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

Цільова група Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE) 2005 року сформулювала концептуальні визначення понять «епілептичний напад» та «епілепсія».

Епілептичний напад — тимчасове виникнення клінічних ознак та/або симптомів внаслідок патологічної надмірної або синхронної нейрональної діяльності мозку.

Епілепсія — це розлад головного мозку, який характеризується стійкою схильністю до виникнення епілептичних нападів, а також нейробіологічними, когнітивними, психологічними і соціальними наслідками цього стану. Встановлюють епілепсію у разі виникнення принаймні одного епілептичного нападу [1, 2].

Підходи до визначення епілепсії

Концептуально епілепсія наявна після принаймні одного неспровокованого нападу, коли є високий ризик його повторення, хоча реальний ризик підлягає обговоренню. Після одного неспровокованого нападу ризик повторного становить 40–52 % [3].

Тоді як, за статистичними даними, при двох неспровокованих нефебрильних нападах шанс мати ще один упродовж чотирьох років становить 73 % (95 %-й довірчий інтервал [ДІ] 59–87 %), що далі представлено як імовірність приблизно 60–90 % [4].

Операційне (практичне) клінічне визначення епілепсії: епілепсія — це хвороба головного мозку, яка визначається будь-якою з таких умов:

1. Принаймні два неспровоковані (або рефлекторні) напади з інтервалом > 24 годин.
2. Один неспровокований (або рефлекторний) напад та ймовірність подальших нападів, подібна до загального ризику рецидиву (щонайменше 60 %) після двох неспровокованих нападів, упродовж наступних 10 років.
3. Діагностування епілептичного синдрому.

Епілепсія вважається такою, що «розрішена», після досягнення визначеного віку для осіб, які страждали на залежний від віку епілептичний синдром, або для пацієнтів, які не мають нападів упродовж останніх 10 років, із яких протягом останніх 5 років не отримують протиепілептичних препаратів (ПЕП) [1, 2].

Діагностування епілепсії після одного неспровокованого нападу при високому ризику рецидиву може привести або не привести до прийняття рішення про початок лікування.

Терапія протиепілептичними препаратами

Лікування пацієнтів з епілепсією починають із монотерапії препаратом першої лінії вибору. Ефективність такого лікування оцінюють через 3 місяці після досягнення терапевтичної дози препарату. Оцінка ефективності протягом меншого періоду часу не дає змоги визначити ефективність ПЕП і призводить до частої їх зміни і розвитку вторинної фармакорезистентності.

Зокрема, при виборі ПЕП першої лінії необхідно пам'ятати про найчастіші побічні ефекти, які можуть погіршити якість життя пацієнтів більшою мірою, ніж наявність епілептичних нападів.

При ефективності першого призначеного ПЕП його рекомендують вживати тривало в терапевтичних дозуваннях упродовж 3 років. У разі неефективності першого ПЕП як засобу монотерапії, призначають інший препарат першої лінії у вигляді монотерапії. Для цього другий препарат доводять до терапевтичної дози і лише потім поступово скасовують перший неефективний ПЕП. Натомість у разі ефективності другого ПЕП у терапевтичних дозах його також призначають тривало і безперервно протягом 3 років.

Якщо у пацієнта під час першої монотерапії частота й тяжкість нападів суттєво знижують якість соціального функціонування, то можливий перехід відразу на лікування двома ПЕП.

За неефективності монотерапії другим ПЕП перехід до приймання третього препарату як засобу монотерапії можливий лише при дуже рідких нападах. Як правило, зазвичай переходять на терапію двома ПЕП. Із перших двох препаратів беруть той, який був ефективнішим і краще переносився пацієнтом.

До нього додають препарат 1-ї або 2-ї лінії вибору; можлива також комбінація раніше призначених ПЕП або одного з них — із будь-яким препаратом 1-ї або 2-ї лінії вибору з урахуванням їх фармакокінетичних і фармакодинамічних взаємодій. Дози препаратів мають бути не нижчими за терапевтичні.

У разі неефективності терапії двома ПЕП слід продовжувати підбір схеми спочатку з двох, а потім — із трьох ПЕП, ефективних для лікування того чи іншого типу нападів.

Комбінації більше трьох ПЕП вважаються неефективними через неможливість оцінити їх взаємодію з неминучою сумацією побічних ефектів.

Тип нападу є одним з основних критеріїв вибору ПЕП у дорослих, оскільки встановити синдром епілепсії у них

