СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ вдосконалення протиепілептичної фармакотерапії

А.Є. Дубенко,
Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України, Медичний центр «Нейрон»,
ЛДЦЕ КНП ХОР «Обласна клінічна психіатрична лікарня № 3», м. Харків

Закінчення. Початок у № 9(130) 2021

Дослідження в умовах рутинної клінічної практики

Безумовно, у рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) є багато переваг, а саме: проспективний збір інформації; заздалегідь задані, чітко визначені результати; рандомізація і наявність групи контролю, а також засліплення всього дослідження для забезпечення неупереджених оцінок ступеня впливу в досліджуваній популяції.

Водночас така сильна внутрішня валідність у дослідженнях може обмежувати їх зовнішню валідність і можливість перенести отримані під час дослідження дані на всю популяцію пацієнтів.

Один з основних принципів доказової медицини полягає в тому, що висновки, зроблені на підставі результатів конкретного РКД, застосовні тільки до пацієнтів, подібних за характеристиками до учасників цього дослідження. Перенесення результатів РКД на ширшу популяцію пацієнтів (тобто на тих, які не потрапили до цього РКД) є помилкою. Крім того, довгострокові результати лікування, порівняння різних варіантів терапії, дані про комплаєнс, виявлення рідкісних небажаних

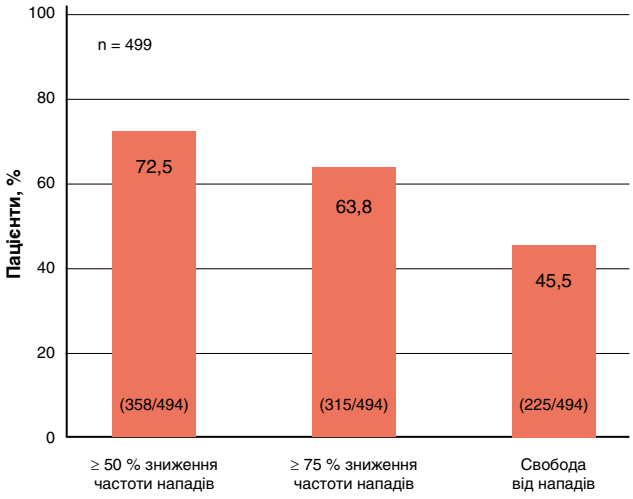

Рисунок 8. Контроль нападів протягом трьох останніх місяців терапії лакосамідом

Адаптовано згідно з Noack-Rink M., Irrgang V., Ramirez F. et al. Lacosamide Added to a Monotherapy in Epilepsy Patients with Partial-Onset Seizures: Final Analysis of the VITOBA Study. *Epilepsia*. 2014. Vol. 55, № 2. P. 114.

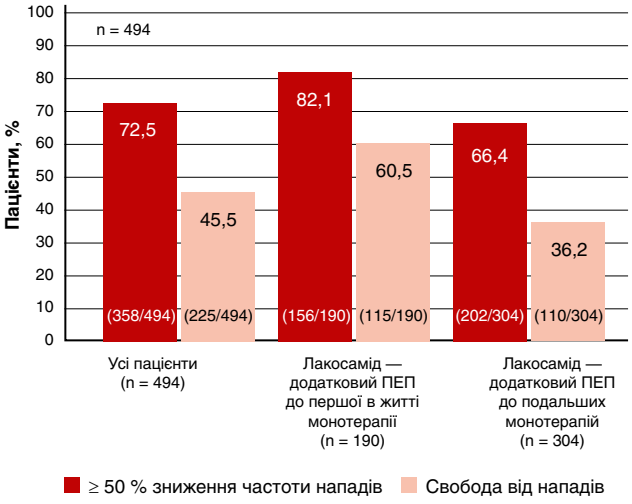

Рисунок 9. Контроль нападів протягом трьох останніх місяців терапії залежно від черговості застосування лакосаміду упродовж життя

Адаптовано згідно з Noack-Rink M., Irrgang V., Ramirez F. et al. Lacosamide Added to a Monotherapy in Epilepsy Patients with Partial-Onset Seizures: Final Analysis of the VITOBA Study. *Epilepsia*. 2014. Vol. 55, № 2. P. 114.

