

П.Н. Власов, Е.Г. Камелькова, Г.Р. Дрожжина

Кафедра нервных болезней лечебного факультета МГМСУ, Москва

## Эффективность и переносимость лакосамида для внутривенного введения при urgentных неврологических ситуациях

*Анализируется эффективность внутривенной формы лакосамида (ЛКСМ) в комбинированной терапии парциальной эпилепсии. Данные литературы и 2 собственных наблюдений свидетельствуют о перспективности внутривенного применения ЛКСМ в ситуациях, когда пероральное его использование невозможно, в том числе в терапии статуса/серии парциальных припадков.*

**Ключевые слова:** эпилептический статус, парциальные эпилептические припадки у взрослых, лакосамид, эффективность, переносимость.

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

*Efficacy and tolerance of intravenous lacosamide in urgent neurological situations*

*P.N. Vlasov, E.G. Kamelkova, F.R. Drozhzhina*

*Department of Nervous Diseases, Therapeutic Faculty, Moscow State University of Medicine and Dentistry*

*The authors analyze the efficacy of intravenous lacosamide (LCSM) in combined therapy for partial epilepsy. The data available in the literature and their 2 observations suggest that intravenous LCSM is promising when its oral use is impossible, including in therapy for status epilepticus/series of partial seizures.*

**Key words:** status epilepticus, partial epileptic seizures in adults, lacosamide, efficacy, tolerance.

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

Существенное расширение спектра противоэпилептических препаратов (ПЭП) в последние 15–20 лет открывает новые возможности в терапии эпилепсии. Вместе с тем Россия остается в числе аутсайдеров по использованию инъекционных форм ПЭП. До недавнего времени urgentные ситуации, проявляющиеся эпилептическими припадками (серия эпилептических припадков, эпилептический статус), на первом этапе купировались внутривенным введением раствора диазепама (реланиум, седуксен). При неэффективности диазепама, который к тому же обладает побочными свойствами, врач вынужден был прибегать к средствам для внутривенного наркоза. Таким образом, этап использования непосредственно ПЭП пропускся. С появлением внутривенных форм вальпроатов (депакин) и конвулекс) результаты терапии эпилептического статуса существенно улучшились [1]. Расширение спектра препаратов для внутривенного введения является чрезвычайно актуальным. Уже с 2011 г. в России доступна внутривенная форма лакосамида — ЛКСМ (вимпат), а в первом квартале 2012 г. должна появиться внутривенная форма леветирацетама (кепра).

Приводим основные характеристики ЛКСМ и собственный начальный опыт его применения.

**Структура и механизм действия.** ЛКСМ — правовращающий (R) энантиомер модифицированной аминокислоты (2-ацетамидо-N-бензил-3-метоксипропионамид) с противоэпилептическими и антиноцицептивными свойствами. Препарат обладает принципиально новым механизмом действия: в отличие от классических модуляторов на-

триевых каналов (фенитоин, карбамазепин, ламотриджин, окскарбазепин) он увеличивает медленную инактивацию  $Na^+$ -каналов и тем самым селективно стабилизирует патологическую гипервозбудимость нейронных мембран и подавляет эпилептические разряды, не затрагивая нормальную передачу возбуждения в мозге [2]. Выявлено также влияние ЛКСМ на протеин CRMP 2 (collapsin-response mediator protein 2). Окончательно не установлено, оказывает ли белок CRMP 2 возбуждающее или тормозное действие, однако ЛКСМ уменьшает влияние нейротрофического фактора на рост аксонов [3].

**Показания/противопоказания.** Препарат является средством дополнительной терапии при фокальной эпилепсии с парциальными и вторично-генерализованными приступами у пациентов старше 16 лет. Противопоказания — атриовентрикулярная блокада II или III степени и индивидуальная гиперчувствительность к действующему веществу или компонентам лекарственной формы.

**Дозирование.** ЛКСМ можно использовать как перорально, так и внутривенно. Начальная доза составляет 100 мг/сут при двукратном приеме (50–50 мг), еженедельно ее увеличивают на 100 мг до рекомендуемой дозы 400 мг/сут. Доказана биоэквивалентность препарата при пероральном и внутривенном введении. Раствор для вливаний вводится в течение 15–60 мин 2 раза в сутки. Переход от перорального приема к внутривенному введению или наоборот можно осуществлять одномоментно, без титрования.

