

# Эффективность и переносимость терапии лакосамидом при впервые выявленной фокальной эпилепсии у подростков и взрослых с учетом индекса эпилептиформной активности

Карлов В.А.<sup>1</sup>, Власов П.Н.<sup>1</sup>, Кожокару А.Б.<sup>2</sup>, Самойлов А.С.<sup>2</sup>, Орлова А.С.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва; <sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

<sup>1</sup>Россия, 127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1; <sup>2</sup>Россия, 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, 23;

<sup>3</sup>Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Лакосамид (ЛКМ) — один из наиболее перспективных противоэпилептических препаратов (ПЭП) при фокальной эпилепсии (ФЭ), однако в России имеются лишь единичные работы, посвященные его практическому применению.

**Цель исследования** — оценить эффективность терапии ЛКМ у подростков и взрослых с впервые выявленной ФЭ.

**Пациенты и методы.** В исследование включено 36 пациентов в возрасте от 16 до 78 лет. Всем пациентам проводился видео-ЭЭГ-мониторинг с оценкой количественного индекса эпилептиформной активности (ИЭА) при старте терапии, а также через 1, 3, 6 и 12 мес соответственно. Эффективность терапии определяли по стандартным показателям: медикаментозная ремиссия; респондеры  $\geq 50\%$ ; недостаточный эффект  $\leq 50\%$ ; учащение приступов; удержание на терапии. Нежелательные явления (НЯ) оценивали по шкале оценки побочных эффектов ПЭП (Side-effects of anti-epileptic drugs, SIDAED).

**Результаты и обсуждение.** Суммарный ИЭА значительно снизился уже через 3 мес после начала лечения с 2,92 [0; 6,7] до 1,95 [0; 3,07] ( $p < 0,05$ ). ЛКМ продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость при терапии ФЭ: к концу 12 мес наблюдения отмечалось значимое снижение ИЭА в 1,57 раза ( $p < 0,05$ ), показатель удержания на монотерапии ЛКМ был достигнут у 72,2% ( $n=26$ ) пациентов: у 55,6% ( $n=20$ ) — медикаментозная ремиссия, 16,7% ( $n=6$ ) — респондеры. НЯ зарегистрированы в 13,8% ( $n=5$ ) случаев.

**Заключение.** ЛКМ является эффективным ПЭП для инициального лечения ФЭ в монотерапии. Применение ЛКМ при ФЭ приводит к значимому снижению ИЭА в 1,57 раза ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** фокальная эпилепсия; лакосамид; индекс эпилептиформной активности; эффективность; переносимость.

**Контакты:** Павел Николаевич Власов; [vpn\\_neuro@mail.ru](mailto:vpn_neuro@mail.ru)

**Для ссылки:** Карлов ВА, Власов ПН, Кожокару АБ и др. Эффективность и переносимость терапии лакосамидом при впервые выявленной фокальной эпилепсии у подростков и взрослых с учетом индекса эпилептиформной активности. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):56–62. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-56-62

*The efficiency and tolerability of lacosamide therapy in adolescents and adults with new-onset focal epilepsy in terms of the epileptiform activity index*

Karlov V.A.<sup>1</sup>, Vlasov P.N.<sup>1</sup>, Kozhokaru A.B.<sup>2</sup>, Samoilov A.S.<sup>2</sup>, Orlova A.S.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>2</sup>A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow; <sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1</sup>20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia; <sup>2</sup>23, Marshal Novikov St., Moscow 123098, Russia; <sup>3</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Lacosamide (LCM) is one of the most promising antiepileptic drugs (AEDs) for focal epilepsy (FE); however, in Russia there are only a few works devoted to its practical application.

**Objective:** to evaluate the efficiency of LCM therapy in adolescents and adults with new-onset FE.

**Patients and methods.** The investigation enrolled 36 patients aged 16–78 years. All the patients underwent video-ECG monitoring with quantification of the epileptiform activity index (EAI) at baseline and 1, 3, 6 and 12 months of treatment. The treatment efficiency was evaluated using the standard measures: drug-induced remission, a response rate of  $\geq 50\%$ , an insufficient efficiency of  $\leq 50\%$ , higher seizure frequency, and therapy retention rates. Adverse events (AEs) were assessed using the SIDA-effects of AntiEpileptic Drugs (SIDAED) questionnaire.

**Results and discussion.** Just 3 months after starting treatment, the total EAI substantially decreased from 2.92 [0; 6.7] to 1.95 [0; 3.07] ( $p < 0.05$ ). LCM demonstrated a high efficacy and a good tolerance in the therapy of FE: by the end of 12-month follow-up, there was a considerable decrease in EAI by 1.57 times ( $p < 0.05$ ); the LCM monotherapy retention rate of 72.2% was achieved in 26 patients: 20 (55.6%) patients had drug-induced remission; six (16.7%) patients were responders. AEs were recorded in 5 (13.8%) cases.

**Conclusion.** LCM is an effective AED for the initial monotherapy of FE. The use of LCM in FE causes a considerable decrease in EAI by 1.57 times ( $p < 0.05$ ).