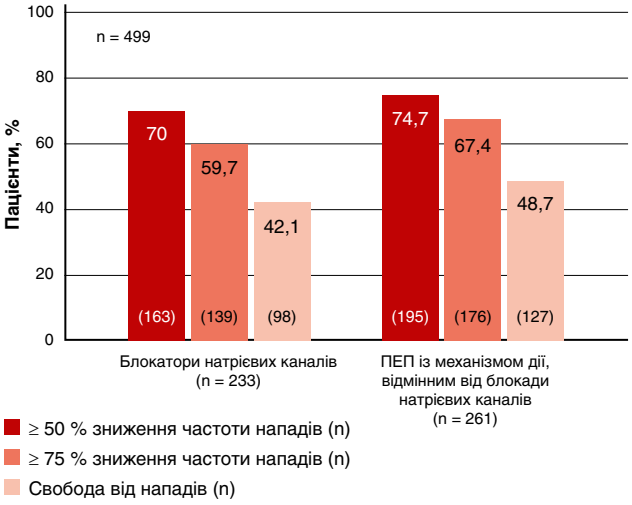

Рисунок 10. Контроль нападів протягом трьох останніх місяців терапії залежно від механізму дії відповідного ПЕП

Адаптовано згідно з Noack-Rink M., Irrgang V., Ramirez F. et al. Lacosamide Added to a Monotherapy in Epilepsy Patients with Partial-Onset Seizures: Final Analysis of the VITOBA Study. *Epilepsia*. 2014. Vol. 55, № 2. P. 114.

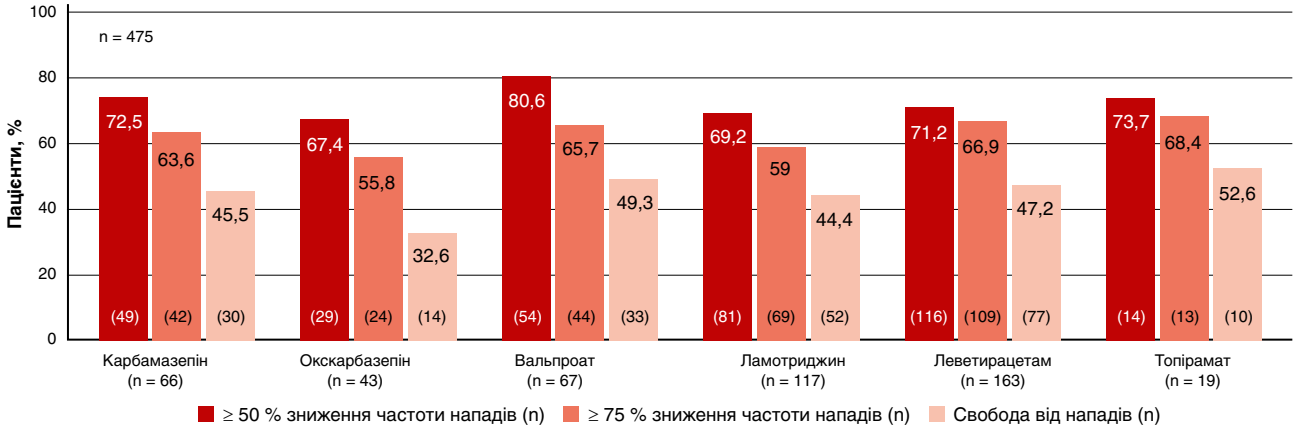

Рисунок 11. Контроль нападів протягом трьох останніх місяців терапії залежно від базового ПЕП

Адаптовано згідно з Noack-Rink M., Irrgang V., Ramirez F. et al. Lacosamide Added to a Monotherapy in Epilepsy Patients with Partial-Onset Seizures: Final Analysis of the VITOBA Study. *Epilepsia*. 2014. Vol. 55, № 2. P. 114.

явищ та інші важливі показники не повною мірою знаходять своє відображення в результатах РКД. Якщо говорити про лікарський препарат із погляду комплексного оцінювання, що містить дані не тільки про його дієвість, а й про економічну доцільність застосування, стає очевидним, що нині не обійтися і без результатів порівняльного клініко-економічного аналізу [31].

Тому увагу клініцистів привертають дослідження, які проводять у рутинній клінічній практиці, або максимально наближені до неї.

Дослідження VITOBA

У дослідженні VITOBA (VImpaT added to One Baseline Anti-epileptic drug) вивчали додавання лакосаміду до монотерапії у пацієнтів із фокальною епілепсією [37].

Його мета — встановити ефективність і переносимість застосування лакосаміду при додаванні до монотерапії ПЕП у проспективному спостережному дослідженні в умовах повсякденної клінічної практики в Німеччині.

Зокрема, вчені оцінювали вплив на ефективність лакосаміду таких чинників, як: вік пацієнтів (< 65 і ≥ 65 років); наявність резистентності, зумовленої тривалістю епілепсії (≤ 5 і > 5 років) і кількістю ПЕП, використаних раніше в лікуванні; вплив механізму дії спільно застосовуваного ПЕП (блокатор натрієвих каналів / ПЕП із механізмом дії, відмінним від блокади натрієвих каналів).

Результати проведеного дослідження представлено на рисунках 8–12.

Отримані дані, як зазначають дослідники, свідчать про те, що лакосамід поліпшував контроль над нападами і загалом добре переносився при його призначенні на додаток до поточної монотерапії ПЕП у повсякденній клінічній практиці [37].

Дослідження LACO-EXP

У дослідженні LACO-EXP фахівці ретроспективно вивчали застосування лакосаміду в клініках Іспанії [38].