**Фармакокинетика.** ЛКСМ для перорального применения быстро и полностью всасывается из желудочно-ки-

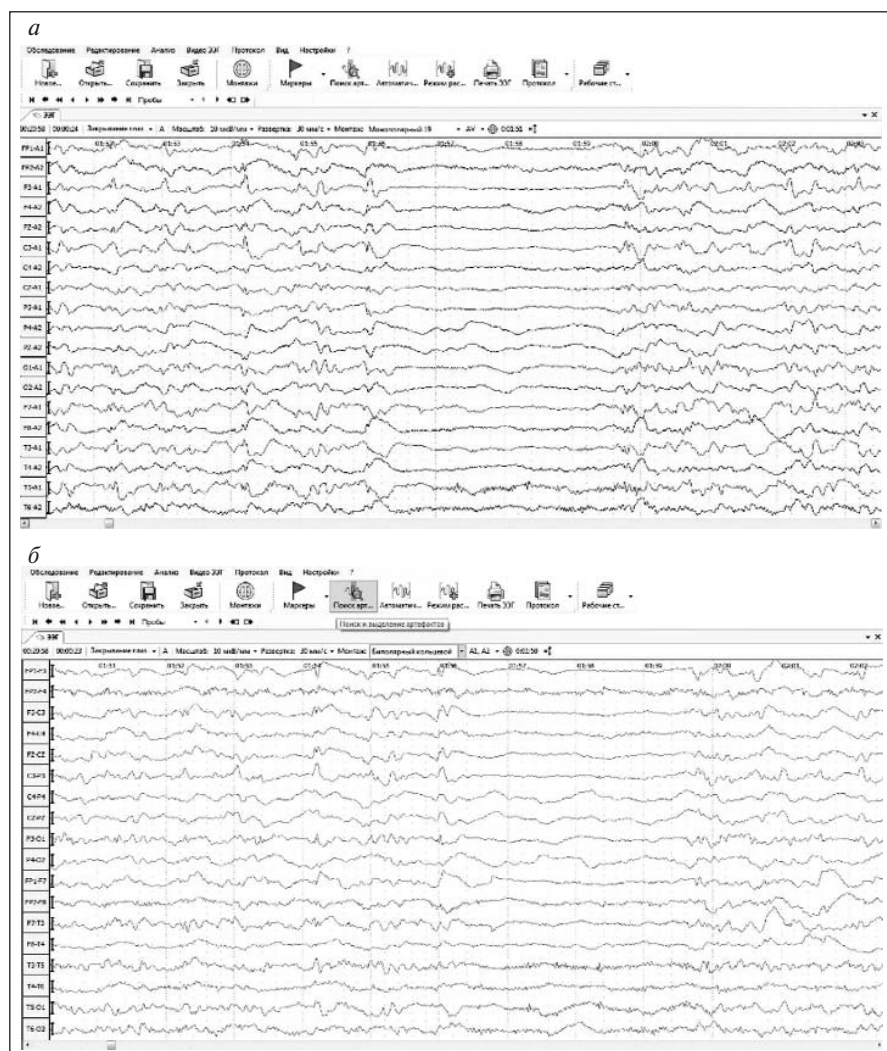
шечного тракта (ЖКТ); концентрация препарата в плазме прямо пропорциональна принятой дозе; прием пищи не влияет на степень и скорость всасывания ЛКСМ; пик концентрации в плазме достигается через 1–4 ч после перорального приема; время полувыведения — около 13 ч и не зависит от дозы или длительности лечения; стабильная концентрация достигается через 3 сут; препарат слабо связывается с белками плазмы и обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия; до 95% ЛКСМ выводится с мочой (40% — в неизменном виде), минимальный процент подвергается биотрансформации [4].

**ЛКСМ в виде раствора для инфузий.** Эту форму можно рассматривать в качестве альтернативы в тех случаях, когда пероральный прием препарата невозможен, например при хирургических вмешательствах, затруднениях при глотании, острых расстройствах со стороны ЖКТ [5, 6]. Начальная доза при внутривенном введении — 100 мг/сут, поделенная на два вливания. Препарат выпускается в виде раствора, содержащего 10 мг ЛКСМ в 1 мл, во флаконе емкостью 20 мл. Соответственно, при титровании дозы внутривенно вводят по 5 мл (50 мг) препарата 2 раза в сутки. В экстренных ситуациях, когда пероральное введение ЛКСМ и его длительное титрование невозможны, могут быть использованы нагрузочные дозы 200–400 мг, минимальная длительность введения — 15 мин [7]. При этом переносимость нагрузочных доз 200 и 300 мг была отличной. При использовании дозы 400 мг более часто наблюдались головокружение (44% случаев), сонливость (26%), тошнота (19%) и диплопия (1%). При нагрузочной дозе 300 мг соответствующие побочные явления со стороны ЦНС отмечены в 19; 17; 4 и 0% случаев, а дозы 200 мг — в 4; 0 и 4%.

#### Приводим клинические наблюдения.

**Больной М., 60 лет.** Диагноз: ЦВБ, ишемический инсульт в левом каротидном бассейне от 08.11.2011. Статус парциальных (версивных/окулоклонических) и вторично-генерализованных судорожных припадков (ВГСП). Гипертоническая болезнь III степени, высокий риск сосудистых осложнений. Атеросклероз сосудов головного мозга. Кома I. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз. Синусовая тахикардия. Эмфизема легких. Сахарный диабет?