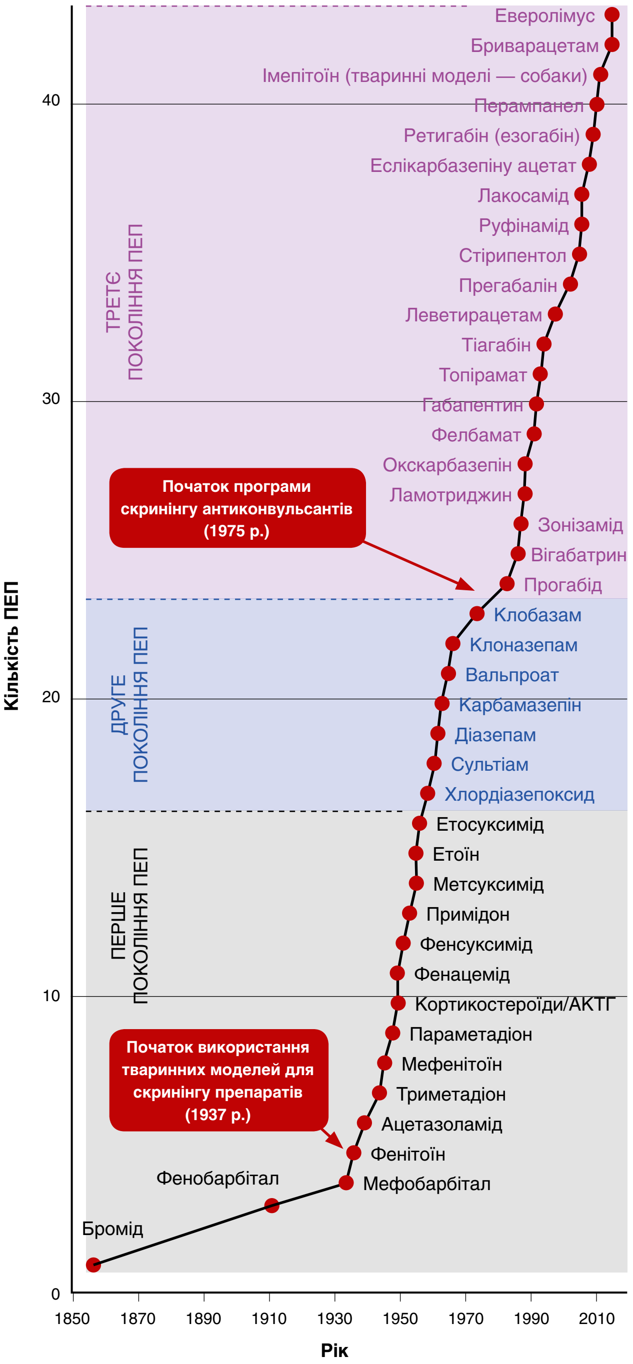

Рисунок 1. Поява ПЕП на світовому ринку (1853–2016 рр.)

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

часто буває неможливо. ПЕП необхідно призначати в дозах, не нижчих за терапевтичні, з адекватною для кожного препарату кратністю приймання. Це дозволить підтримувати стабільну концентрацію препарату в плазмі крові і уникати піків концентрації, під час яких можлива поява дозозалежних ефектів, або падіння концентрації ПЕП, що призводить до різкого зниження їх ефективності та можливості декомпенсації [5].

Важливість адекватного вибору першої монотерапії важко переоцінити, вона визначає комплаєнтність пацієнта, зменшує вірогідність розвитку фармакорезистентності, інвалідізації та може забезпечити контроль нападів у 40–50 % пацієнтів (за деякими даними навіть до 60 %), однак за її неефективності лікар змушений стикатися з комбінуванням ПЕП [5].

Переваги другої монотерапії для певної категорії пацієнтів беззаперечні:

- прогнозовані побічні ефекти ПЕП та їх мінімізація;
- більш прогнозована фармакокінетика;
- простіше врахування лікарської взаємодії з препаратами інших груп;
- нижча вартість лікування;
- краща регулярність прийому ПЕП.

При цьому не доведено переваг другої монотерапії порівняно з дуотерапією щодо ефективності.

Зокрема, політерапія має свої переваги:

- збільшення ефективності лікування;
- можливість застосування нижчих доз препаратів;
- вища ймовірність подолання фармакорезистентності;
- можливість більш швидкого досягнення терапевтичного ефекту.

Стійка ремісія забезпечує таким пацієнтам високу якість життя, але навіть єдиний напад упродовж року чи декількох років може істотно її знизити [7].

Нові можливості фармакотерапії епілепсії

Пошук нових ПЕП, їх клінічні дослідження та впровадження в клінічну практику тривають. Останніми роками створені та почали використовуватися надзвичайно багато нових ПЕП (рис. 1) [8].

Поява нових ПЕП наразі не привела до істотного зниження кількості осіб із фармакорезистентними формами епілепсії, хоча сприяла істотному підвищенню якості життя і соціальної активності пацієнтів, зумовленому суттєвим поліпшенням переносимості лікування.

«Нові» протиепілептичні препарати зазвичай дають змогу успішно вирішувати проблеми, пов'язані з переносимістю та міжлікарськими взаємодіями (які істотно знижують ефективність терапії епілепсії та утруднюють лікування супутніх захворювань), розширюють можливості вибору оптимальної тактики лікування [9, 10].

Поява нових ПЕП дає змогу істотно змінити саму стратегію лікування епілепсії: визначити як пріоритет не досягнення контролю над епілептичними нападами за будь-яку ціну, а забезпечення високої якості життя і соціальної активності пацієнта [11].

Тобто поява зареєстрованого в Україні ще одного ПЕП розширює наші можливості та дає клініцисту ще один інструмент для допомоги пацієнтам з епілепсією.

Унікальні властивості лакосаміду

Препаратом, який повторно з'явився в Україні є лакосамід, ПЕП із унікальною хімічною структурою. Цей лікарський засіб являє собою R-енантіомер 2-ацетамідо-N-бензил-3-метоксипропіонаміду, модифіковану амінокислоту — антиконвульсант із новим принципом дії на натрієві канали [12].

Особливістю застосування лакосаміду, яка забезпечує високу ефективність і нові можливості препарату для контролю епілептичних нападів, на відміну від інших модуляторів натрієвих каналів (як-от карбамазепін, ламотриджин, фенітоїн), є оригінальний механізм дії, завдяки якому він селективно посилює повільну

Таблиця 1. Фармакокінетичні властивості лакосаміду при застосуванні в здорових суб'єктів