Мета цього дослідження:

- аналіз ефективності та переносимості додаткового застосування лакосаміду протягом більше року для великої групи пацієнтів із фокальною епілепсією;
- визначення комбінацій ПЕП, що забезпечують сприятливіший результат для пацієнта;

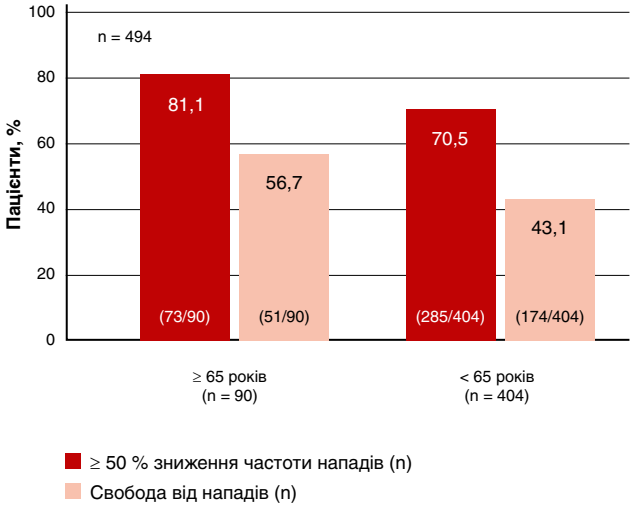

Рисунок 12. Контроль нападів протягом трьох останніх місяців терапії залежно від віку пацієнтів

Адаптовано згідно з Noack-Rink M., Irrgang V., Ramirez F. et al. Lacosamide Added to a Monotherapy in Epilepsy Patients with Partial-Onset Seizures: Final Analysis of the VITOBA Study. *Epilepsia*. 2014. Vol. 55, № 2. P. 114.

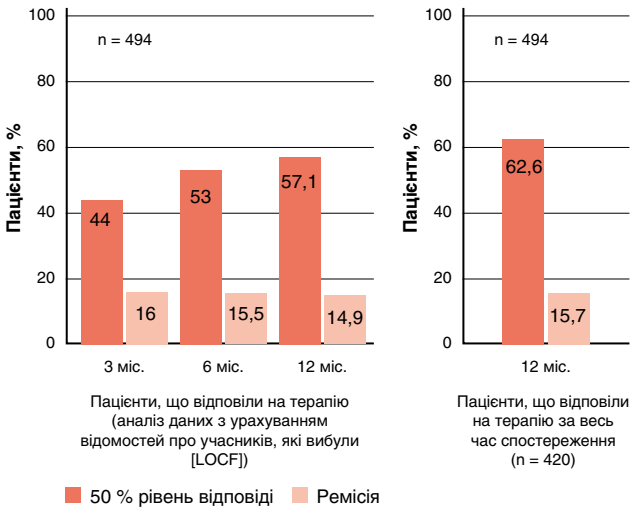

Рисунок 13. Рівень відповіді та досягнення ремісії при застосуванні лакосаміду

Адаптовано згідно з Villanueva V., Lopez F.J., Serratosa J.M.a et al. Control of seizures in different stages of partial epilepsy: LACO-EXP, a Spanish retrospective study of lacosamide. *Epilepsy Behav*. 2013. Vol. 29,№ 2. P. 349–356.

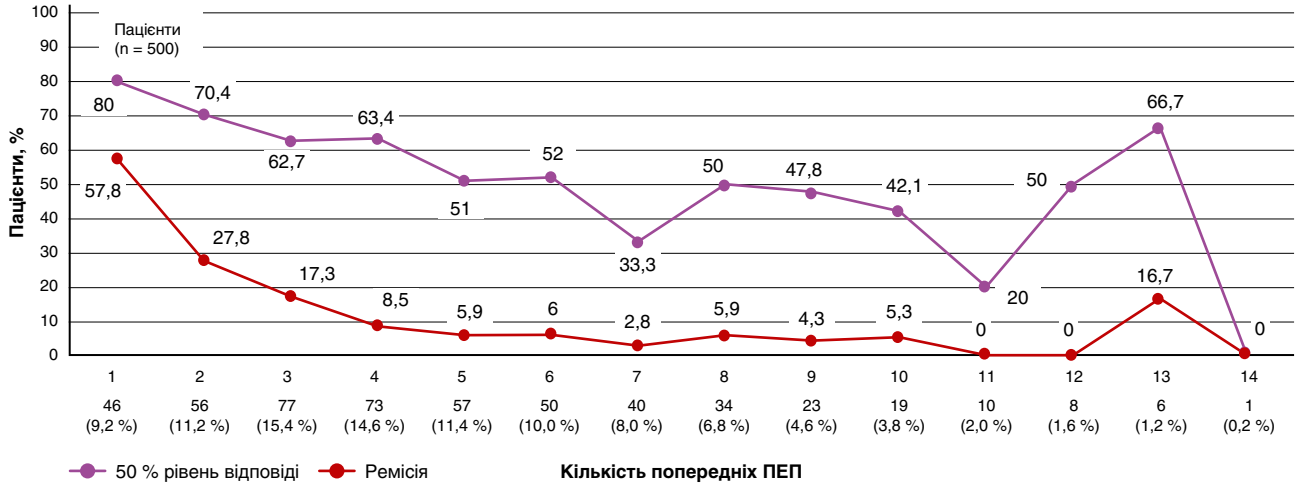

Рисунок 14. Рівень відповіді та досягнення ремісії при застосуванні лакосаміду з урахуванням кількості попередніх ПЕП

