов, предотвращая их активацию; в результате понижается типичная для эпилептогенной активности высокочастотная импульсация. После приема внутрь всасывается до 90% действующего вещества, всасывание не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2 ч; равновесная концентрация — через 4-5 дней от начала приема препарата. Показан в составе комбинированной терапии у взрослых с парциальными судорогами с или без вторичной генерализации. Рекомендуемая начальная доза — 400 мг 1 р/сут. Через 1 или 2 нед лечения дозу можно увеличить до 800 мг 1 р/сут. С учетом индивидуального клинического эффекта доза может быть повышена до 1200 мг 1 р/сут.

Приводим основное содержание докладов, прозвучавших на конгрессе по эффективности и безопасности ESL.

Эффективность и безопасность ESL в качестве дополнительной терапии у больных с фокальными судорогами (G. Borzi, F. Abate, S. Cavalli, L. Mumoli, A. Gambardella, A. Labate. University of Catanzaro, Италия). Авторы оценивали эффективность и безопасность ESL в качестве дополнительной терапии к стандартной противосудорожной терапии у больных с фокальной эпилепсией. ESL был введен как дополнительное лечение у 27 последовательных пациентов (13 женщин, возраст — от 17 до 70 лет, медиана — 31,5 года) с неконтролируемыми фокальными припадками. Наблюдение осуществлялось на протяжении от 6 до 24 мес. Эффективность оценивалась по частоте терапевтического ответа (>50% снижения частоты приступов) и достижению свободы от припадков. Также определяли побочные эффекты и частоту досрочного выбывания. Все пациенты принимали по крайней мере один ПЭП (диапазон — 1-3) на момент начала приема ESL. Средняя доза ESL составляла 1200 мг (диапазон — 800-1600 мг). 23 из 27 пациентов (89%) были классифицированы как ответившие на терапию, у 15 из этих 23 пациентов (65%) наблюдалось прекращение приступов. Около трети пациентов жаловались на побочные эффекты, наиболее распространенными из которых были сонливость, головокружение и головная боль. Побочные эффекты возникали в основном в течение первых недель лечения, они были преходящими и обычно легкой или средней степени тяжести. 3 пациента были исключены из исследования из-за недостаточного контроля над приступами, 1 — из-за непереносимых побочных эффектов. Уровень выбывания из исследования для ESL был значительно ниже исторического порога выхода при использовании ПЭП базового уровня, без выявления каких-либо дополнительных проблем с безопасностью. Авторами был сделан вывод, что ESL в качестве дополнительной терапии хорошо переносится и может помочь достичь клинически значимого улучшения у пациентов с фокальной эпилепсией.

В ретроспективном многоцентровом исследовании ROME (Retrospective Observational Multicenter study on ESL) изучались эффективность и переносимость

ESL в качестве вспомогательной терапии у взрослых с рефрактерными парциальными припадками, а также его общее воздействие на качество жизни (G. Assenza, F. Assenza, M. Tombini, V. DiLazzaro, Campus Biomedico University of Rome, Clinical Neurology, Италия; O. Mecarelli, P. Pulitano, Department of Neurology and Psychiatry, Sapienza University, Policlinico Umberto 1 Hospital, г. Рим, Италия). Ретроспективно оценивали 50 пациентов (23, или 46%, — мужчины) в возрасте  $48 \pm 14$  лет с рефрактерными к лечению фокальными приступами, у которых в качестве вспомогательной терапии применялся ESL в течение  $\geq 2$  мес. Сравнивались частота приступов, сохранение терапии, побочные эффекты, сопутствующие ПЭП, баллы по шкалам сонливости Stanford Sleepiness Scale (SSS), Epworth Sleepiness Scale (ESS), опроснику качества жизни QOLIE-31 и опроснику депрессии Бека — Beck Depression Inventory (BDI) до и после 2 мес лечения. Перед приемом ESL у пациентов отмечались  $10 \pm 21$  приступ в месяц, они принимали  $2,0 \pm 0,8$  препарата вместе с ESL. Пациенты имели  $17 \pm 13$ -летнюю историю эпилепсии и получали  $3 \pm 1$  препарат перед применением ESL. К концу периода наблюдения ( $96 \pm 28$  дней приема ESL) уменьшение частоты приступов на  $\geq 50\%$  отмечалось у 60% пациентов, у 31% приступы не наблюдались. У 10% частота приступов уменьшилась менее чем на 50%, и у 29% не наблюдалось никаких изменений. У 15 пациентов развились побочные эффекты (наиболее частыми были: головокружение — у 6, гипонатриемия — у 4), из них 12 вследствие этого прекратили прием препарата, у 2 отмечалась симптоматическая гипонатриемия. Уровень сохранения терапии составил 74%. При приеме ESL уменьшилось количество дополнительных принимаемых препаратов ( $1,5 \pm 0,7$ ;  $\chi^2=9,52$ ), сонливость (SSS:  $3,2 \pm 1,8$  — в начале,  $2,5 \pm 1,6$  — после приема ESL,  $p=0,031$ ; ESS:  $6,2 \pm 3,5$  — в начале,  $4,0 \pm 3,5$  — после приема ESL,  $p=0,000002$ ), улучшились показатели качества жизни по QOLIE-31 ( $49,4 \pm 17,8$  — в начале,  $62,6 \pm 16,0$  — после приема ESL;  $p=0,000002$ ) и настроение (BDI:  $13,7 \pm 9,2$  — в начале,  $6,1 \pm 7,1$  — после приема ESL;  $p=0,000012$ ) с нормализацией показателей по шкале Бека у 90% пациентов с депрессией. Авторы сделали вывод, что ESL является эффективным и безопасным ПЭП для использования в качестве дополнительной терапии при рефрактерных парциальных приступах у взрослых, а также улучшает качество жизни и эмоциональное состояние пациентов.