**Keywords:** focal epilepsy; lacosamide; epileptiform activity index; efficacy, tolerability.

**Contact:** Pavel Nikolaevich Vlasov; [vpn\\_neuro@mail.ru](mailto:vpn_neuro@mail.ru)

**For reference:** Karlov VA, Vlasov PN, Kozhokaru AB, et al. The efficiency and tolerability of lacosamide therapy in adolescents and adults with new-onset focal epilepsy in terms of the epileptiform activity index. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(3):56–62. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-56-62

Целью фармакотерапии эпилепсии является достижение клинической ремиссии или существенное снижение частоты эпилептических приступов на фоне приема противоэпилептических препаратов (ПЭП) при отсутствии нежелательных явлений (НЯ) или с минимальными НЯ [1].

Рациональная терапия в идеальном варианте осуществляется одним ПЭП [2, 3]. При отсутствии адекватного контроля над эпилептическими приступами предпринимается попытка продолжить монотерапию другими препаратами или ввести в схему лечения дополнительные ПЭП [4]. Несмотря на наличие в широкой аптечной сети многочисленных доступных ПЭП, только 37% больных эпилепсией получают современные ПЭП, а более чем у половины проводится лечение устаревшими ПЭП [5]. За последние годы также существенно не снизился показатель фармакорезистентности, составляющий в среднем 30%.

Проблема фармакорезистентных эпилепсий делает актуальным поиск и разработку новых ПЭП, поскольку неконтролируемые эпилептические приступы могут привести к серьезным психосоциальным последствиям с развитием депрессии, суицида, а также к значительному риску травматизации и/или смерти [6, 7]. У пациентов с хронической эпилепсией синдром внезапной смерти встречается в 2–3 раза чаще, чем в общей популяции [7, 8], причем остановка сердца может произойти во время обычной ежедневной активности, без временной связи с эпилептическим приступом [8].

Своевременная современная фармакотерапия, направленная на контроль эпилептических приступов, способствует существенному снижению данных рисков и, следовательно, улучшает качество жизни пациентов. При этом сохраняется необходимость разработки новых эффективных ПЭП с хорошим профилем переносимости [5].

Лакосамид (ЛКМ) – современный ПЭП третьего поколения. ЛКМ селективно усиливает медленную инактивацию потенциал-зависимых натриевых каналов, не влияя на быструю инактивацию, что приводит к снижению патологической гипервозбудимости нейронов, существенно не затрагивая физиологическую нейрональную функцию [9, 10]. В то же время, связываясь с белком-медиатором коллапсина-2 (collapsin response mediator protein 2, CRMP-2), который участвует в передаче нейротрофических сигналов, ЛКМ обеспечивает нейропротективный эффект, предотвращая формирование аномальных нейрональных связей в головном мозге [11]. Препарат рассматривается как один из наиболее перспективных у пациентов с фокальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без нее [9, 12, 13]. ЛКМ применяется в отечественной клинической практике с 2010 г., однако его практическому применению в России посвящены единичные публикации [5, 12, 14–17]. Имеются экспериментальные данные, подтверждающие воздействие ЛКМ на показатели электроэнцефалографии (ЭЭГ) [18].

**Цель** исследования – оценить эффективность ЛКМ у пациентов с впервые выявленной фокальной эпилепсией (ФЭ).

**Пациенты и методы.** В исследование включено 36 пациентов: 22 (61,1%) мужчины и 14 (38,9%) женщин с ФЭ в возрасте от 16 до 78 лет ( $43,7 \pm 16,2$  года).

**Критерии включения** в исследование: 1) впервые выявленная ФЭ; 2) информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии не включения:** 1) неподтвержденный диагноз эпилепсии и неэпилептические приступы; 2) отсутствие эпилептических приступов – медикаментозная/спонтанная ремиссия; 3) идиопатические (генетические) возраст-зависимые ФЭ; 4) тяжелая соматическая патология, декомпенсация хронических заболеваний; 5) онкологические, в том числе нейроонкологические, заболевания; 6) беременность и лактация; 7) отказ от участия в исследовании.

Основными эпилептическими синдромами были: височная (n=18; 50,0%), лобная (n=14; 38,0%), затылочная (n=2; 6%) и теменная (n=2; 6%) эпилепсии. Структурная ФЭ выявлена у 75% (n=27) пациентов, ФЭ неизвестной этиологии – у 25% (n=9). Основными структурными находками являлись: глиозные изменения коры головного мозга, выявленные у 16 (44,4%) пациентов, в том числе у 11 (30,5%) вследствие закрытой черепно-мозговой травмы и у 5 (13,9%) вследствие инсульта; склероз гиппокампа у 6 (16,7%); фокальная корковая дисплазия лобных отделов полушарий у 2 (5,6%) и каверномы у 3 (8,3%).

Практически у половины пациентов – у 17 (47,2%) – исходные приступы были частыми ( $\leq 3$  в месяц), у 13 (36,1%) – редкими (1 раз в 2–3 мес), у 5 (13,9%) – очень частыми ( $\geq 4$  в месяц) и у 1 (2,8%) – единичными (1 раз в полгода).