Адаптовано згідно з Villanueva V., Lopez F.J., Serratosa J.M.a et al. Control of seizures in different stages of partial epilepsy: LACO-EXP, a Spanish retrospective study of lacosamide. *Epilepsy Behav*. 2013. Vol. 29, № 2. P. 349-356.

- встановлення ефективності за тривалістю періоду ремісії при призначенні лакосаміду пацієнтам на різних стадіях терапії;
- оцінювання переносимості застосування лакосаміду через 3, 6 і 12 місяців відповідно.

LACO-EXP — це ретроспективне мультицентрове (13 госпітальних центрів Іспанії) спостережне дослідження, яке тривало упродовж року за участю 500 пацієнтів.

Отримані під час дослідження результати відображено на рисунках 13–16.

Як зазначають вчені, під час дослідження не виявлено суттєвих відмінностей у досягненні ефективності терапії залежно від етіології епілепсії. Рівень ремісії був вищим у пацієнтів із судинною епілепсією, ніж у пацієнтів з епілепсією іншої етіології.

Рівень ремісії на всіх візитах, за отриманими даними, був значно вищим у пацієнтів, які мали в базовому режимі ПЕП із механізмом дії, не пов'язаним із блокадою натрієвих каналів, порівняно з групою пацієнтів за терапії ПЕП, механізм дії яких пов'язаний із блокадою цих каналів. Механізм дії базового ПЕП, очевидно,

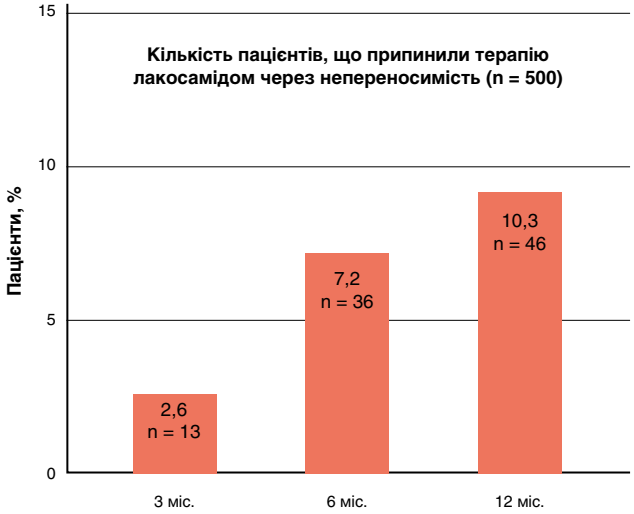

Рисунок 15. Несприятливі явища, які призводили до припинення терапії

Адаптовано згідно з Villanueva V., Lopez F.J., Serratosa J.M.a et al. Control of seizures in different stages of partial epilepsy: LACO-EXP, a Spanish retrospective study of lacosamide. *Epilepsy Behav*. 2013. Vol. 29, № 2. P. 349-356.