В метаанализе, проведенном в Китае, сравнивалась эффективность ESL и бриварацетама (BRV) у взрослых при рефрактерных парциальных приступах (L. Zhang, X. Zou, Sichuan University, Department of Neurology, West China Hospital, г. Чэнду; S. Li, H. Li, Sichuan University, г. Чэнду). Были систематически изучены базы данных Medline, Embase и Cochrane Library, в том числе дополнительные исследования по ссылкам на все идентифицированные публикации и ClinicalTrials.gov. В работу были включены рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, опубликованные до 7 января 2016 г. Проводилось не прямое сравнение пропорций пациентов, у которых достигался 50% терапевтический ответ, а также уровней прекращения приступов, изучены побочные эффекты. В исследовании были включены 1796 пациентов, принимавших ESL, и 1919 пациентов, принимавших BRV. Не было найдено статистически значимых различий эффективности ESL и BRV. Однако отношение рисков прекращения приступов для ESL в сравнении с BRV было  $< 1$ . Непрямое сравнение побочных

эффектов показало статистически значимое учащение головокружения у пациентов, принимавших ESL.

Оценка нарушений когнитивных функций при лечении рефрактерной эпилепсии с помощью ESL была проведена в Испании (P.E. Bermejo, Acosta A Fundacion Instituto San Jose, г. Мадрид). Авторы указывают на то, что, несмотря на внедрение множества новых ПЭП за последние 20 лет, у 30% пациентов не достигается контроль над приступами или отмечаются существенные побочные эффекты. Известно также, что устойчивость к лечению при рефрактерной эпилепсии выше у пациентов с когнитивными расстройствами. Представлено ретроспективное исследование медицинских карт всех пациентов с нарушением когнитивных функций, получавших перорально ESL до февраля 2016 г. Эффективность определялась по частоте приступов в течение 1 мес до начала лечения и 1 мес после достижения максимальной дозировки препарата. 33 пациента (18 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 17 до 61 года (в среднем —  $26,7 \pm 11,2$ ) были вовлечены в исследование. У 12 больных отмечалась перинатальная аноксия, у 7 эпилепсия была связана со структурным поражением, у 6 причина не была установлена, 3 пациента имели синдром Леннокса-Гастро. Среднее количество применяемых ПЭП на 1 пациента составило  $2,1 \pm 0,7$ , предшествующее количество ПЭП на 1 пациента —  $7,3 \pm 2,1$ . Средний период наблюдения —  $6,1 \pm 2,3$  мес. У 10 (26%) пациентов отмечалась 50% редукция приступов, незначительное уменьшение отмечалось у 15 (39%). У 7 (18%) пациентов лечение было прекращено из-за неэффективности. Побочные эффекты наблюдались у 8 (21%) пациентов. Авторами сделан вывод об эффективности и безопасности применения ESL у больных со снижением когнитивных функций и необходимости дальнейших проспективных исследований с участием большого количества подобных пациентов.

Эффективность и безопасность применения ESL при переводе пациентов с фокальными приступами на монотерапию данным препаратом изучались в Италии (S. Cavalli, L. Mumoli, F. Abate, G. Borzi, A. Labate, A. Gambardella, University of Magna Graecia, Institute of Neurology, г. Катандзаро). Проспективно наблюдали 11 последовательных пациентов (6 женщин, возраст — от 21 до 64 лет, в среднем — 29,8 года), переведенных на монотерапию ESL после 6 мес с момента прекращения приступов на фоне вспомогательной терапии ESL и отмены сопутствующего ПЭП. Распространенность приступов, комплаенс терапии и токсичность препаратов оценивались каждые 3 мес вплоть до 1 года. Исходами исследования были процент отбора ESL как единственного ПЭП и прекращение приступов на фоне приема ESL как минимум в течение 6 мес после отмены другого ПЭП. Среди 11 включенных в исследование пациентов через год после отмены базовой терапии у 10 ESL остался единственным применяемым ПЭП, у 8 отмечалось отсутствие приступов в течение всего периода наблюдения. У 4 пациентов наблюдались побочные эффекты, наиболее частыми из которых были сонливость, головокружение, головная боль. Ни у одного из них, тем не менее, применение ESL не было прекращено. Авторами сделан вывод об эффективности и безопасности применения ESL в качестве монотерапии у пациентов с фокальными приступами, у которых наблюдалось прекращение приступов при применении ESL в качестве адьювантной терапии.

