

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 пропускаться. 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<sup>+</sup>-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-

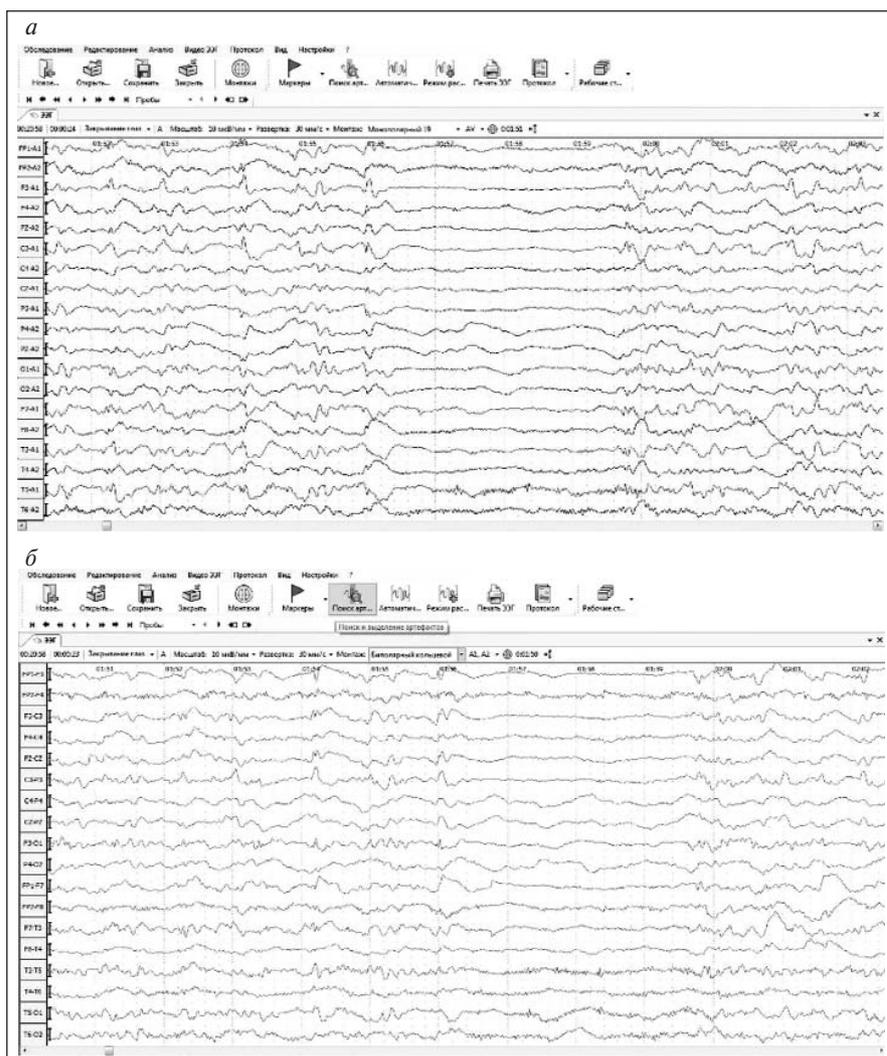
шечного тракта (ЖКТ); концентрация препарата в плазме прямо пропорциональна принятой дозе; прием пищи не влияет на степень и скорость всасывания ЛКСМ; пик концентрации в плазме достигается через 1—4 ч после перорального приема; время полувыведения — около 13 ч и не зависит от дозы или длительности лечения; 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; 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 приступов (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 диазепам 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 вспыхива—подавление

В нейрореанимационном отделении статус на 4 ч купирован оксибутиратом 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 приступов (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 Г., 27 лет.** Диагноз: криптогенный вторичный гнойный менингоэнцефалит. Отдаленные последствия проникающего ранения базальных отделов правой лобной доли. Посттравматическая назальная ликворея. Левополушарный



## 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.