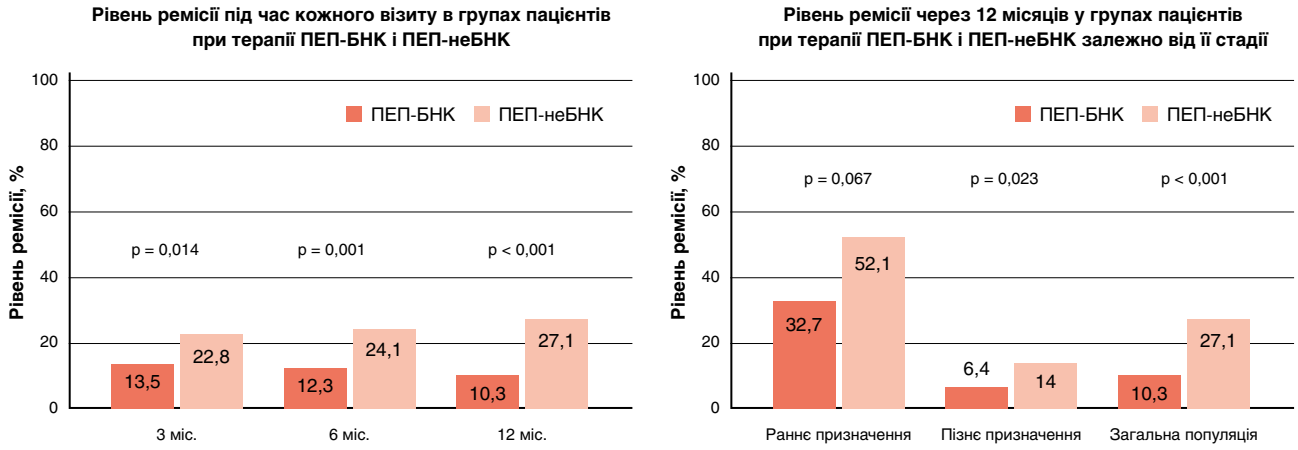

Рисунок 16. Ефективність лакосаміду залежно від механізму дії ПЕП базового режиму

Примітки: ПЕП-БНК — ПЕП із механізмом дії, пов'язаним із блокадою натрієвих каналів; ПЕП-неБНК — ПЕП із механізмом дії, не пов'язаним із блокадою натрієвих каналів.

Адаптовано згідно з Villanueva V., Lopez F.J., Serratosa J.M.a et al. Control of seizures in different stages of partial epilepsy: LACO-EXP, a Spanish retrospective study of lacosamide. *Epilepsy Behav*. 2013. Vol. 29,№ 2. P. 349-356.

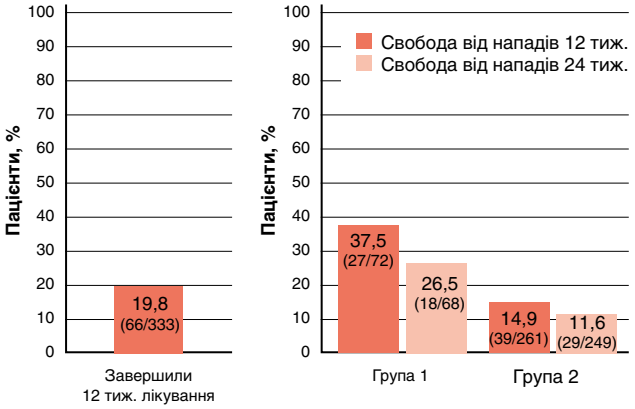

Рисунок 17. Ефективність лікування протягом 12 і 24 тижнів — 100 % редукція нападів

Адаптовано згідно з Tzvetanov P., Waldman Zadeh W., Escartin A. et al. Efficacy and Safety of Lacosamide as First Adjunctive Treatment for Uncontrolled Partial-Onset Seizures: A Multicenter Openlabel Trial. *Epilepsia*. 2014. Vol. 55, № 2. P. 184.

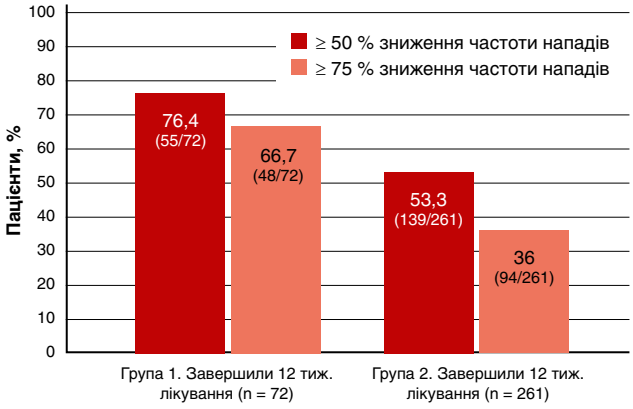

Рисунок 18. Зниження частоти нападів протягом 12 тижнів

Адаптовано згідно з Tzvetanov P., Waldman Zadeh W., Escartin A. et al. Efficacy and Safety of Lacosamide as First Adjunctive Treatment for Uncontrolled Partial-Onset Seizures: A Multicenter Openlabel Trial. *Epilepsia*. 2014. Vol. 55, № 2. P. 184.

чинив вплив на ефективність застосування лакосаміду саме за «пізнього» призначення, тобто у пацієнтів із резистентною епілепсією.

Середнє дозування лакосаміду було значно нижчим у пацієнтів, які припинили терапію через несприятливі явища (середня доза ± стандартна похибка 224,5 ± 77,5 проти 336,0 ± 95,8 мг/добу; $p < 0,001$; 35 пацієнтів отримували лакосамід у дозуванні понад 400 мг/добу).

Режим титрації лакосаміду може чинити вплив на припинення терапії через несприятливі явища. Застосування лакосаміду схвалено у максимальній добовій дозі 400 мг [38].