У большинства пациентов наблюдались одиночные приступы (n=23; 63,9%), реже встречались повторяющиеся (двукратные; n=9; 25,0%) и серийные (n=4; 11,1%) приступы.

Пациенты были разделены на две равные подгруппы в зависимости от суточной дозы ЛКМ:  $< 400$  мг/сут (n=18; 50,0%);  $\geq 400$  мг/сут (n=18; 50,0%).

Диагноз устанавливали на основании современного определения заболевания, критериев эпилептического синдрома и типа приступов в соответствии с рекомендациями Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE, 2014) [19].

Всем пациентам проведено клинико-неврологическое обследование. Исходно и при необходимости повторно выполняли клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи. При каждом посещении оценивали данные видео-ЭЭГ-мониторинга. Анализировали клинические и субклинические ЭЭГ-паттерны фокальных эпилептических приступов, фокальной и диффузной эпилептиформной активности во время бодрствования до сна и после сна, во время сна и фрагментарных пробуждений с оценкой количественного индекса эпилептиформной активности (ИЭА), который рассчитывали по формуле:

$$\text{ИАЭ} = \frac{\text{Количество разрядов}}{\text{Единица времени (продолжительность исследования)}} \cdot 100.$$

Также оценивали суммарный ИЭА, представляющий собой сумму ИЭА, полученных в периоды бодрствования до и после сна, во время сна и фрагментарных пробуждений.

Длительность исследования составила 12 мес, в течение которых было запланировано 5 контрольных посещений врача: 1-й визит – установление диагноза и согласие пациента начать противоэpileптическую терапию; 2-й визит – через 1 мес после приема стартовой дозы и до достижения насыщающей дозы ПЭП; 3-й визит – через 2 мес после начала терапии ПЭП; 4-й визит – через 6 мес после начала терапии; 5-й визит – через 12 мес после начала терапии. При необходимости смены терапии из-за недостаточной эффективности или возникновения НЯ предусматривалось внеочередное посещение врача.

Эффективность терапии ЛКМ оценивалась по таким показателям, как: медикаментозная ремиссия; респондеры – снижение частоты приступов  $\geq 50\%$ ; недостаточный эффект – снижение частоты приступов  $\leq 50\%$ ; удержание на терапии – комплексный показатель эффективности/переносимости; появление новых типов приступов и/или учащение приступов – фармакодинамическая аггравация.

При необходимости коррекции схемы терапии ЛКМ на фоне отсутствия контроля над приступами и признаков непереносимости дозу препарата повышали. В случае отсутствия контроля над приступами, когда пациент получал максимальную переносимую дозу, ее снижали и добавляли второй ПЭП с дальнейшей оценкой эффективности данной комбинации и последующей возможной отменой ЛКМ. При возникновении неприемлемых дозозависимых НЯ на начальных этапах подбора дозы проводилась быстрая замена ЛКМ [3].

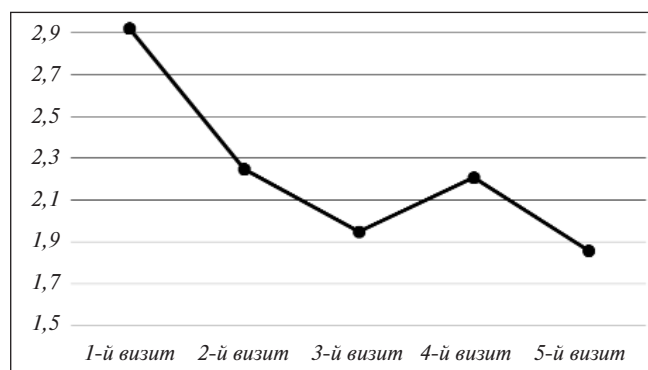
НЯ подразделяли на переносимые, которые корригировали варьированием дозы ЛКМ либо назначением дополнительных лекарственных средств, и серьезные, т. е. непереносимые, потребовавшие замены ЛКМ. НЯ анализировали с помощью шкалы оценки побочных эффектов ПЭП (Side-effects of anti-epileptic drugs, SIDAED), которая включает 10 категорий/46 пунктов. По этой шкале  $\leq 20$  баллов – переносимые НЯ,  $> 20$  баллов – непереносимые НЯ, требующие смены ПЭП [20].

Для статистической обработки результатов применяли программу Statistica 6.0. Нормальность распределения данных определяли по критерию Колмогорова–Смирнова. Данные представляли как  $M \pm SD$  ( $M$  – средняя,  $SD$  – стандартное отклонение) при нормальном распределении и как медиану ( $Me$  [25-й и 75-й перцентили]) при ненормальном распределении. Для сравнения двух групп использовался критерий Манна–Уитни, при этом различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . С целью определения взаимосвязи суммарного ИЭА с клинической характеристикой заболевания был проведен корреляционный анализ по методам Пирсона и Спирмена ( $\leq 0,2$  – очень слабая,  $0,2–0,5$  – слабая,  $0,5–0,7$  – средняя,  $0,7–0,9$  – высокая и  $> 0,9$  – очень высокая корреляция).