Заболевание началось остро с ВГСП, по поводу которого сначала дома, а затем в машине скорой помощи и приемном отделении больницы проводилась терапия повторными внутривенными введениями диазепама в суммарной дозе 10 мл.

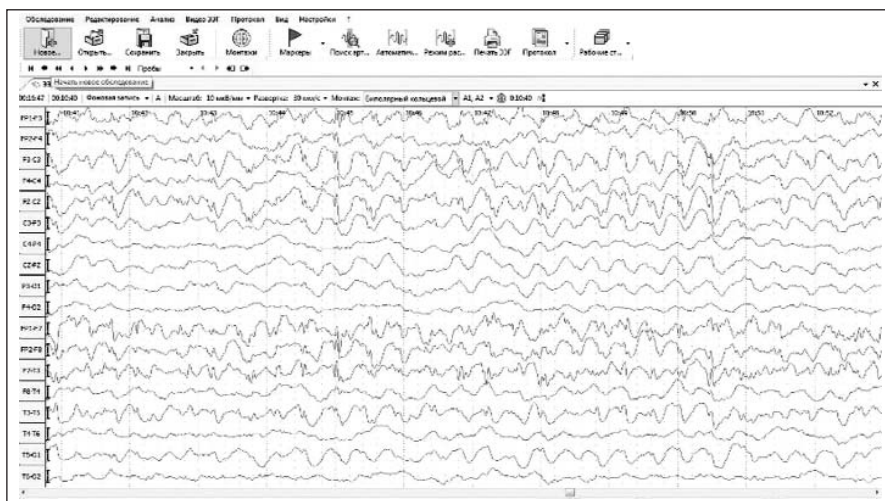


**Рис. 1.** Фоновая запись ЭЭГ у больного М.: а — монополярное и б — биполярное отведения. На фоне диффузной дезорганизации ритмов регистрируется четкая полушарно-латерализованная эпилептиформная островолновая активность (7–8 в секунду, до 120 мкВ) в лобно-височно-центральных отведениях слева с аналогами периода вспышка—подавление

В нейрореанимационном отделении статус на 4 ч купирован оксibuтиратом натрия в сочетании с диазепамом. Однако утром 09.11. на фоне симптоматической терапии (вальпроаты 1000 мг/сут через зонд) парциальные приступы возобновились. Учитывая четкий парциальный характер припадков (рис. 1) и отсутствие нарушений проводимости по миокарду, решено начать лечение вимпатом 50 мг внутривенно 2 раза в сутки. После первого введения дозы приступы не регистрировались 8 ч. Терапия проводилась на протяжении 48 ч (ЛКСМ по 50 мг 2 раза в сутки, или по 5 мл раствора 2 раза в сутки).

Статус купирован, однако фокальные приступы продолжали регистрироваться 1–2 в сутки. Комбинация вальпроатов 1000 мг/сут (перорально) и ЛКСМ 100 мг/сут внутривенно оказалась эффективной.

**Больной Т., 27 лет.** Диагноз: криптогенный вторичный гнойный менингоэнцефалит. Отдаленные последствия проникающего ранения базальных отделов правой лобной доли. Посттравматическая назальная ликворея. Левополушарный



**Рис. 2.** Обзорная ЭЭГ больного Т. Регистрируется постоянная левополушарно-латерализованная остро- и медленноволновая активность (2,5—3 в секунду, до 180 мкВ) с преобладанием амплитуды в левых лобных отведениях

абсцесс головного мозга? Отек головного мозга, вторичный стволовой синдром. Симптоматическая эпилепсия. Серия ВГСП.

Больной доставлен без сопровождения скорой помощи с рабочего места, где, со слов сотрудников, развилось последовательно три генерализованных судорожных припадка.

В 2001 г. перенес ножевое проникающее парабазальное ранение правой лобной доли, проникающее в передний рог правого бокового желудочка с последующей назальной ликвореей и вторичным менингитом. В последующем была проведена эндоскопическая эндоназальная пластика ликворной фистулы передних решетчатых клеток. В послеоперационном периоде развилось два ВГСП, по поводу которых постоянно принимал финлепсин ретард 600 мг/сут, на фоне лечения регистрировалось по 1—2 ВГСП в год. Накануне поступления в нейрореанимационное отделение зафиксировано повышение температуры тела до 38,0 °С, сопровождавшееся насморком.

Анализ ликвора соответствует гнойному менингиту.

На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) — левосторонняя полушарно-латерализованная эпилептиформная активность (рис. 2).