Автори дослідження дійшли таких висновків:

- Застосування лакосаміду в додатковій терапії ПЕП у пацієнтів із фокальною епілепсією, більшість із яких уже приймали щонайменше два ПЕП, сприяє клінічно значущому ефекту в понад половини пацієнтів після 12 місяців.
- Терапію лакосамідом пацієнти добре переносили без будь-яких несподіваних небажаних явищ.
- Навіть на пізній стадії лікування деякі пацієнти можуть відповісти на терапію протягом 6 місяців при додаванні лакосаміду (пацієнти, які отримали ≤ 10 ПЕП). Ефективність лікування була кращою при «ранньому» призначенні лакосаміду як 1-го або 2-го додаткового ПЕП.
- Імовірність позитивної терапевтичної відповіді може бути вищою при поєднанні лакосаміду з ПЕП із механізмом дії, відмінним від блокади натрієвих каналів [38].

Дослідження VERSA

У відкритому багатоцентровому міжнародному дослідженні VERSA вивчали ефективність застосування лакосаміду як першого ПЕП для комбінованої терапії (при неефективності монотерапії) у пацієнтів із парціальною епілепсією. До дослідження було залучено 461 пацієнта.

Їх рандомізували на дві групи:

1) лакосамід доданий першим препаратом у комбінованій терапії;

2) лакосамід доданий до комбінованої терапії в другу і більше чергу; на поточний момент пацієнт приймав 1–3 ПЕП і мав принаймні дві терапевтичні схеми, одночасно або послідовно) [39].

Отримані результати відображено на рисунках 17–20.

Ключові результати дослідження:

- Лакосамід як перший додатковий препарат у стартовій комбінованій терапії ефективний для контролю

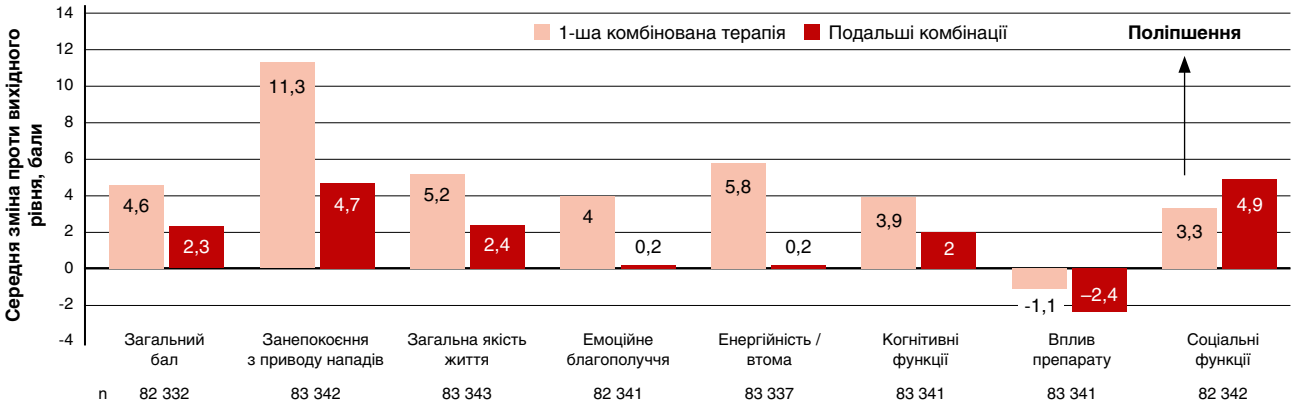

Рисунок 19. Зміни від вихідного рівня загального бала за шкалою QOLIE-31-P та оцінок за підшкалами: загальна аналізована група

Примітка. QOLIE-31-P — шкала оцінювання якості життя та впливу проблем при епілепсії.

Адаптовано згідно з Tzvetanov P., Waldman Zadeh W., Escartin A. et al. Efficacy and Safety of Lacosamide as First Adjunctive Treatment for Uncontrolled Partial-Onset Seizures: A Multicenter Openlabel Trial. *Epilepsia*. 2014. Vol. 55, № 2. P. 184.