## Результаты

### ИЭА

Суммарный ИЭА до начала лечения составил 2,92 [0; 6,7]. Через 1 мес после начала приема и титрования ПЭП до насыщающей дозы (2-й визит) наблюдалось его снижение до 2,25 [0; 4,73] ( $p > 0,05$ ), через 3 мес (3-й визит) – до 1,95 [0; 3,07], что оказалось достоверно ниже по сравнению с исходным показателем ( $p < 0,05$ ), через 6 и 12 мес (4-й и 5-й визиты) – до 2,21 [0; 4,41] и 1,86 [0; 3,37] (см. рисунок). В целом за время наблюдения ИЭА снизился в 1,57 раза ( $p < 0,05$ ).



Динамика суммарного ИЭА у обследованных

При проведении корреляционного анализа выявлена связь средней силы между суммарным ИЭА и кратностью приступов ( $r = 0,559$ ;  $p < 0,001$ ), что позволяет рассматривать суммарный ИЭА в качестве дополнительного объективного показателя эффективности терапии.

### Коррекция схемы терапии

На момент 2-го визита терапия была скорректирована у 9 (25,1%) пациентов следующим образом:

- увеличение дозы ЛКМ в связи с недостаточной эффективностью потребовалось 2 (5,6%) пациентам: одному, получающему ЛКМ в дозе  $< 400$  мг/сут, и второму, у которого доза составляла  $\geq 400$  мг/сут;

- замена ЛКМ вследствие возникновения непереносимых НЯ была проведена у 4 (11,1%) пациентов, 3 из которых получали препарат в дозе  $< 400$  мг/сут и 1 – в дозе  $\geq 400$  мг/сут. В качестве новой монотерапии им были назначены леветирацетам ( $n = 2$ ), топирамат ( $n = 1$ ) и вальпроевая кислота ( $n = 1$ );

- добавление второго ПЭП (леветирацетам) в связи с неэффективностью проводимой терапии (сохранение приступов и наличие субклинических паттернов фокальных эпилептических приступов при ЭЭГ) потребовалось 3 (8,4%) пациентам, 1 (2,8%) из которых получал ЛКМ в дозе  $< 400$  мг/сут и 2 (5,6%) – в дозе  $\geq 400$  мг/сут.

Во время 3-го визита только у 1 (2,8%) пациента, получавшего ЛКМ в дозе 400 мг/сут, была проведена замена ЛКМ на леветирацетам в связи с непереносимыми НЯ. Еще в 1 (2,8%) случае был добавлен 2-й препарат (леветирацетам) в связи с неэффективностью ЛКМ в дозе  $> 400$  мг/сут.

На момент 4-го визита у 1 (2,8%) пациента к терапии был добавлен леветирацетам в связи с недостаточной эффективностью ЛКМ в дозе  $> 400$  мг/сут.

Во время 5-го визита смена терапии пациентам не потребовалась. Указанные изменения в схеме терапии по визитам представлены в табл. 1.

## Субклинические паттерны фокальных эпилептических приступов

Для изучения динамики эпилептиформной активности проводился длительный видео-ЭЭГ-мониторинг. За 12 мес наблюдения только на момент 2-го и 3-го визитов при анализе проведенного повторного видео-ЭЭГ-мониторинга у 16,7% (n=6) пациентов были выявлены субклинические ЭЭГ-паттерны фокальных эпилептических приступов, что потребовало коррекции терапии.

У 13,9% (n=5) пациентов, страдающих структурной височной эпилепсией, в большинстве случаев субклинические ЭЭГ-паттерны эпилептических приступов определялись в виде локальных ритмических сгруппированных колебаний альфа-тета-диапазона, как правило, в височных отделах правого или левого полушария, независимо синусоидального или заостренного характера, с последующим увеличением амплитуды и трансформацией в островолновую или пик-волновую активность и распространением на соседние отделы ипсилатерального полушария. По мере завершения субклинических ЭЭГ-паттернов приступов отмечалось восстановление исходной картины 1-й или 2-й стадии медленноволнового

сна. Реже (в 2 случаях) после завершения паттерна регистрировались латерализованные дельта-волны также с последующим восстановлением ритмики 2-й стадии сна.

У 1 (2,8%) пациента, страдающего структурной лобной эпилепсией, во 2-й стадии сна зафиксировано появление ритмичной регионарной активности тета-диапазона в правой лобной области с последующим увеличением амплитуды и трансформацией в диффузную тета-дельта-активность с амплитудным преобладанием в лобных отделах полушарий. После окончания регистрации эпилептиформной активности наблюдалась картина 2-й стадии медленноволнового сна.

По морфологии все указанные графоэлементы претерпевали электрографическую эволюцию паттерна фокального эпилептического приступа без каких-либо клини-

Таблица 1. *Коррекция схемы терапии у обследованных, n (%)*

Терапевтическая тактика	Визит			
	2-й	3-й	4-й	5-й
ЛКМ (монотерапия)	29 (80,5)	27 (75,0)	26 (72,2)	26 (72,2)
Увеличение дозы основного препарата	2 (5,6)	—	—	—
Смена препарата (монотерапия)	4 (11,1)	1 (2,8)	—	—
Снижение дозы основного препарата и/или добавление второго препарата	3 (8,4)	1 (2,8)	1 (2,8)	—

Таблица 2. *Изменение частоты приступов в группах наблюдения, n (%)*

Параметр	Доза, мг/сут	2-й визит (n=36)	3-й визит (n=28)	4-й визит (n=26)	5-й визит (n=26)	Всего (n=36)	Итого (n=36)
Отсутствие приступов (медикаментозная ремиссия)	<400	12 (33,3)	12 (42,8)	12 (46,2)	12 (46,2)	20 (55,5)	26 (72,2)
	≥400	9 (25,0)	8 (28,6)	8 (30,8)	8 (30,8)		
Снижение частоты приступов на ≥50% (респондеры)	<400	2 (5,6)	1 (3,6)	1 (3,8)	1 (3,8)	6 (16,7)	
	≥400	5 (13,9)	5 (17,8)	5 (19,2)	5 (19,2)		
Снижение частоты приступов на ≤50% (недостаточный эффект)	<400	1 (2,8)	—	—	—	5 (13,9)	5 (13,9)
	≥400	3 (8,3)	1 (3,6)	—	—		
НЯ + аггравация (увеличение частоты приступов и/или их утяжеление либо появление нового типа припадков)	<400	1 (2,8)	—	—	—	5 (13,9)	5 (13,9)
	≤400	3 (8,3)	1 (3,6)	—	—		

Таблица 3. *Динамика частоты приступов в течение 12 мес, n (%)*

Терапия	Ремиссия приступов	Снижение частоты приступов на ≥50% (респондеры)	Снижение частоты приступов до ≤50% (недостаточный эффект)	Всего (n=36)
Монотерапия				
ЛКМ	20 (55,5)	6 (16,7)	—	26 (72,2)
Леветирацетам	2 (5,5)	—	—	2 (5,5)
Вальпроевая кислота	2 (5,5)	—	—	2 (5,5)
Топирамат	1 (2,9)	—	—	1 (2,9)
Дуотерапия				
ЛКМ + леветирацетам	1 (2,9)	2 (5,5)	2 (5,5)	5 (13,9)
Итого	26 (72,2)	8 (22,3)	2 (5,5)	36 (100)

ческих проявлений и, как правило, с восстановлением картины медленноволнового сна.

Во время 2-го визита (через 1 мес после начала терапии ЛКМ) у 5 (13,9%) пациентов выявлялись субклинические ЭЭГ-паттерны эпилептических приступов, при этом у 4 (11,1%) из них, страдающих структурной височной эпилепсией, они выявлены во время сна и у 1 (2,8%) пациента со структурной лобной эпилепсией – в период бодрствования и сна, длительностью 36,2±27,4 с (от 3 до 75 с). Количество субклинических паттернов составило 1 у 3 пациентов, 2 – у 1 и 3 – у 1.

Через 3 мес терапии (3-й визит) только у 1 (2,8%) пациента со структурной височной эпилепсией был отмечен 1 субклинический ЭЭГ-паттерн фокального эпилептического приступа, выявленный во время сна, суммарной продолжительностью 41 с.

#### *Эффективность терапии*

Динамика частоты приступов в соответствии с дозой и принимаемым ПЭП на протяжении 12 мес оказалась следующей. Уже на момент 2-го визита у 58,3% (n=21) пациентов отмечено отсутствие приступов (медикаментозная ремиссия), у 19,5% (n=7) – снижение частоты приступов на ≥50% (респондеры), у 11,1% (n=4) – снижение частоты приступов на <50% (недостаточный эффект) и у 11,1% (n=4) развились непереносимые НЯ (n=3) и наблюдалось появление нового типа приступов (n=1) – генерализованных миоклонических, не имевших места до старта терапии ЛКМ (пациентка наблюдалась со структурной лобной эпилепсией и фокальными версивными с нарушением сознания припадками). Пациенты с недостаточным эффектом и НЯ/агравацией исключались из дальнейшего анализа.

Ко времени 3-го визита приступы отсутствовали более чем у половины пациентов – у 71,4% (n=20); у 21,4% (n=6) больных их частота снизилась на ≥50%, у 3,6% (n=1) – на <50%, еще у 3,6% (n=1) развились непереносимые НЯ.

И к 4-му и 5-му визитам у 55,5% (у 20 из 36) пациентов была достигнута медикаментозная ремиссия, 16,7% (у 6 из 36) оказались респондерами, у 13,9% (у 5 из 36) эффективность терапии была недостаточной и у 13,9% (у 5 из 36) развились НЯ и агравация приступов (табл. 2).

Как следует из табл. 3, монотерапию ЛКМ через 12 мес продолжали 26 (72,2%) пациентов, монотерапию другими препаратами получали 5 (13,9%), дуотерапию на основе ЛКМ – также 5 (13,9%).

Таким образом, через 12 мес применения ЛКМ показатель удержания на монотерапии был достигнут в 72,2% случаев (n=26), при этом половине больных (13 из 36) препарат был назначен в дозе <400 мг/сут, а второй половине (13 из 36) – в дозе ≥400 мг/сут.

#### *НЯ при приеме ЛКМ*

При оценке НЯ по шкале SIDAED за время наблюдения непереносимые НЯ отмечались у 5 (13,8%) пациентов: на момент 2-го визита – у 4 (11,1%), при этом у 1 пациента доза была ≥400 мг/сут, а у 3 – <400 мг/сут; на момент 3-го визита – у 1 (2,7%) пациента, получавшего ЛКМ в дозе <400 мг/сут. Вследствие возникновения НЯ ЛКМ заменен на другой препарат.

К НЯ относили общие симптомы со стороны ЦНС, поведенческие нарушения (повышенная раздражитель-

ность), снижение настроения, нарушение когнитивных функций, двигательные расстройства/нарушения координации, изменения со стороны зрения (преходящее выпадение полей зрения), головную боль, дерматологические жалобы (аллергическая реакция в виде крапивницы), жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (диспептические явления), нарушение либидо и менструации. Эти НЯ отмечались у всех 5 больных эпилепсией, лишь нарушение либидо и/или менструации были зарегистрированы во время 2-го визита у 2 пациенток.

**Обсуждение.** ЛКМ является первым в своей подгруппе ПЭП с качественно новым механизмом действия: селективно усиливает медленную инактивацию потенциал-зависимых натриевых каналов. Препарат применяется в моно- и комбинированной терапии ФЭ [3, 13, 21]. Дополнительным положительным моментом при использовании ЛКМ в клинической практике является наличие внутривенной формы, позволяющее существенно расширить показания к его применению и осуществить быструю титрацию [22, 23].

Результаты применения ЛКМ при ФЭ в Российской Федерации опубликованы в ряде исследований, число которых до настоящего времени крайне ограничено [16, 17].

Результаты последних исследований указывают на высокую противоэпилептическую эффективность ЛКМ и его хорошую переносимость при сравнении с терапией карбамазепином, проведенном по протоколу двойного слепого метода у пациентов с эпилепсией цереброваскулярной этиологии [24]. Исходно ЛКМ получали 27, а карбамазепин длительного высвобождения – 34 пациента, которые в дальнейшем также были переведены на монотерапию ЛКМ. В группе ЛКМ большое число пациентов завершили 6-месячный (81,5%) и 12-месячный (66,7%) периоды участия в исследовании без эпилептических приступов. Среди НЯ чаще всего (≥10%) встречались головная боль, головокружение и утомляемость, реже – сонливость и когнитивные нарушения. Авторы пришли к заключению, что ЛКМ обладает высокой эффективностью и хорошей переносимостью, в частности у пациентов с эпилепсией цереброваскулярной этиологии [24].

В настоящем исследовании показатель удержания на монотерапии ЛКМ на протяжении 12 мес составил 72,2% (n=26); медикаментозная ремиссия достигнута в 55,5% (n=20) случаев; снижение частоты приступов на ≥50% – в 16,7% (n=6); смена препарата была осуществлена в 13,9% (n=5), дуотерапия на основе ЛКМ – также в 13,9% (n=5). Таким образом, полученные результаты, несмотря на малый размер репрезентативной выборки, подтверждают высокую эффективность ЛКМ при ФЭ.

Данные настоящего исследования согласуются с результатами, полученными ранее в работе V. Villanueva и соавт. [13], в которой показатель удержания на монотерапии ЛКМ равнялся 62,5%. В этом ретроспективном неинтервенционном исследовании проводился анализ терапии ЛКМ у пациентов 16 лет и старше. Авторы пришли к заключению, что ЛКМ эффективен и обладает хорошей переносимостью в качестве препарата первой линии или при переводе на монотерапию у взрослых и пожилых пациентов с ФЭ [13].

В настоящем исследовании у 1 (2,8%) пациентки со структурной лобной эпилепсией во время 2-го визита была отмечена фармакодинамическая агравация в виде по-

явления генерализованных миоклонических приступов. Подобная отрицательная динамика течения эпилепсии при правильно назначенной терапии может наблюдаться при назначении любого ПЭП, однако причины ее возникновения пока недостаточно изучены [3, 25].

Частота НЯ, оцененных по шкале SIDAED, за период наблюдения составила 13,8% (n=5). Среди НЯ встречались поведенческие нарушения (повышенная раздражительность), симптомы депрессии, головокружение, головная боль, что оказалось сопоставимо с результатами исследования V. Villanueva и соавт. [13] — 11,8% и F. Rosenow и соавт. [24] — 10%. Все НЯ регистрировались на начальных этапах подбора терапевтической дозы ЛКМ. Используемая в исследовании шкала SIDAED, по нашему мнению, более всеобъемлющая и отражает изменения со стороны различных систем организма по сравнению с широко применяемой с 1995 г. шкалой «Ливерпульский профиль побочных эффектов» и другими шкалами для оценки НЯ.

При анализе ИЭА в динамике были выявлены его снижение к 12-му месяцу в 1,57 раза (p<0,05) и прямая корреляция между суммарным ИЭА и кратностью приступов (r=0,559; p<0,001). Таким образом, ИЭА оказался дополнительным объективным показателем эффективности терапии ЛКМ при ФЭ.

При стандартном кратковременном ЭЭГ-исследовании (20 мин безартефактной записи) нечасто удается зарегистрировать эпилептические приступы и их субклинические ЭЭГ-паттерны. Надежным инструментом дифференциальной диагностики эпилептических/неэпилептических приступов и определения их четкой семиологической картины является длительный видео-ЭЭГ-мониторинг. В настоящем исследовании во время 2-го и 3-го визитов при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга у 6 (16,7%) пациентов были выявлены субклинические ЭЭГ-паттерны фокальных эпилептических приступов, что потребовало изменения схемы терапии. Это свидетельствует о том, что видео-ЭЭГ-мониторинг является более надежным методом динамической оценки эффективности противосудорожной терапии, в частности ЛКМ.

**Заключение.** Таким образом, ЛКМ — эффективный перспективный препарат для инициального лечения ФЭ в монотерапии. Показатель удержания на ЛКМ за 12 мес составил 72,2% (n=26): из них в 55,6% (n=20) была достигнута медикаментозная ремиссия, а в 16,7% (n=6) — снижение частоты приступов на ≥50% (респондеры). При оценке переносимости терапии суммарная частота НЯ за 12 мес наблюдения равнялась 13,8%. Применение ЛКМ при ФЭ приводит к значимому снижению ИЭА в 1,57 раза (p<0,05) и отражает результативность проводимой терапии.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- De Biase S, Gigli GL, Valente M, et al. Lacosamide for the treatment of epilepsy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014 Mar;10(3): 459-68. doi: 10.1517/17425255.2014.883378. Epub 2014 Jan 30.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al.; ILAE Subcommittee on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2013 Mar;54(3):551-63. doi: 10.1111/epi.12074. Epub 2013 Jan 25.
- Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Руководство для врачей. 2-е издание. Москва: БИНОМ; 2019. 896 с. [Karlova VA. *Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhen-shchin i muzhchin. Rukovodstvo dlya vrachei. 2-e izdanie* [Epilepsy in children and adults, women and men. Doctor's guide. 2nd edition]. Moscow: BINOM; 2019. 896 p.]
- Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs — Rational polytherapy? *Seizure.* 2011 Jun; 20(5):369-75. doi: 10.1016/j.seizure.2011.01.004. Epub 2011 Feb 8.
- Авакян ГН. Вопросы современной эпилептологии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015;7(4):16-21. [Avakyan GN. Questions of modern epileptology. *Epilepsiya i parokszimal'nye sostoyaniya.* 2015;7(4):16-21. (In Russ.)].
- Beghi E. Addressing the burden of epilepsy: Many unmet needs. *Pharmacol Res.* 2016 May; 107:79-84. doi: 10.1016/j.phrs.2016.03.003. Epub 2016 Mar 4.
- Noe K. Counseling and Management of the Risks of Living With Epilepsy. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2019 Apr;25(2):477-91. doi: 10.1212/CON.0000000000000708.
- Verrier RL, Pang TD, Nearing BD, Schachter SC. The Epileptic Heart: Concept and clinical evidence. *Epilepsy Behav.* 2020 Apr;105:106946. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.106946. Epub 2020 Feb 25.
- Пылаева ОА, Мухин КЮ, Миронов МБ. Эффективность и переносимость препарата лакосамид (Вимпат) в лечении эпилепсии у взрослых (Обзор литературы). Русский журнал детской неврологии. 2014;9(4):59-68. [Pylaeva OA, Mukhin KYu, Mironov MB. Efficacy and tolerability of lacosamide (Vimpat) in the treatment of epilepsy in adults (literature review). *Russkii zhurnal detskoi nevrologii.* 2014; 9(4):59-68. (In Russ.)].
- Rogawski MA, Tofighty A, White HS, et al. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Res.* 2015 Feb;110:189-205. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.11.021. Epub 2014 Dec 3.
- Wilson SM, Khanna R. Specific binding of lacosamide to collapsin response mediator protein 2 (CRMP2) and direct impairment of its canonical function: implications for the therapeutic potential of lacosamide. *Mol Neurobiol.* 2015 Apr;51(2):599-609. doi: 10.1007/s12035-014-8775-9. Epub 2014 Jun 20.
- Лебедева АВ, Бурд СГ, Беляев ОВ и др. Российский опыт применения лакосамид (вимпат) при лечении пациентов с неконтролируемой фокальной эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(9-2):74-81. [Lebedeva AV, Burd SG, Belyaev OV, et al. Russian experience of use of lacosamide (Vimpat) in the treatment of patients with uncontrolled focal epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2016;116(9-2): 74-81. (In Russ.)].
- Villanueva V, Giraldez BG, Toledo M, et al. Lacosamide monotherapy in clinical practice: A retrospective chart review. *Acta Neurol Scand.* 2018 Sep;138(3):186-194. doi: 10.1111/ane.12920. Epub 2018 Mar 14.
- Мухин КЮ, Тысячина МД, Глухова ЛЮ, Фрейдкова НВ. Клинический случай применения лакосамид (Вимпат) в лечении резистентной формы симптоматической фокальной эпилепсии. Русский журнал детской неврологии. 2011;6(2):38-42. [Mukhin KYu, Tysyachina MD, Glukhova LYu, Freidkova NV. A clinical case of use of lacosamide (Vimpat) in the treatment of a resistant form of symptomatic focal epilepsy. *Russkii zhurnal detskoi nevrologii.* 2011;6(2): 38-42. (In Russ.)].
- Миронов МБ, Мухин КЮ, Пылаева ОА. Эффективность вимпата (лакосамид) у пациентки с резистентной формой криптогенной фокальной эпилепсии с фокальными аутомоторными и вторично-генерализованными судорожными приступами (описание случая). Русский журнал детской неврологии. 2012;7(2):3-12. [Mironov MB, Mukhin KYu, Pylaeva OA. Efficacy of vimpat (lacosamide) in a patient with a resistant form of cryptogenic focal epilepsy with focal auto-motor and secondary generalized seizures (case description). *Russkii zhurnal detskoi nevrologii.* 2012;7(2):3-12. (In Russ.)].

16. Рудакова ИГ, Власов ПН, Липатова ЛВ, Воронкова КВ. Лacosамид (вимпат). Перспективы клинического применения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(9):147-52. [Rudakova IG, Vlasov PN, Lipatova LV, Voronkova KV. Lacosamide (vimpat). Prospects for clinical application. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(9):147-52. (In Russ.)].
17. Яковлева ЮА, Янаева АН, Спикина АА, Рукавицына ЕЛ. Применение лacosамиды у пациентов с фокальной эпилепсией и коморбидными психическими расстройствами. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(10-2):98-104. [Yakovleva YuA, Yanaeva AN, Spikina AA, Rukavitsyna EL. Use of lacosamide in patients with focal epilepsy and comorbid psychiatric disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(10-2):98-104. (In Russ.)].
18. Литвинова СА, Авакян ГГ, Неробкова ЛН и др. Влияние лacosамиды на эпилептиформную активность и динамику структурно-функциональных связей эпилептической системы крыс с хронической фокальной эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019;11(1):37-45. [Litvinova SA, Avakyan GG, Nerobkova LN, et al. Influence of lacosamide on epileptiform activity and dynamics of structural and functional connections of the epileptic system of rats with chronic focal epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2019;11(1):37-45. (In Russ.)].
19. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550. Epub 2014 Apr 14.
20. Uijl SG, Uiterwaal CS, Aldenkamp A, et al. A cross-sectional study of subjective complaints in patients with epilepsy who seem to be well-controlled with anti-epileptic drugs. *Seizure*. 2006 Jun;15(4):242-8. doi: 10.1016/j.seizure.2006.02.009. Epub 2006 Mar 23.
21. Резолюция заседания экспертов рабочей группы Российской противоэпилептической лиги (5 марта 2019 г., Москва). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019;11(1):97-100. [Resolution of the meeting of experts of the working group of the Russian Antiepileptic League (March 5, 2019, Moscow). *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2019;11(1):97-100. (In Russ.)].
22. Власов ПН, Камелькова ЕГ, Дрожжина ГР. Эффективность и переносимость лacosамиды для внутривенного введения при urgentных неврологических ситуациях. Неврология нейропсихиатрия психосоматика. 2012;4(1S):60-3. [Vlasov PN, Kamel'kova EG, Drozhzhina GR. Efficacy and tolerance of intravenous lacosamide in urgent neurological situations. *Neurologiya neiropsikhiatriya psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(1S):60-3. (In Russ.)]. doi:10.14412/2074-2711-2012-2501
23. Davidson KE, Newell J, Alsherbini K, et al. Safety and Efficiency of Intravenous Push Lacosamide Administration. *Neurocrit Care*. 2018 Dec;29(3):491-495. doi: 10.1007/s12028-018-0560-6.
24. Rosenow F, Brandt C, Bozorg A, et al. Lacosamide in patients with epilepsy of cerebrovascular etiology. *Acta Neurol Scand*. 2020 Jun;141(6):473-482. doi: 10.1111/ane.13230. Epub 2020 Mar 13.
25. Бочанова ЕН, Шнайдер НА, Дмитренко ДВ и др. Сравнительная оценка частоты аггравации эпилептических припадков на фоне приема противоэпилептических препаратов различных поколений. Фарматека. 2017;(9):56-60. [Bochanova EN, Shnaider NA, Dmitrenko DV, et al. Comparative assessment of the frequency of aggravation of epileptic seizures against the background of taking antiepileptic drugs of different generations. *Farmateka*. 2017;(9):56-60. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.04.2020/18.05.2020/28.05.2020

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «ЮСБ Фарма». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by UCB Pharma S.A. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Карлов В.А. <https://orcid.org/0000-0001-5344-6178>

Власов П.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>

Кожокару А.Б. <http://orcid.org/0000-0001-9306-1686>

Самойлов А.С. <https://orcid.org/0000-0002-9241-7238>

Орлова А.С. <http://orcid.org/0000-0001-9725-7491>