Одноразове дозування						
	Доза, мг/добу	**n**	**Середня Cmax (мкг/мл) ± SD**	**Середня AUC (мкг×год/мл) ± SD**	**Медіана tmax, год (діапазон)**	**t1/2 (год) ± SD**
Лінійність дози (дослідження SP587)						
	400	12	8,7 ± 1,8	143 ± 27	1,5 (1,0–4,0)	13,2 ± 2,3
	600	12	14,3 ± 2,3	231 ± 49	1,0 (1,0–4,0)	13,1 ± 1,0
	800	9	19,0 ± 4,8	302 ± 79	2,0 (1,0–2,0)	12,3 ± 1,4
Вплив їжі (дослідження SP600)						
Після їжі	300	24	7,5 ± 1,3	143 ± 19	2,0 (0,5–4,0)	13,5 ± 1,5
Натще	300	24	7,7 ± 1,2	146 ± 19	1,5 (0,5–4,0)	13,4 ± 2,1
Вік і стать (дослідження SP620)						
Чоловіки молодого віку	100	12	2,2 ± 0,5	41,2 ± 6,3	1,0 (0,5–2,0)	14,4 ± 3,2
Чоловіки старшого віку	100	12	2,8 ± 0,6	56,6 ± 14	0,5 (0,5–1,5)	17,0 ± 3,7
Жінки старшого віку	100	12	3,5 ± 0,6	61,0 ± 8,6	1,0 (0,5–2,0)	13,3 ± 2,1
Кількаразове дозування						
	Доза, мг двічі на добу	**n**	**Середня Cmax,ss (мкг/мл) ± SD**	**Середня AUCτ,ss (мкг×год/мл) ± SD**	**Медіана tmax,ss год (діапазон)**	**t1/2 (год) ± SD**
Вік і стать (дослідження SP620)						
Чоловіки молодого віку	100	12	4,8 ± 0,5	41,6 ± 5,6	1,0 (0,5–3,0)	14,1 ± 2,7
Чоловіки старшого віку	100	11	6,3 ± 1,2	56,0 ± 12	0,5 (0,5–2,0)	17,1 ± 3,8
Жінки старшого віку	100	12	7,4 ± 0,9	62,5 ± 8,5	0,8 (0,5–2,0)	10,1 ± 3,5

У комбінації з іншими ПЕП*								
	Доза, мг двічі на добу	**n**	**Один ПЕП**	**Два ПЕП**	**Один ПЕП**	**Два ПЕП**	**Один ПЕП**	**Два ПЕП**
Вальпроєва кислота (дослідження SP601)	300	16	41,4 ± 7,9 5,0	42,1 ± 8,6	433,4 ± 84,0	448,9 ± 88,9	3,0 (2,0–6,0)	(2,0–10,0)
Лакосамід (дослідження SP602)	200	16	9,5 ± 1,3	9,7 ± 1,2	82,7 ± 13,9	82,9 ± 13,8	0,5 (0,5–1,0)	0,8 (0,5–3,0)
Карбамазепін (дослідження SP618)	200	18	5,6 ± 1,7	5,5 ± 1,2	63,4±19,4	59,8 ± 12,8	3,5 ± 1,7	3,7 ± 0,9
Лакосамід (дослідження SP603)	200	19	9,1 ± 1,6	9,9 ± 2,0	79,7±13,4	83,3 ± 14,0	2,4 ± 1,0	2,2 ± 0,9

Примітки: n — кількість пацієнтів; Cmax — максимальна концентрація в плазмі крові; Cmax,ss — максимальна стаціонарна концентрація в плазмі крові; SD — стандартне відхилення; AUC — площа під кривою, що описує залежність «концентрація/час»; AUCτ,ss — площа під кривою, що описує залежність «стаціонарна концентрація / час» протягом інтервалу дозування (τ); tmax — час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові; tmax,ss — час досягнення максимальної стаціонарної концентрації в плазмі крові; t1/2 — період напіввиведення, * пацієнти, які отримували кількаразові дози лакосаміду, карбамазепіну та/або вальпроєвої кислоти перорально упродовж 7–22 діб.

Адаптовано згідно з VIMPAT® Summary of Product Characteristics for Lacosamide: UCB Pharma, S.A., Belgium, 2009. http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vimpat/emea-combined-h863en.pdf.

інактивацію вольтаж-залежних натрієвих каналів і в сотні разів збільшує час рефрактерності нейрона до сприйняття нового збудження. [13, 14].

Зокрема, лакосамід відрізняється від інших ПЕП — блокаторів швидких натрієвих каналів не лише механізмом дії, але й фармакокінетичним профілем. Так, у процесі ранжування ПЕП за показниками фармакокінетики, у якому кожен препарат порівнювали з гіпотетичним ПЕП із найкращими показниками фармакокінетичного профілю, саме лакосамід отримав найвищу оцінку — 96 балів зі 100 можливих (окскарбазепін і ламотриджин — 77 і 73 відповідно, карбамазепін і фенітоїн — по 50 балів [15].

Лакосамід швидко і повністю всмоктується після перорального застосування, при цьому їжа не має впливу на швидкість і ступінь всмоктування; максимальна концентрація (Cmax) досягається через 0,5–4 години (після перорального введення) та в кінці інфузії (після внутрішньовенного введення). Рівноважна концентрація препарату в плазмі досягається за 3 доби; кліренс у плазмі дорослої людини з масою тіла 70 кг становив 1,92 л/год [16].