На фоне массивной антибактериальной (внутривенно, интратекально) и комплексной симптоматической дезинтоксикационной, антиагрегантной, противоотечной, метаболической, сосудистой терапии для купирования судорог к чреззондовому введению финлепсина ретард 600 мг/сут добавлено внутривенное введение ЛКСМ по 50 мг 2 раза в сутки. За время проведения комплексной терапии ВГСП на протяжении 2 сут не регистрировались. Однако по настоянию родственников на 3-и сутки пациент был переведен в нейрореанимационное отделение другого лечебного учреждения, поэтому последующий катамнез проследить не удалось.

**Обсуждение.** Наши наблюдения свидетельствуют о перспективности применения ЛКСМ в качестве дополнительного средства купирования статуса парциальных и

вторично-генерализованных припадков. У обоих больных применена минимальная суточная доза ЛКСМ (в соответствии с рекомендацией производителя) в сочетании с базисным ПЭП (с вальпроатами 1000 мг/сут и с карбамазепином 600 мг/сут), позволившая в одном наблюдении купировать статус, а в другом — добиться полного прекращения припадков. Полученные результаты подтверждают данные австрийских неврологов [8] о высокой эффективности комбинации ЛКСМ с другими ПЭП при терапии кластерных припадков и эпилептического статуса у пациентов с симптоматическими эпилептическими припадками (внутричерепная опухоль, мальформации, черепно-мозговая травма, сосудистые, инфекционные поражения ЦНС). Авторы подчерки-

вают, что хотя в настоящее время ЛКСМ официально не разрешен для использования в качестве дополнительного препарата при лечении эпилептического статуса, он весьма эффективен при терапии данных urgentных состояний (купирование серий припадков у 85% больных и эпилептического статуса у 78%). Нагрузочные дозы составили от 200 до 400 мг. Авторы отмечают хорошую переносимость ЛКСМ, сопоставимую с таковой в исследовании N.V. Fountain и соавт. [7]. При этом мы вправе ожидать существенно более высокого эффекта при применении ЛКСМ с препаратами, которые не являются блокаторами натриевых каналов, что наблюдали J-K. Sake и соавт. [9].

Таким образом, благодаря новому механизму действия, благоприятному фармакокинетическому профилю, слабому взаимодействию с наиболее часто назначаемыми современными ПЭП ЛКСМ является высокоперспективным ПЭП, который может применяться в качестве дополнительной терапии при парциальных и/или вторично-генерализованных приступах у пациентов старше 16 лет. При этом ЛКСМ характеризуется минимальными (дозозависимыми) побочными явлениями. Результаты использования внутривенной формы препарата при эпилептическом статусе и кластерных приступах позволяют рассматривать его в качестве перспективного средства, альтернативного стандартным ПЭП при купировании, в частности, симптоматического эпилептического статуса. Пилотные исследования свидетельствуют о высокой эффективности ЛКСМ, отсутствии у него центрального депрессивного эффекта и минимальном лекарственном взаимодействии, что чрезвычайно важно в ситуациях, когда параллельно приходится интенсивно применять несколько лекарственных средств. При этом нагрузочные дозы ЛКСМ могут достигать 400 мг, однако разовая доза 300 мг, введенная за 15 мин, признана оптимальной, максимально удовлетворяющей соотношению эффективность/переносимость.



ЛИТЕРАТУРА

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Рук-во для врачей. М.: Медицина, 2010;483—511.
2. Errington A., Stohr T., Heers C. et al. The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. *Mol Pharmacol* 2008;73:157—69.
3. Freitag J.M., Beyreuther B., Heers C. et al. Lacosamide modulates collapsin response mediator protein 2 (CRMP-2). *Epilepsia* 2007;48:320.
4. Cross S.A., Curran M.P. Lacosamide in partial-onset seizures. *Drugs* 2009;69(4):449—59.
5. Biton V., Rosenfeld W.E., Whitesides J. et al. Intravenous lacosamide as replacement for oral lacosamide in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2008;49(3):418—24.
6. Krauss G., Ben-Menachem E., Mameniski R. et al. Intravenous lacosamide as short-term replacement for oral lacosamide in partial-onset seizures. *Epilepsia* 2010;51(6):951—7.
7. Fountain N.B., Krauss G., Isojarvi J. et al. A multicenter, open-label trial to assess the safety and tolerability of a single intravenous loading dose of lacosamide followed by oral maintenance as adjunctive therapy in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2010;51(Suppl. 4):123.
8. Unterberger I., Hoefler J., Walser G. et al. Safety and efficacy of IV Lacosamide in status epilepticus and seizure cluster. The 3rd London-Innsbruck colloquium on acute seizures and status epilepticus. *Abstr* 2011;P45.
9. Sake J.-K.; Hebert D., Isojärvi J. et al. A pooled analysis of Lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 2010;24(12):1055—68.