Безопасность и переносимость ESL в качестве монотерапии у пациентов с впервые диагностированными парциальными приступами оценивались в недавнем крупном международном исследовании (E. Trinka, Paracelsus Medical University, Department of Neurology, г. Зальцбург, Австрия; P. Kowacs, Universidade Federal do Parana, Hospital das Clinicas, г. Куритиба, Бразилия; E. Ben-Menachem, University of Gothenburg, Institute for Clinical Neuroscience and Physiology Sahlgrenska Academy, г. Гетеборг, Швеция; C. Elger, University of Bonn, Department of Epileptology, г. Бонн, Германия; J. Moreira, F. Ikedo, A. Pereira, J.-F. Rocha,

P. Soares-da-Silva, Bial-Portela & C<sup>a</sup> S.A., R&D, г. Коронадо, Португалия; R. Pinto, University of Porto, Faculty of Medicine, г. Порту, Португалия). Это было рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование III фазы по сравнению безопасности однократного приема ESL с двукратным приемом CBZ с контролируемым высвобождением (CBZ-CR) у взрослых с впервые диагностированными парциальными приступами. Пациенты  $\geq 18$  лет были рандомизированы (1:1) в группы приема ESL или CBZ-CR по трехшаговому дизайну уровня дозирования. Каждый уровень дозирования поддерживался в течение 26-недельного оценочного периода и повышался до следующего уровня дозирования в случае возникновения приступа в течение этого периода. Режим дозирования А для ESL составлял 800 мг/сут, для CBZ-CR — 400 мг/сут. Режим дозирования В для ESL составлял 1200 мг/сут, для CBZ-CR — 800 мг/сут. Режим дозирования С для ESL составлял 1600 мг/сут, для CBZ-CR — 1200 мг/сут. Пациенты, у которых приступы прекращались, миновали следующий период (фазу). Оценка безопасности включала наблюдения побочных эффектов лечения, лабораторные тесты, осмотр и неврологическое обследование, электрокардиографию, шкалу риска суицида Колумбийского университета (C-SSRS) и рейтинговую шкалу настроения Бонд-Ладера (BL-VAS). Из 815 рандомизированных пациентов 813 были включены в анализ безопасности (в группе ESL — 401; в группе CBZ-CR — 412). Побочные эффекты лечения наблюдались в группе ESL в 75,3% случаев и в группе CBZ-CR — в 77,7% случаев, при этом большинство проявлений имело умеренную интенсивность. С возможным эффектом лечения было связано меньшее количество случаев в группе ESL (41,1%), чем в группе CBZ-CR (49,5%). Наиболее частыми симптомами были (группа ESL и CBZ-CR соответственно): головная боль (6,5 и 5,6%), головокружение (7,2 и 6,8%), тошнота (4,5 и 6,8%), слабость (4,7 и 4,4%), сонливость (5,2 и 7,0%) и повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (2,7 и 12,4%). Меньшая часть пациентов прекратили лечение из-за побочных эффектов в группе ESL (13,5%) в сравнении с группой CBZ-CR (18,0%). 4 пациента умерли, однако не вследствие лечения (кроме суицида в группе CBZ-CR, возможно, вызванного лечением). Авторами сделан вывод о том, что монотерапия ESL является безопасной в исследованной популяции. Никаких новых или неожиданных находок не обнаружено в сравнении со вспомогательной терапией ESL.