Таблиця 2. Середня зміна концентрації у плазмі крові супутніх ПЕП у пацієнтів із парціальними судомами порівняно з вихідним рівнем

	Плацебо (мкг/мл)	Лакосамід		
		200 мг/добу (мкг/мл)	400 мг/добу (мкг/мл)	600 мг/добу (мкг/мл)
Карбамазепін				
Вихідний рівень (середнє значення ± SD)	8,2 ± 2,31 (n = 33)	8,1 ± 2,11 (n = 28)	8,0 ± 2,57 (n = 22)	8,2 ± 2,90 (n = 42)
Кінець періоду підтримувальної терапії (середнє Δ ± SD)	0,4 ± 1,98 (n = 28)	0,5 ± 1,60 (n = 22)	0,2 ± 2,12 (n = 17)	0,6 ± 1,81 (n = 21)
Карбамазепіну епоксид				
Вихідний рівень (середнє значення ± SD)	1,5 ± 0,60 (n = 33)	1,5 ± 0,68 (n = 28)	1,4 ± 0,54 (n = 22)	1,6 ± 0,84 (n = 41)
Кінець періоду підтримувальної терапії (середнє Δ ± SD)	0,1 ± 0,42 (n = 28)	0,0 ± 0,27 (n= 22)	0,0 ± 0,40 (n = 17)	0,1 ± 0,38 (n = 21)
Ламотриджин				
Вихідний рівень (середнє значення ± SD)	7,6 ± 5,23 (n = 23)	9,1 ± 6,08 (n = 23)	8,8 ± 4,72 (n = 32)	9,0 ± 5,92 (n = 23)
Кінець періоду підтримувальної терапії (середнє Δ ± SD)	0,4 ± 2,51 (n = 21)	-0,1 ± 1,90 (n = 19)	-0,5 ± 1,93 (n = 24)	-0,7 ± 1,68 (n = 10)
Леветирацетам				
Вихідний рівень (середнє значення ± SD)	32,4 ± 18,83 (n = 24)	37,7 ± 20,47 (n = 39)	38,0 ± 22,55 (n = 30)	36,8 ± 22,42 (n = 29)
Кінець періоду підтримувальної терапії (середнє Δ ± SD)	1,0 ± 13,14 (n= 22)	-0,5 ± 14,37 (n = 34)	3,6 ± 12,43 (n = 25)	-1,4 ± 14,36 (n = 22)
Окскарбазепін, моногідроксипохідне				
Вихідний рівень (середнє значення ± SD)	25,6 ± 10,68 (n = 15)	22,2 ± 10,85 (n = 22)	26,8 ± 15,95 (n = 16)	27,3 ± 7,38 (n = 16)
Кінець періоду підтримувальної терапії (середнє Δ ± SD)	-1,4 ± 7,05 (n = 14)	0,9 ± 7,88 (n = 18)	-0,1 ± 6,99 (n = 7)	-2,9 ± 5,66 (n = 7)
Фенітоїн				
Вихідний рівень (середнє значення ± SD)	15,1 ± 6,46 (n = 11)	12,4 ± 6,50 (n = 17)	15,3 ± 4,57 (n = 22)	15,9 ± 7,26 (n = 18)
Кінець періоду підтримувальної терапії (середнє Δ ± SD)	0,1 ± 7,00 (n = 11)	0,6 ± 5,80 (n = 16)	0,9 ± 5,06 (n = 22)	-1,5 ± 4,24 (n = 14)
Топірамат				
Вихідний рівень (середнє значення ± SD)	9,6 ± 4,59 (n = 15)	11,3 ± 6,75 (n = 19)	10,1 ± 5,88 (n = 27)	8,0 ± 3,75 (n = 19)
Кінець періоду підтримувальної терапії (середнє Δ ± SD)	-2,0 ± 7,68 (n = 13)	0,2 ± 3,79 (n = 13)	-1,7 ± 3,11 (n = 18)	0,0 ± 1,69 (n = 12)
Вальпроат				
Вихідний рівень (середнє значення ± SD)	54,0 ± 20,98 (n = 14)	71,1 ± 27,23 (n = 22)	67,8 ± 21,47 (n = 14)	68,1 ± 28,25 (n = 21)
Кінець періоду підтримувальної терапії (середнє Δ ± SD)	9,6 ± 28,28 (n= 12)	5,1 ± 26,98 (n = 15)	-6,8 ± 28,45 (n = 12)	13,0 ± 25,10 (n = 9)

Примітки: n — кількість пацієнтів; середнє Δ — середня зміна від вихідного рівня; SD — стандартне відхилення

Адаптовано згідно з Ben-Menachem E., Biton V., Jatuzis D. et al. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2007 Jul. Vol. 48, № 7. P. 1308–17.

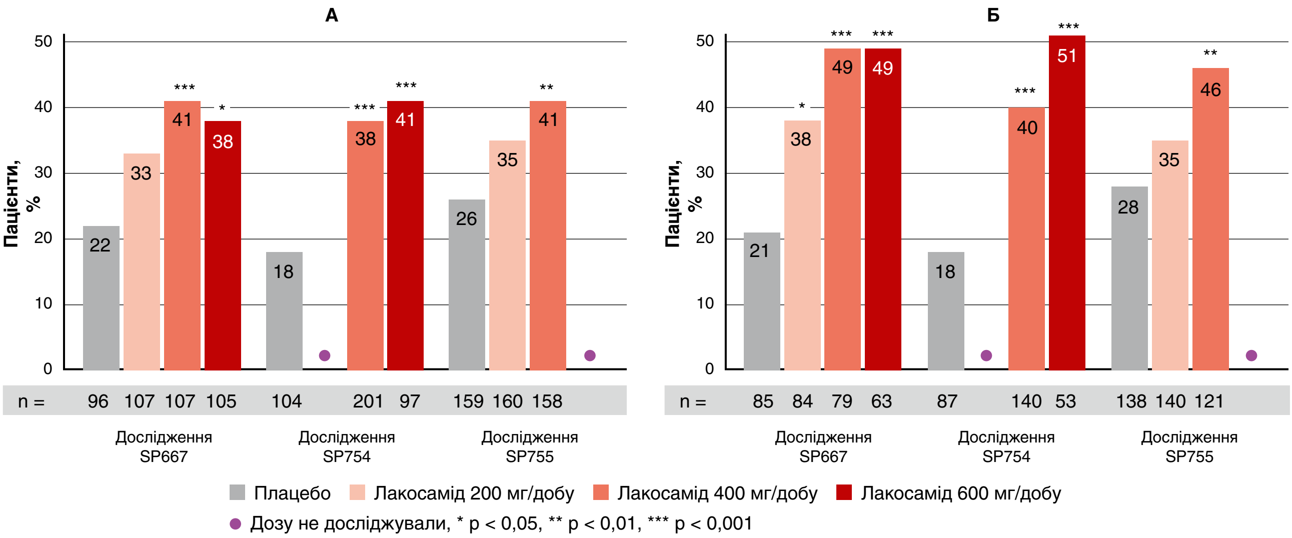

Рисунок 2. Частка пацієнтів, у яких частота судом зменшилася на 50 % у клінічних дослідженнях ефективності лакосаміду фази II/III (А – популяція ITT, Б – популяція PP)

Примітки: популяція ITT — усі рандомізовані пацієнти, що отримали принаймні одну дозу препарату; популяція PP — пацієнти, що завершили лікування згідно з протоколом; n — кількість пацієнтів; значення *p* відображають порівняння з плацебо і базуються на даних аналізу попарного порівняння лікувань із застосуванням регресійної логістичної моделі.

Адаптовано згідно з Ben-Menachem E., Biton V., Jatuzis D. et al. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2007 Jul. Vol. 48, № 7. P. 1308–17; Chung S., Sperling M.R., Biton V. et al. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2010. Vol. 51, № 6. P. 958–967; Halasz P., Kalviainen R., Mazurkiewicz-Beldzińska M. et al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2009. Vol. 50, № 3. P. 443–453.

Фармакокінетика лінійна та пропорційна дозі, із незначними коливаннями концентрації; зв'язування з білками плазми крові низьке (< 15 %). У дітей віком від 6 до 12 років його фармакокінетика дуже подібна до такої у дорослих [17].

Додатковим можливим механізмом дії лакосаміду є зв'язування з білком CRM-2 (*collapsin-response mediator protein 2*), експресія якого порушена у пацієнтів із епілепсією. Як відомо, CRMP-2 залучений до процесу диференціації нейронів і контролю росту аксонів [18].

У дослідженнях продемонстровано позитивну фармакодинамічну взаємодію (адитивна ефективність) лакосаміду в поєднанні з найчастіше вживаними ПЕП, причому він не чинить вплив на їхні плазмові концентрації, тобто це можна пояснити саме фармакодинамічною сумацією протиепілептичного ефекту, а карбамазепін і вальпроєва кислота не мають істотного або клінічно значущого впливу на плазмову концентрацію лакосаміду [19–22].

Вчені аналізували міжлікарські взаємодії лакосаміду з препаратами інших фармакологічних груп. Істотних міжлікарських взаємодій, зокрема з дигоксином, метформіном, варфарином, омепразолом, етинілес-традіолом і левоноргестрелом, не виявлено [23].

Основні фармакодінамічні показники представлено в таблицяхі 1 і 2.

Клінічні дослідження ефективності лакосаміду

Усі нові препарати, зокрема й ПЕП, перед впровадженням у клінічну практику проходять цілу низку клінічних випробувань.

Клінічне випробування лікарського засобу — науково-дослідна робота, метою якої є будь-яке дослідження за участю людини як суб'єкта, призначене для виявлення або підтвердження клінічних, фармакологічних та/або інших фармакодинамічних ефектів одного або декількох досліджуваних лікарських засобів та/або виявлення побічних реакцій на один або декілька досліджуваних лікарських засобів, та/або для вивчення всмоктування, розподілу, метаболізму й виведення одного або кількох лікарських засобів з метою підтвердження його (їх) безпечності та/або ефективності застосування [24].

Нині нові лікарські засоби, незалежно від того, у якій країні їх розробили, мають оцінювати на підставі адекватних даних досліджень, проведених із дотриманням уніфікованих вимог, зокрема й правил належної клінічної практики (GCP). Для виконання сучасних вимог GCP необхідне співробітництво всіх зацікавлених сторін — промисловості, дослідників, державних органів, відповідальних за реєстрацію й контроль лікарських препаратів, комісій із питань етики. Правила GCP розцінюються як необхідна умова для належного проведення клінічних випробувань у більшості розвинених країн світу.

Дані щодо ефективності та переносимості препарату

Уперше ефективність і хорошу переносимість лакосаміду було доведено в двох контрольованих рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) II/III фази, які сумарно включали 1 300 пацієнтів із фармакорезистентними формами фокальної епілепсії. Дані, отримані у цих дослідженнях, підтвердили, що лакосамід підсилює ефективність політерапії при додаванні до будь-якого з базових ПЕП (рис. 2–4) [25, 26].

Зокрема, у великомасштабному рандомізованому клінічному випробуванні III фази NCT01243177, проведеному відповідно до рекомендацій Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) та Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA), дослідники вивчали ефективність і переносимість лакосаміду як засобу монотерапії першої лінії для пацієнтів із нещодавно діагностованою епілепсією віком від 16 років зі 185 центрів [27].

Пацієнтів (n = 888) рандомізували у дві групи у співвідношенні 1:1 для приймання лакосаміду або карбамазепіну

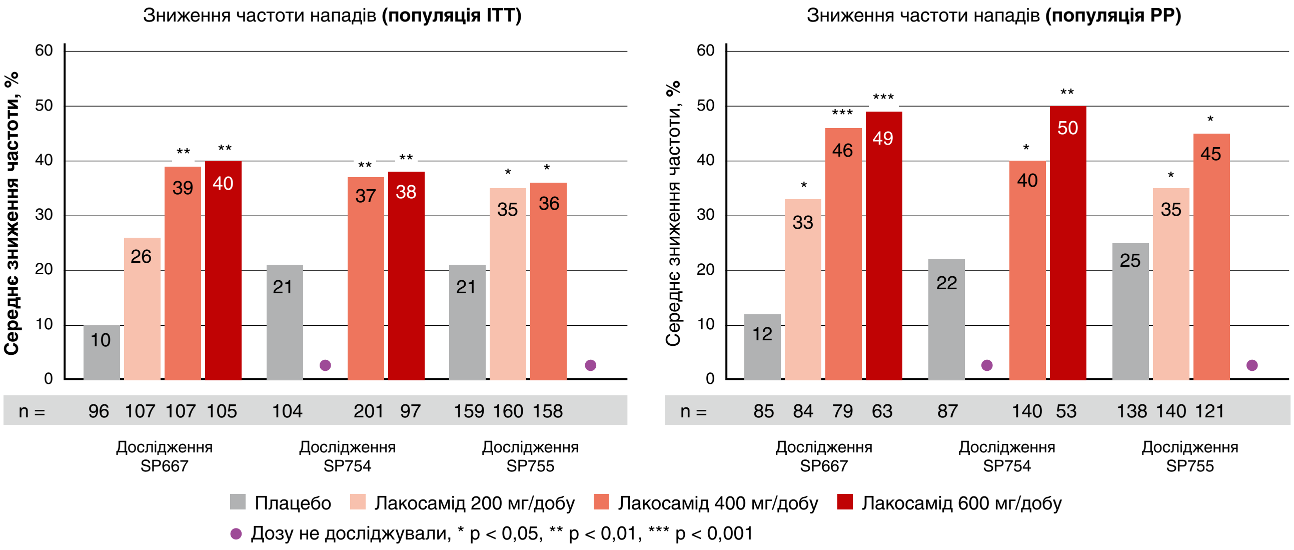

Рисунок 3. Частота зниження судомних нападів у клінічних дослідженнях ефективності лакосаміду фази II/III (популяції ITT і PP)

Примітки: популяція ITT — усі рандомізовані пацієнти, що отримали принаймні одну дозу препарату; популяція PP — пацієнти, які завершили лікування згідно з протоколом; n — кількість пацієнтів; значення *p* відображають зниження порівняно з плацебо (%) і базуються на log-трансформованих даних аналізу попарного порівняння лікувань із застосуванням регресійної логістичної моделі (ANCOVA).

Адаптовано згідно з Ben-Menachem E., Biton V., Jatuzis D. et al. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2007 Jul. Vol. 48, № 7. P. 1308–17; Chung S., Sperling M.R., Biton V. et al. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2010. Vol. 51, № 6. P. 958–967; Halasz P., Kalviainen R., Mazurkiewicz-Beldzińska M. et al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2009. Vol. 50, № 3. P. 443–453.

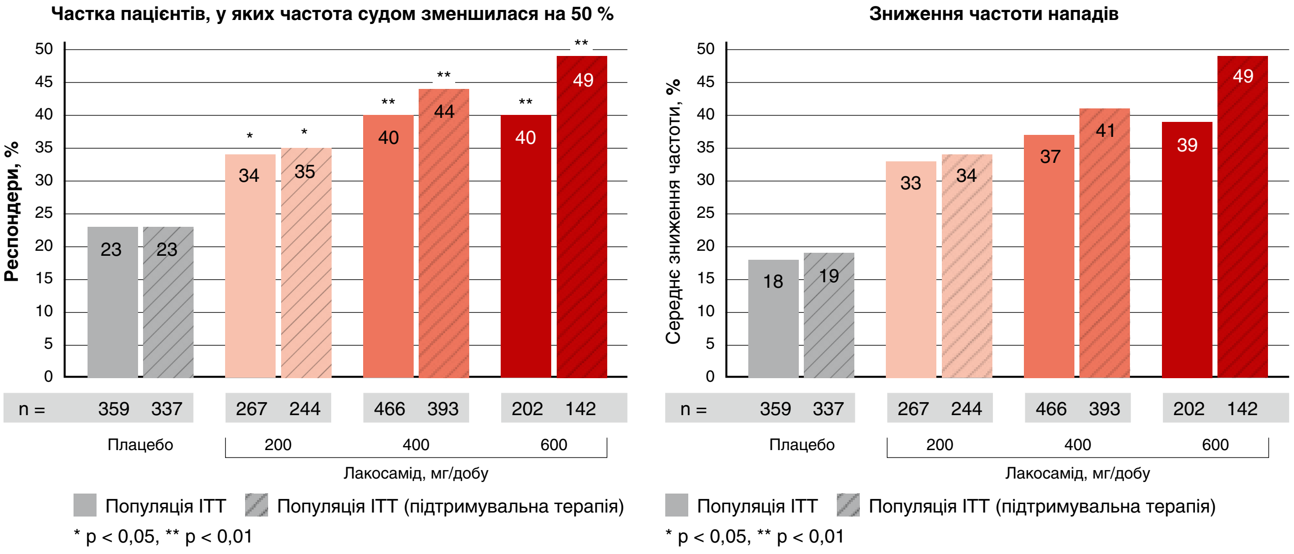

Рисунок 4. Основні результати сукупного аналізу даних клінічних досліджень ефективності лакозаміду фази II/III (популяція ITT та період підтримувальної терапії пацієнтів популяції ITT)

Примітки: популяція ITT — усі рандомізовані пацієнти, що отримали принаймні одну дозу препарату; n — кількість пацієнтів

Адаптовано згідно з Ben-Menachem E., Chung S., Rudd D. et al. Evaluation of Lacosamide Efficacy in Subjects with Partial-Onset Seizures Across the Dose Range Used in Phase II/III Clinical Trials. Poster presented at: International Epilepsy Congress. 2009, Budapest, Hungary.

з контрольованим вивільненням (КБЗ-КВ) двічі на день. Зокрема, початкова доза лакосаміду становила 100 мг/добу, карбамазепіну – 200 мг/ добу, із подальшим титруванням до 200–600 мг/добу чи 400–1200 мг/добу відповідно.

Як зазначають дослідники, показники контролю нападів через 6 і 12 місяців лікування були подібними для лакосаміду і КБЗ-КВ:

- через 6 місяців свободи від нападів досягали 75 і 72 % пацієнтів;
- через 12 місяців – 59 і 59 % відповідно (рис. 5).

У досліджуваних групах не зареєстровано відмінностей щодо частоти небажаних явищ (74 і 75 % відповідно) і серйозних побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням (7 і 10 % відповідно), за винятком більш значущої зміни лабораторних параметрів активності ферментів печінки при застосуванні КБЗ-КВ, ймовірно, пов'язаної з індукцією ферментів печінки [27].

Ефективність лакосаміду в літніх пацієнтів

Для лікування літніх пацієнтів із епілепсією ПЕП мають відповідати вимогам мінімальної токсичності та мати сприятливий фармакокінетичний профіль. У РКД III фази, присвяченому порівнянню ефективності та переносимості стартової монотерапії лакосамідом і КБЗ-КВ, отримані результати свідчать про досягнення контролю нападів у 119 літніх пацієнтів віком від 65 років [27].

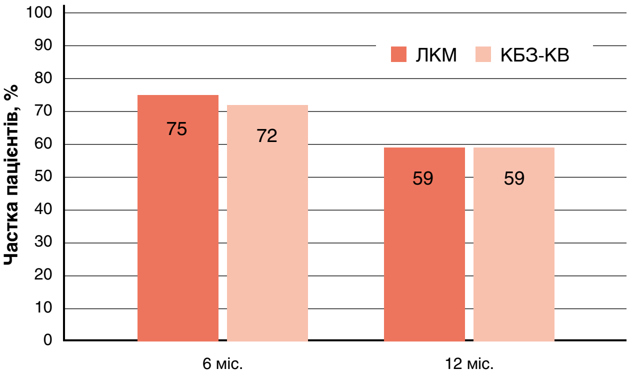

Рисунок 5. Порівняльні результати досягнення свободи від нападів при застосуванні лакосаміду та карбамазепіну з контрольованим вивільненням

Примітки: ЛКМ — лакосамід; КБЗ-КВ — карбамазепін із контрольованим вивільненням.

Адаптовано згідно з 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.

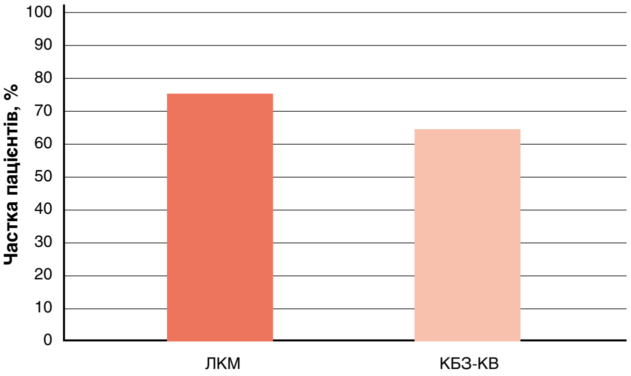

Рисунок 6. Порівняльні результати досягнення свободи від нападів у пацієнтів віком від 65 років через 6 місяців терапії лакосамідом та карбамазепіном із контрольованим вивільненням

Примітки: ЛКМ — лакосамід; КБЗ-КВ — карбамазепін із контрольованим вивільненням.

Адаптовано згідно з 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.

Результати щодо ефективності у літніх пацієнтів були порівнянні з такими для загальної популяції в цьому дослідженні: 75 % осіб, які приймали лакосамід, досягли протягом 6 місяців контролю нападів проти 64 %, які приймали КБЗ-КВ (рис. 6).

Крім того, значна частина пацієнтів у групі застосування лакосаміду досягала бажаного ефекту при нижчих дозуваннях, ніж пацієнти в групі використання КБЗ-КВ.

Застосування препарату в педіатричних пацієнтів

Безпеку та ефективність лакосаміду у формі таблеток і розчину для перорального приймання встановлювали у дітей віком від 4 до 17 років. У подвійному сліпому дослідженні NCT01921205 взяли участь 343 пацієнти зазначеного віку з неконтрольованими фокальними нападами, які були рандомізовані для приймання лакосаміду або плацебо. Загалом 306 учасників (152 із 171 [88,9 %] групи застосування лакосаміду та 154 із 172 [89,5 %] групи приймання плацебо) завершили лікування (титрування і період підтримувальної терапії).

Кількість респондерів (пацієнтів, у яких частота нападів знизилася на 50 і 75 %) протягом періоду спостереження була вищою при застосуванні лакосаміду порівняно з групою плацебо (рис. 7).

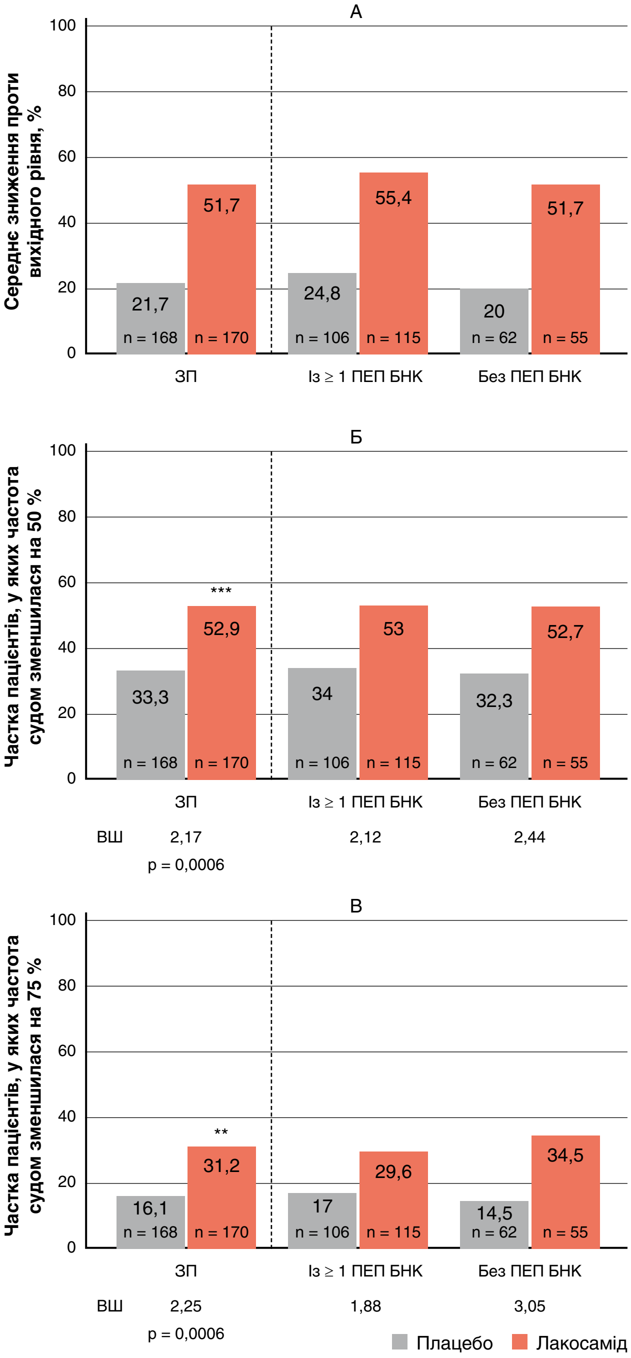

Рисунок 7. Показники частоти фокальних судом протягом 28 днів підтримувальної терапії

Примітки: ВШ – відношення шансів (лакосамід проти плацебо); ЗП — загальна популяція; ПЕП БНК — протиепілептичні препарати, що блокують натрієві канали; ** p ≤ 0,01, *** p ≤ 0,001.

Адаптовано згідно з Farkas V., Steinborn B., Flamini J.R. et al., Efficacy and tolerability of adjunctive lacosamide in pediatric patients with focal seizures. *Neurology*. 2019 Sep 17. Vol. 93, № 12: e1212–e1226.

Частка пацієнтів без нападів упродовж усього періоду спостереження становила 15,1 % серед тих, хто приймав лакосамід, і тільки 9,7 % у групі приймання плацебо.

Зокрема, 116 (67,8 %) пацієнтів, які приймали лакосамід, і 100 (58,1 %) пацієнтів, які отримували плацебо, повідомили про побічні реакції протягом періоду лікування. Більшість побічних ефектів були легкої або помірної інтенсивності; і тільки 5 (2,9 %) пацієнтів, які приймали лакосамід, і 6 (3,5 %) тих, хто отримував плацебо, повідомили про тяжкі побічні реакції.

У цьому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні, як зазначають вчені, додавання лакосаміду значно підвищувало ефективність лікування у вигляді значущого зниження частоти вогнищевих нападів у дітей і підлітків (віком 4–17 років) із неконтрольованими фокальними нападами.

Також було доведено, що лакосамід зазвичай добре переносився при гнучкому титруванні й дозуванні на основі маси тіла. Ці дані, а також сприятливий, передбачуваний фармакокінетичний профіль лакосаміду, низький потенціал для клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій лікарських засобів і біоеквівалентність пероральних форм (таблетки або розчин для перорального приймання) доводять доцільність додавання лакосаміду до арсеналу ліцензованих препаратів для лікування фокальних нападів у педіатричних пацієнтів [28].

Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) схвалило лакосамід як засіб додаткової терапії при лікуванні первинних генералізованих тоніко-клонічних нападів у пацієнтів віком від 4 років. Це схвалення ґрунтувалося на даних подвійного сліпого контрольованого плацебо дослідження III фази, у якому брали участь пацієнти віком від 4 років з ідіопатичною генералізованою епілепсією, що мали генералізовані тоніко-клонічні (PGTC) напади.

Отримані результати засвідчили, що ризик розвитку другого нападу PGTC був на 45,2 % нижчим серед пацієнтів, які отримували лакосамід, порівняно з використанням плацебо (відношення ризиків 0,548; 95 % ДІ 0,381–0,788; p = 0,001).

До того ж більша частка пацієнтів у групі застосування лакосаміду не мали нападів PGTC упродовж 24-тижневого періоду лікування (31,3 % проти 17,2 % у групі застосування плацебо; скоригована різниця 14,1 %; 95 % ДІ 3,2–25,1; p = 0,011).

Крім того, FDA схвалило ін'єкційну форму лакосаміду для використання у педіатричних пацієнтів віком від 4 років [29, 30].

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) 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. 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. 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. 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.

26. 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.

27. Baulac M., Rosenow F., Toledo M. et al. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine inpatients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet Neurology*. 2017. Vol. 16, № 1. P. 43–54.

28. Farkas V., Steinborn B., Flamini J.R. et al., Efficacy and tolerability of adjunctive lacosamide in pediatric patients with focal seizures. *Neurology*. 2019 Sep 17. Vol. 93, № 12: e1212–e1226.

Продовження читайте в наступному номері.

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

UA-LACO-PUB-112021-004

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 ІІ або ІІІ 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 No 134
Реєстраційне посвідчення No 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