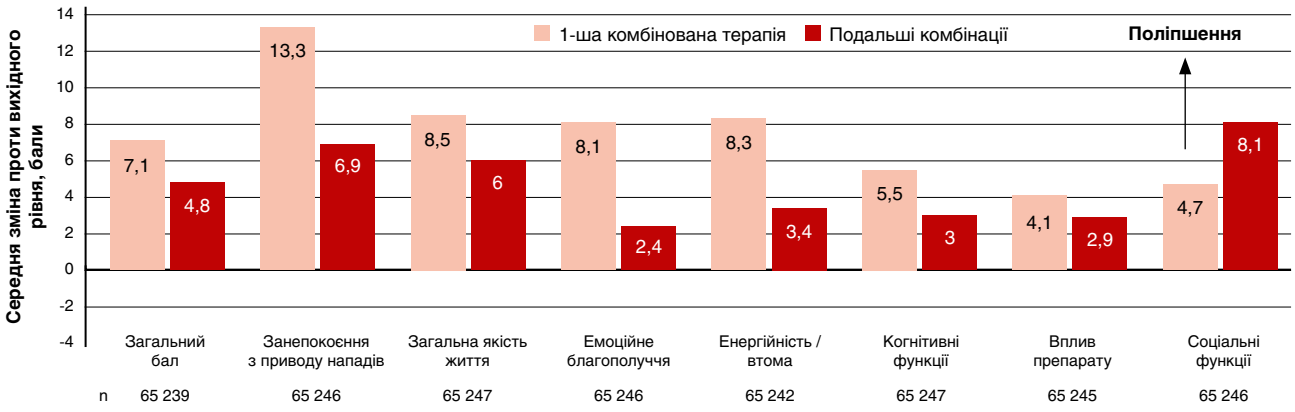

Рисунок 20. Зміни від вихідного рівня загального бала за шкалою QOLIE-31-P та оцінок за підшкалами: ті, хто завершив 24 тижні підтримувальної фази

Примітка. QOLIE-31-P — шкала оцінювання якості життя та впливу проблем при епілепсії.

Адаптовано згідно з Tzvetanov P., Waldman Zadeh W., Escartin A. et al. Efficacy and Safety of Lacosamide as First Adjunctive Treatment for Uncontrolled Partial-Onset Seizures: A Multicenter Openlabel Trial. *Epilepsia*. 2014. Vol. 55, № 2. P. 184.

нападів і добре переносився пацієнтами з неконтрольованими парціальними нападами.

- Лакосамід у дозі до 400 мг/добу сприяв поліпшенню показників якості життя за шкалою оцінювання якості життя та впливу проблем при епілепсії (QOLIE-31-P) особливо значуще при призначенні його відразу після першої неефективної монотерапії [39].

Висновки

Підсумовуючи вищесказане, можна дійти висновку, що протиепілептичний препарат лакосамід є ефективним та адекватним інструментом для лікування пацієнтів з епілепсією, а також перспективним засобом для застосування в клінічній практиці.

Література

1. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014. Vol. 55, № 4. P. 475–482.

2. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. Практичне клінічне визначення епілепсії (переклад Української протиепілептичної ліги). URL : http://www.ulae.org.ua/index.php/uk/informatsiyni-materialy/metodychni-rekomendatsii-mizhnarodni

3. Berg A.T., Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*. 1991. Vol. 41. P. 965–972.

4. Hauser W.A., Rich S.S., Lee J.R. et al. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med*. 1998. Vol. 338. P. 429–434.

5. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17.04.2014 № 276. URL : https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0276282–14#Text.

6. Leone M.A., Giussani G., Nolan S.J. et al. Immediate antiepileptic drug treatment, placebo, deferred, or no treatment for first unprovoked seizure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. Vol. 5: CD007144.

7. Biton V., Gil-Nagel A., Isojarvi J. et al. Safety and tolerability of lacosamide as adjunctive therapy for adults with partialonset seizures: Analysis of data pooled from three randomized doubleblind, placebo-controlled clinical trials. *Epilepsy & Behavior*. 2015. Vol. 52. P. 119–127.

8. Rho J.M., White H.S. Brief history of anti-seizure drug development. *Epilepsia Open*. 2018 Dec. Vol. 3, № 2. P. 114–119.

9. Schmidt D., Loscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia*. 2005. Vol. 46. P. 858–877.

10. Karlov V.A., Gekht A.B., Guzeva V.I. et al. Algorithms of mono- and polytherapy in clinical epileptology. Part 2. Features of treatment of individual patient groups. *Zh. Nevrologii i psikhiatrii im SS Korsakova*. 2016. Vol. 116, № 7. P. 120–129.

11. Rudakova I.G., Vlasov P.N., Lipatova L.V., Voronkova K.V. Lacosamide (vimpat). Prospects for clinical application. *Zh. Nevrologii i psikhiatrii im SS Korsakova*. 2019. Vol. 116, № 9. P. 147–152.

12. European Medicines Agency. Lacosamide UCB (lacosamide) An overview of Lacosamide UCB and why it is authorised in the EU. 2020. URL : https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lacosamide-ucb-epar-medicine-overview_en.pdf

13. Curia G., Biagini G., Perucca E., Avoli M. Lacosamide: a new approach to target voltage-gated sodium currents in epileptic disorders. *CNS Drugs*. 2009. Vol. 23, № 7. P. 555–568.

14. Errington A.C., Coyne L., Stohr T. et al. Seeking a mechanism of action for the novel anti-convulsant lacosamide. *Neuropharmacology*. 2006. Vol. 50, № 8. P. 1016–1029.

15. Panayiotopoulos C.P. Principles of therapy in the epilepsies. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. *Springer London*. 2010. P. 173–235.

16. UCB Pharma S.A. Vimpat (lacosamide): EU summary of product characteristics. 2017. URL : http://www.ema.europa.eu/ema/ Accessed 19 Dec 2017.