Изучение пациентов, переходящих с ОХС на ESL, было проведено в Финляндии (J. Makinen, S. Rainesalo, J. Peltola. University of Tampere). Исследованию способствовали клинические и экспериментальные данные о сходной эффективности препаратов, но меньшем числе побочных действий ESL (J. Peltola. Epilepsy Behav. 2015; 50: 46-49). Авторы приводят результаты оценки перевода пациентов с ОХС на ESL в условиях клиники, оценивая переносимость и эффективность. 23 пациента с фокальной эпилепсией были переведены с ОХС на ESL из-за побочных эффектов ОХС. После 3 мес наблюдения пациенты были классифицированы как ответившие на терапию (значительное уменьшение побочных эффектов и улучшение качества жизни) и не ответившие. 15 (65%) пациентов ответили на терапию и 8 (35%) — не ответили. Практически все побочные эффекты, проявляющиеся в утреннее время, исчезли после перевода. Ни у одного пациента не увеличилась частота приступов, на 50% сократилась частота приступов у 1 пациента и у 2 уменьшилась длительность приступов без изменений их частоты. Распространенность связанных с приемом ESL побочных эффектов составила 39% через 1 мес и 13% через 3 мес наблюдения, однако все пациенты продолжили прием ESL. Несмотря на ретроспективный характер этого неконтролируемого исследования и ограниченное количество пациентов, авторы делают вывод о том, что пациенты, получающие ОХС и имеющие непереносимые побочные эффекты, могут быть переведены на ESL при сохранности контроля над приступами, улучшении переносимости и качества жизни, особенно когда побочные эффекты наиболее выражены после утренней дозы.

На конгрессе был представлен дизайн проекта Европейского объединенного анализа данных «реального мира» по оценке эффективности ESL в качестве адъювантной терапии при парциальной эпилепсии

в клинической практике (R. McMurray, C. Karisson, R. Sousa, V. Villanueva, Eisai Europe Ltd., г. Хатфилд, Соединенное Королевство; A.B. Eisa, г. Стокгольм, Швеция, Bial-Portela & C<sup>a</sup> S.A., г. Коронадо, Португалия, Hospital Universitario y Politecnico La Fe, г. Валенсия, Испания). ESL одобрен в Европе для применения в качестве адъювантной терапии у взрослых с парциальными судорогами с или без вторичной генерализации и в США для лечения парциальных судорог в режиме монотерапии или адъювантной терапии. Эффективность и безопасность/переносимость ESL были установлены в комплексной программе клинических испытаний. В повседневной клинической практике пациенты более разнообразны по клиническим характеристикам (например, возраст, сопутствующие заболевания, сопутствующее лечение), чем те, что были избраны для проведения клинических испытаний. Таким образом, данные «реального мира» необходимы, чтобы дополнить доказательства, полученные в ходе клинических исследований. Авторы представили методологию для Европейского объединенного анализа, предназначенного для всесторонней оценки эффективности ESL в рутинной клинической практике. Исследование будет включать в себя объединенный анализ баз данных «реального мира» со всей Европы, которые накопили информацию о взрослых пациентах с парциальными приступами, получавшими

ESL в первую очередь в качестве адъювантной терапии. Будут проанализированы данные на уровне пациента. Эффективность будет оцениваться как частота ответов ( $\geq 50\%$  снижения частоты приступов) и уровень свободы от приступов. Переносимость будет оцениваться путем оценки побочных эффектов. Кроме того, будут рассмотрены информация о воздействии лечения на качество жизни и глобальное улучшение, дозирование ESL и продолжительность лечения. Также предлагается проводить анализы в подгруппах, таких как пациенты пожилого возраста, с сопутствующими заболеваниями (например, с депрессией, сердечно-сосудистыми заболеваниями), и изучать предпочтительные комбинации ПЭП, применяемых с ESL. Полный набор данных будет включать в себя информацию о более 1500 пациентов со всей Европы, в том числе из Испании, Франции, Германии, Великобритании, Ирландии, Чехии и стран Северной Европы. Этот большой совокупный анализ данных на уровне пациента позволит получить ценную информацию об эффективности ESL в рутинной клинической практике, дополняя тем самым доказательства, полученные в ходе клинических исследований. Будет предоставлена информация о дозировках, сочетаниях и реакциях в конкретных группах населения.

Продолжение в следующем номере.

3



Реєструйтеся на сайті  
[www.chil.com.ua](http://www.chil.com.ua)

## ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА 2017

### X НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС

У КОНГРЕСІ ПРИЙМУТЬ УЧАСТЬ МІЖНАРОДНІ ЕКСПЕРТИ  
НА УЧАСНИКІВ ЧЕКАЮТЬ СЮРПРИЗИ ДО ЮВІЛЕЮ

30-31 БЕРЕЗНЯ 2017 • ПРЕЗИДЕНТ ГОТЕЛЬ

м. Київ, вул. Госпітальна, 12

25.05  
2017

Чернівці

13.09  
2017

Дніпро

5.10  
2017

Одеса

20.10  
2017

Львів

9.11  
2017

Харків

Дивіться пряму інтернет-трансляцію обраних лекцій  
на головній сторінці порталу [www.chil.com.ua](http://www.chil.com.ua)

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво»

Адреса: м. Київ, вул. С. Петлюри, 13/135, офіс 23 (2 поверх)  
Тел./факс: +38 044 287 07 20, e-mail: [office@newvivo.com.ua](mailto:office@newvivo.com.ua)