17. Cawello W., Stockis A., Andreas J.O. et al. Advances in epilepsy treatment: lacosamide pharmacokinetic profile. *Ann NY Acad Sci*. 2014. Vol. 1329, № 1. P. 18–32.

18. Freitag J.M., Beyreuther B., Heers C., Stoehr T. Lacosamide modulates collapsin response mediator protein 2 (CRMP-2). *Epilepsia*. 2007. Vol. 48. P. 320.

19. Shandra A., Shandra P., Kaschenko O., Stoehr T. Synergism of lacosamide with established antiepileptic drugs in the 6 hz seizure model in mice. *J Neurology*. 2007.Vol. 14, № 1. P. 165–301.

20. Thomas D., Scharfenecker U., Nickel B. et al. Low potential for drug-drug-interaction of lacosamide. *Epilepsia*. 2007. Vol. 48. P. 321.

21. Cawello W., Nickel B., Eggert-Formella A. Pharmacokinetic interaction between lacosamide and carbamazepine in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010. Vol. 50, № 4. P. 459–471.

22. Cawello W., Bonn R. Pharmacokinetic interaction between lacosamide and valproic acid in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2012. Vol. 52, № 11. P. 1739–1748.

23. Deckers C., Hekster Y.A., Keyser A. et al. Monotherapy vs Polytherapy for epilepsy: a multicenter double-blind randomized study. *Epilepsia*. 2001. Vol. 42, № 11. P. 1387–1394.

24. Кому потрібні клінічні випробування і чи безпечна участь у них. URL : https://moz.gov.ua/article/health/komu-potribni-klinichni-viprobuvannja-i-chi-bezpechna-uchast-v-nih-

25. 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. Vol. 24, № 12. P. 1041–1054.

Повний список літератури, який уміщує 39 джерел, знаходиться в редакції.

UA-LACO-PUB-122021-006

Флагман для **НЕСКОРЕНИХ ХВИЛЬ**

ЛАКОЗАМ®
ЛАКОСАМІД

- Антиконвульсант нової генерації з унікальним механізмом дії[1]
- Доведена ефективність в комбінованій терапії фокальної епілепсії[2,3]
- Доведена біоеквівалентність оригінальному лакосаміду[4]

acino
Швейцарські стандарти якості

UA-LACO-PIM-112021-001

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛАКОЗАМ®
Склад: діюча речовина: lacosamide; 1 таблетка містить лакосаміду 50 мг або 100 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група. Інші протиепілептичні засоби.** Код АТХ N03A X18. **Фармакологічні властивості.** Протисудомна ефективність лакосаміду встановлена у різних дослідах на тваринах з парціальними і первинними генералізованими судомами та затримкою розвитку кіндлінгу (епілептогенний ефект в експериментальних тварин). У ході доклінічних досліджень лакосамід мав синергічну або адитивну протисудомну дію у комбінації з леветирацетамом, карбамазепіном, фенітоїном, вальпроатом, ламотриджином, топіраматом або габапентином. **Показання.** Як допоміжна терапія для лікування парціальних судом, що супроводжуються або не супроводжуються вторинною генералізацією, у пацієнтів віком від 16 років з епілепсією. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до допоміжних речовин. Атріовентрикулярна блокада II або III ступеня в анамнезі. **Побічні реакції.** Запаморочення, головний біль, порушення рівноваги, порушення пам'яті, когнітивний розлад, сонливість, тремор, ністагм, гіпостезія, дизартрія, порушення уваги, парестезія, депресія, стан сплутаної свідомості, безсоння, диплопія; затуманення зору, вертиго, шум у вухах, нудота, блювання, запор, метеоризм, диспепсія, сухість у роті, діарея, свербіж, висипання, м'язовий спазм, порушення ходи, астенія, підвищена втомлюваність, дратівливість, відчуття сп'яніння, падіння, тріщини шкіри, контузія (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Дженефарм СА. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 26.01.2021 № 134
Реєстраційне посвідчення № UA/18538/01/01 UA/18538/01/

1. Rogawski M.A. et al. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. Epilepsy Res. – 2015. – 110: 189-205. 2. Noack-Rink M., Mayer T., Arnold S., Kumke T., Runge U. Lacosamide as add-on to monotherapy in patients with partial-onset seizures: Interim results of the Post-Marketing VITOBA Study (VImpaT Added to One Baseline AED) / Neurology.– 4-22-2012. – Vol. 78, № 1. Meeting Abstracts; 64th Annual meeting of the American Academy of Neurology (AAN),April 21-28, 2012; New Orleans, USA. 3. Villanueva et al. / Epilepsy Behav. – 2013. – Vol. 29. – P. 349-356. 4. Звіт з клінічного дослідження (№16 -003), відкрите, збалансоване, рандомізоване, перехресне пероральне дослідження Лакозаміду (таблетки, Дженефарм, Греція) та Вімпат (ЮСБ Фарма, Бельгія) на здорових добровольцях.

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна | Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua