Лакосамид в лечении эпилепсии

А.С. ПЕТРУХИН, К.В. ВОРОНКОВА[1]*, О.А. ПЫЛАЕВА[2]

[1]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; [2]Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки

Lacosamide in the treatment of epilepsy

A.S. PETRUKHIN, K.V. VORONKOVA, O.A. PYLAYEVA

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow

В 2010 г. В России был зарегистрирован новый противоэпилептический препарат (ПЭП) лакосамид (вимпат, «ЮСБ Фарма») с новым механизмом действия для применения в качестве дополнительной терапии у пациентов 16 лет и старше с неконтролируемыми фокальными приступами с вторичной генерализацией или без нее. В настоящей работе обобщены данные литературы о свойствах препарата и представлены результаты исследований эффективности и безопасности лакосамида для перорального и внутривенного введения. В рандомизированных клинических исследованиях пероральной формы лакосамида установлено, что лакосамид — перспективный препарат для комплексного лечения резистентных форм эпилепсии с точки зрения его безопасности и переносимости. Наличие формы лакосамида для инфузионного введения — важное преимущество перед другими ПЭП, дающее возможность продолжать лечение этим ПЭП в тех ситуациях, когда пероральный прием препаратов временно невозможен.

Ключевые слова: *эпилепсия, терапия, лакосамид, форма перорального приема, форма для внутривенного введения.*

The new antiepileptic drug (AED) lacosamide (vimpat, «UCB Pharma») with a new mechanism of action was registered in Russia in 2010. The drug should be used as add-on treatment in patients over 16 years and older with non-controlled focal seizures with- or without secondary localization. The authors review the data of literature and the results of trials on efficacy and safety of lacosamide for peroral and intravenous introduction. Randomized clinical trials of the peroral form of this drug provide evidence that lacosamide is a prospective preparation for complex treatment of drug-resistant epilepsy in the view of its safety and tolerability. The availability of the infusion form is advantageous compared to other AED making it possible to continue treatment in cases when the peroral intake of AED is temporary impossible.

Key words: *treatment of epilepsy, lacosamide, peroral form, intravenous form.*

Лакосамид (вимпат, «ЮСБ Фарма») — новый противоэпилептический препарат (ПЭП) с принципиально новым механизмом действия, отличным от механизма действия других ПЭП. Лакосамид был одобрен для применения Международной противоэпилептической лигой и Federal Drug Administration (США) в 2008 г. Недавно он был зарегистрирован также в России для применения в качестве дополнительной терапии у пациентов 16 лет и старше с неконтролируемыми фокальными приступами с вторичной генерализацией или без нее.

Точный механизм действия лакосамида в настоящее время не изучен. Однако известно, что препарат избирательно снижает патологическую гиперактивность нейронов, не влияя на их физиологическую активность, уменьшает возбудимость нейронов в эпилептогенном очаге, селективно усиливая медленную инактивацию натриевых каналов, не влияя на быструю инактивацию, в отличие от других ПЭП [16, 17]. Биодоступность лакосамида приближается к 100%. После перорального введения препарат достигает пиковой концентрации в течение 0,5—4 ч. Пища не оказывает влияния на абсорбцию препарата, поэтому возможен его прием как вместе с едой, так и вне приема пищи. Элиминация препарата из системного кровотока происходит преимущественно посредством почечной экскреции и биотрансформации. Период полувыведения составляет приблизительно 13 ч, что позволяет вводить препарат 2 раза в день. Равновесная концентрация достигается через 3 дня при двукратном приеме в сутки. Внутривенные инфузии длительностью 15 и 60 мин биоэквивалентны таблетированной форме при пероральном приеме (доза препарата при переходе с перорального приема на внутривенное введение и наоборот не изменяется) [33].

Лакосамид имеет линейную кинетику [8], и концентрация препарата в плазме пропорциональна вводимой дозе, поэтому проведения терапевтического лекарственного мониторинга не требуется.

© Коллектив авторов, 2012

*e-mail: kiravoronkova@yandex.ru

Другие очень важные фармакокинетические преимущества лакосамида (помимо высокой биодоступности и линейной кинетики) — препарат не индуцирует и не ингибирует большинство изоформ CYP и поэтому не изменяет метаболизм других ПЭП, а также незначительно связывается с белками плазмы (менее 15%). Согласно проведенным исследованиям, лакосамид не вступает в лекарственные взаимодействия с другими ПЭП [11] (включая карбамазепин, леветирацетам, ламотриджин, топирамат, вальпроат, зонисамид, габапентин и фенитоин), применяющимися в лечении фокальных приступов, что имеет особое значение при комбинированной терапии, а также с препаратами других групп (включая оральные контрацептивы) [16, 17, 21, 22].

Лакосамид (вимпат) выпускается в различных лекарственных формах — таблетки (по 50, 100, 150 и 200 мг), сироп (15 мг/1 мл) и раствор для инфузионного введения (200 мг/20 мл). Раствор лакосамида для инфузий стабилен при температуре +25 °С, не требует дополнительного разведения и может применяться у пациентов, для которых пероральный путь введения препарата временно невозможен. Лакосамид стал первым ПЭП, получившим в 2008 г. одобрение к применению одновременно в форме для перорального и инфузионного введения [41]. Наличие различных лекарственных форм, особенно инфузионной формы — важное преимущество препарата, позволяющее применять его у разных категорий больных. Рекомендуемая доза лакосамида при пероральном приеме — 100—200 мг 2 раза в день (200—400 мг в сутки). Лечение необходимо начинать с дозы 50 мг 2 раза в день (100 мг в сутки) и повышать дозу с еженедельными интервалами по 100 мг в сутки до достижения терапевтической дозы 200—400 мг в сутки[1].

В литературе имеется целый ряд исследований эффективности и безопасности лакосамида для перорального введения.

Всего лечение лакосамидом в качестве дополнительной терапии в рамках клинических исследований получали 1294 взрослых пациента с неконтролируемыми фокальными приступами [12].

J. Harris и J. Muhhy осуществили обзоры всех опубликованных к настоящему времени исследований лакосамида в лечении резистентных к терапии фокальных приступов [21, 22]. Среди них требованиям доказательной медицины отвечали два открытых и три рандомизированных контролируемых исследования, оценивающих эффективность и безопасность лакосамида для перорального применения, а также одно открытое и одно рандомизированное контролируемое исследование лакосамида для внутривенного введения. Лакосамид был эффективен и достоверно уменьшал частоту приступов в дозах[2] 400—600 мг в день [5, 11, 20]. В целом открытые исследования продемонстрировали редукцию частоты приступов на 14—47%; в плацебо-контролируемых исследованиях этот показатель составил 26—40%. Доля пациентов с уменьшением частоты приступов на 50% и более варьировала от 32,7 до 41,2% в зависимости от дозы лакосамида. Эффективность лакосамида при пероральном приеме в качестве добавочного препарата при неконтролируемых фокальных приступах с вторичной генерализацией или без нее была продемонстрирована в трех основных исследованиях эффективности [5, 11, 20]. Все три опорных исследования по дизайну представляли собой многоцентровые рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые параллельно-групповые исследования. Эти исследования проводились в США, Европе, России и Австралии. В исследования были включены пациенты с фокальными приступами, продолжающимися как минимум 2 года, несмотря на прием 1—2 или 1—3 ПЭП, на фоне стимуляции блуждающего нерва или без нее.

Нежелательные явления, зафиксированные в трех исследованиях, оценивались как реакции легкой или средней тяжести и возникали в период титрования, в дальнейшем их частота снижалась; чаще встречались нарушения со стороны центральной нервной системы (головокружение, головная боль, тошнота, усталость, атаксия, нарушение зрения, диплопия, сонливость, нистагм) или желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота). В большинстве случаев побочные реакции не требовали отмены препарата. По данным обзора [21], наиболее распространенные нежелательные явления, возникавшие более чем у 10% пациентов в клинических исследованиях, включали артралгию, атаксию, нечеткость зрения, диплопию, головокружение, усталость, головную боль, боль в месте инъекции (в исследованиях внутривенной формы препарата), тошноту, рвоту, тремор, инфекции верхних отделов дыхательных путей [11].

Таким образом, клинические исследования продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость лакосамида в качестве добавочного препарата в форме для перорального приема у пациентов с фокальными приступами в дозах 200—600 мг; доза препарата 400 мг в сутки была расценена как оптимальная — она была также высоко эффективна и переносилась лучше, чем доза 600 мг в сутки [5, 11, 20]. Безопасность и эффективность лакосамида у пациентов моложе 16 лет в настоящее время не установлена.

Фармако-экономический анализ, проведенный в исследованиях K. Bolin и соавт. [10], S. Simoens

---

[1]Инструкция по медицинскому применению вимпата (лакосамида) ЛСР-009187/09-161109.

[2]Доза 600 мг не является официально зарегистрированной к применению.

[42, 43], H. Benhaddi и соавт. [4], показал благоприятный показатель стоимость—эффективность лакосамида в лечении резистентных к терапии фокальных приступов.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что лакосамид — перспективный препарат для комплексного лечения резистентных форм эпилепсии.

Имеется также достаточно много данных, касающихся особенностей применения, эффективности и переносимости лакосамида для инфузионного введения.

Наличие формы лакосамида для инфузионного введения — важное преимущество перед другими ПЭП, так как дает возможность продолжать лечение этим ПЭП в тех ситуациях, когда пероральный прием препаратов временно невозможен. Лакосамид для внутривенного введения не требует разведения и приготовления, хорошо переносится, не оказывает влияния на частоту сердечных сокращений, артериальное давление и дыхание при инфузионном болюсном введении 200 мг препарата за 10 мин [33]. При переводе с перорального на внутривенное введение лакосамида доза препарата при внутривенном введении эквивалентна дозе, получаемой перорально (биоэквивалентность была продемонстрирована после инфузионного введения 200 мг лакосамида в течение 15, 30 и 60 мин [8]). Соответствующая доза препарата вводится с помощью внутривенной инфузии в течение 15—60 мин (из инструкции по медицинскому применению препарата. Данные современных исследований позволяют сделать вывод о биоэквивалентности и сходной переносимости лакосамида в форме раствора для инфузий и в форме для перорального приема [15]).

V. Biton и соавт. [9] опубликовали результаты многоцентрового двойного слепого с двойным маскированием рандомизированного исследования, оценивающего безопасность и переносимость лакосамида для внутривенного введения при переходе с пероральной на внутривенную форму препарата. Исследование состояло из фазы скрининга, фазы лечения и периода оценки результатов лечения. Пациенты, получавшие стабильную дозу лакосамида перорально 2 раза в день (200—600 мг в сутки) в качестве добавочного препарата, были рандомизированы в соотношении 2:1 в одну из двух групп: для введения лакосамида внутривенно и приема плацебо в таблетках 2 раза в день (1-я группа) и для внутривенного введения плацебо и приема лакосамида в таблетках 2 раза в день (2-я группа). Первые 30 пациентов, включенных в исследование, получали внутривенные инфузии в течение 60 мин с целью получения данных для анализа безопасности препарата; другие 30 пациентов получали 30-минутные инфузии. Пациенты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата, были включены в первичный анализ безопасности. Исследование завершили 59 из 60 набранных в него пациентов. У 80% пациентов приступы отсутствовали на протяжении исследования. У пациентов, у которых приступы продолжались, не было отмечено их учащения, а также изменения типа приступов. Оценка безопасности проводилась посредством стандартного физикального осмотра и оценки неврологического статуса (на 3-й день исследования); исследования жизненных показателей ежедневно; проведения ЭКГ на 12-канальном электрокардиографе (во время скрининга, за час до приема утренней дозы исследуемого препарата ежедневно и в первые 2 дня — через некоторый промежуток времени после приема и утренней и вечерней дозы препарата) с интерпретацией результатов в центральной лаборатории; лабораторных исследований (анализы крови — общий и биохимический, анализ мочи) в 1-й и 3-й дни исследования; также проводился постоянный учет количества приступов. Нежелательные явления регистрировались пациентом и исследователем, оценивались показатели: были ли эти явления серьезными или нет, их выраженность, соотнесение с приемом лекарственного препарата и исход. В итоге оказалось, что всего 39 пациентов получали внутривенный лакосамид, 20 — в течение 60 мин, 19 — в течение 30 мин, причем 30 (77%) человек получали дозировку 400—600 мг в сутки. В целом нежелательные явления отмечались у 16 (27%) пациентов. Все нежелательные явления были умеренными, серьезных нежелательных явлений не отмечалось. Более одного нежелательного явления отмечалось чаще у пациентов, которые получали внутривенный лакосамид, по сравнению с пациентами, которые получали препарат в пероральной форме. Нежелательные явления включали: головокружение, боль в спине, головную боль, сонливость, болезненность в месте инъекции. Головокружение отмечалось у 3 пациентов, было умеренным, и связь с приемом препарата была показана в 2 случаях. Головокружение проходило в течение нескольких дней без изменения суточной дозировки лакосамида. Боль в спине была умеренной у 2 пациентов (у 1 больного ранее в анамнезе уже отмечались эпизоды болей в спине), связь с исследуемым препаратом показана не была, симптомы регрессировали в тот же день. Кроме того, отмечалась боль в месте инъекции (у 2 пациентов, получавших 30-минутные инфузии лакосамида). Однако это явление оба пациента отметили лишь однократно, не было показано связи с исследуемым препаратом, и данное явление регрессировало в течение 1—2 дней. Клинически значимых колебаний артериального давления отмечено не было. Отклонений в лабораторных тестах также зарегистрировано не было. Таким образом, нежелательные явления носили дозозависимый характер. При проведении ЭКГ отмечались определенные изменения во время

или после применения лакосамида. Наблюдались минимальные колебания среднего QTcF-интервала (интервал QT, корректированный по Fridericia), длительности QRS (у 1 пациента на 18 мс), а также незначительное увеличение среднего PR интервала (у пациентов, принимавших лакосамид перорально и внутривенно). По сравнению с частотой приступов в предыдущие 8 нед, во время данного исследования частота приступов у пациентов оставалась стабильной. Кинематика и тяжесть приступов также не изменялись. У 48 пациентов приступов вообще не отмечалось. У 12 пациентов отмечались приступы во время исследования, у 6 были 1 и более приступов (у 1 пациента при применении 60-минутной инфузии внутривенной формы лакосамида, у 1 — 30-минутной и у 3 — при применении пероральной формы лакосамида). Профили переносимости ланосамида внутривенного и пероральной формы были схожими. Авторы сделали заключение о сходных параметрах безопасности и переносимости внутривенных инфузий лакосамида длительностью 60 или 30 мин 2 раза в день (в качестве кратковременной заместительной терапии) в сравнении с пероральным приемом лакосамида.

G. Krauss и соавт. [31, 32] провели многоцентровое открытое госпитальное исследование для изучения безопасности и переносимости двукратного в день внутривенного введения лакосамида в качестве кратковременной добавочной терапии у 160 пациентов с фокальными приступами. Целью исследования также являлось определение оптимальной скорости инфузии лакосамида. Пациенты, получавшие стабильную дозу лакосамида перорально (200—800 мг в день), были распределены в одну из четырех групп: 30-минутные инфузии (40 больных), 15-минутные инфузии (41), 10-минутные инфузии (20) и 15-минутные инфузии (59). Лакосамид вводили внутривенно 2 раза в день в течение 2—5 дней. В 99% случаев лакосамид вводили хотя бы в течение 2 дней (2 раза в день) и 53% пациентов из группы, получавшей 10- и 15-минутные инфузии, лечились лакосамидом в течение 3—5 дней. Общая суточная доза лакосамида составила 200—400 мг (61%), 500—600 мг (35%) или 700—800 мг (4%). Оценка безопасности проводилась стандартно. ЭКГ выполнялась за день до начала фазы лечения, до, во время и сразу после внутривенной инфузии лакосамида и за час до возобновления лечения только пероральной формой лакосамида. Витальные показатели оценивались параллельно при проведении каждого ЭКГ-исследования. Лабораторные тесты проводились перед началом внутривенного введения лакосамида утром в 1-й день и по окончании этой фазы. Оценка соматического и неврологического статуса производилась накануне дня начала терапии и по окончании введения внутривенной формы лакосамида. Нежелательные явления были отмечены в 80% случаев; 2 пациента прекратили лечение из-за нежелательных явлений. Один пациент выбыл из исследования по причине возникновения серьезного нежелательного явления — брадикардии во время 15-минутной инфузии на 2-й день введения лакосамида (суммарная суточная доза составила 300 мг). Пациент принимал во время исследования β-блокатор, частота сердечных сокращений колебалась от 53 до 62 в минуту. Во время введения внутривенного лакосамида отмечались бледность, неприятные ощущения в области сердца, частота сердечных сокращений составила 26 в минуту, регистрировалось артериальное давление 100/60 мм рт. ст. Два независимых кардиолога сделали заключение о том, что имела место вазовагальная реакция, ассоциированная с применением внутривенной формы лакосамида. Пациент продолжил прием таблетированной формы лакосамида, подобные явления больше не повторялись. Другой пациент выбыл из исследования по причине удлинения QTcB-интервала (QT-интервал, откорректированный по Bazett). Этот пациент имел до введения внутривенного лакосамида удлиненный QTcB-интервал (457 мс). Этот интервал удлинился до 507 мс во время введения 100 мг утренней дозы внутривенного лакосамида на 4-й день без клинических симптомов или признаков аритмии. Через 2 ч интервал сократился до 488 мс. Это событие было расценено как несерьезное нежелательное явление, и пациент продолжил прием пероральной формы лакосамида. Все нежелательные явления были умеренными. В целом не отмечалось их нарастания во время фазы введения внутривенной формы лакосамида. Большинство из них не были соотнесены с приемом лакосамида. Наиболее часто отмечались: головная боль, головокружение, диплопия. Все нежелательные явления были дозозависимыми. Большинство пациентов, получавших суммарную суточную дозу лакосамида 500—800 мг, по сравнению с пациентами, которые получали 200—400 мг, отмечали нейротоксические реакции (такие как головная боль и головокружение). Из 4 пациентов, которые получали 30-минутные инфузии лакосамида в суточной дозе 800—1000 мг, нейротоксическая реакция в виде головной боли была отмечена лишь у 1 пациента. Всего было выполнено 1069 инъекций, боль в месте инъекции отмечалась у 8 пациентов. Показатели исследований жизненно важных функций, лабораторных тестов, оценки неврологического и соматического статуса были в пределах нормы у большинства пациентов. В целом не отмечалось удлинения QT/QTc-интервала. Среднее увеличение от исходного уровня составило 8 мс для PR-интервала у пациентов всех групп в 1-й день исследования во время введения утренней инъекции. Причем через 120 мин происходило его снижение до исходного уровня. Такие же колебания значений отмечались и при последующих инъекциях. У 2 пациентов в груп-

пе, где проводились 15-минутные инфузии лакосамида, а суточная доза составляла 200 мг, отмечалось бессимптомное удлинение PR-интервала более чем на 250 мс. По сравнению с частотой приступов в предыдущие 8 нед, во время данного исследования частота приступов у пациентов оставалась стабильной. В целом была зарегистрирована хорошая переносимость лакосамида для внутривенного введения.

Данные открытых исследований внутривенной формы лакосамида показали хорошую переносимость препарата. Головокружение возникло у 5 и 6% пациентов, получавших лакосамид внутривенно в форме 10-минутных и 15-минутных инфузий соответственно [33]. Головокружение, боль в месте инъекции и сонливость были зарегистрированы в связи с 30-минутными инфузиями, в то время как головная боль, боль в спине и головокружение были связаны с 60-минутными инфузиями [9, 33]. Зарегистрированы только минимальные изменения среднего значения интервала QTc и небольшое увеличение среднего значения интервала PR [9].

Fountain N.B. и соавт. (2010) провели многоцентровое открытое исследование для оценки безопасности и переносимости однократного внутривенного введения нагрузочной дозы лакосамида (200, 300 или 400 мг; препарат вводили в течение 15 мин) с последующим переходом на пероральную поддерживающую терапию лакосамидом (2 раза в сутки) в качестве дополнительного препарата у пациентов с фокальной эпилепсией. В исследование были набраны пациенты в возрасте от 16 до 60 лет включительно с фокальными приступами с вторичной генерализацией или без нее, получавшие 1—2 сопутствующих ПЭП в стабильной дозе не менее чем в течение 28 дней в сочетании со стимуляцией блуждающего нерва или без нее. В одну из четырех последовательных когорт были отобраны 100 пациентов (по 25 пациентов в когорте; в финальной когорте повторяли введение наиболее высокой хорошо переносимой нагрузочной дозы, чтобы получить данные по безопасности этой дозы в целом у 50 пациентов). Однократная нагрузочная доза лакосамида вводилась внутривенно в течение 15 мин. В дальнейшем пациенты переходили на прием эквивалетной дозы лакосамида перорально (суточная доза делилась на 2 приема) в течение 6,5 дня. Первый пероральный прием лакосамида происходил через 12 ч после введения нагрузочной дозы. В первичный анализ безопасности были включены все пациенты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата. Оценивали связанные с лечением нежелательные явления, частоту отмены препарата вследствие нежелательных явлений, изменения лабораторных показателей, данных ЭКГ и жизненно важных функций, концентрацию в плазме лакосамида и его неактивного О-десметил метаболита в каждой исследуемой дозе. На основании результатов, полученных в трех первых когортах, нагрузочная доза, выбранная для повторного введения, составила 300 мг. Большинство пациентов (93%) завершили исследование; 7 пациентов преждевременно выбыли из исследования в связи с нежелательными явлениями. Все пациенты (за исключением трех), включенные в исследование, выбрали продолжение приема лакосамида в открытой фазе исследования. Связанные с лечением нежелательные явления регистрировались в целом и в различные периоды времени после начала инфузии: в течение 4 ч, от 4 до 12 ч и более 12 ч. В целом связанные с лечением нежелательные явления имели дозозависимый характер, в большинстве случаев их интенсивность расценивалась как легкая или средняя, они появлялись в течение 4 ч после начала инфузии. У 45 пациентов наблюдались связанные с лечением нежелательные явления в течение 4 ч после начала инфузии. Связанные с лечением нежелательные явления, зарегистрированные в период от 4 до 12 ч после начала инфузии, выявлены у 10 пациентов: у 1 (4%), 5 (10%) и 4 (16%) пациентов в когортах, получавших 200 мг, 300 мг (объединенная когорта) и 400 мг соответственно. Единственными связанными с лечением нежелательными явлениями, возникшими более чем у 2 пациентов, была диарея (в комбинированной когорте при лозе 300 мг). Связанные с лечением нежелательные явления с дебютом спустя 12 ч после начала инфузии зарегистрированы у 32 (32%) пациентов. Два пациента из когорты, получавшей 400 мг, отметили выраженное головокружение, которое купировалось после отмены лакосамида. В процессе исследования зарегистрирован единственный случай серьезного нежелательного явления: у 1 пациента из когорты, получавшей 400 мг, возникла боль в грудной клетке на 8-й день лечения (через 7 дней после начала инфузионного введения лакосамида); исследователи расценили данный случай как несвязанный с лечением лакосамидом. Отмена исследуемого препарата в связи с нежелательными явлениями проведена в целом у 3 (6%) пациентов в комбинированной когорте пациентов, получавших 300 мг, и у 4 (16%) пациентов в когорте, получавшей 400 мг; в каждом из случаев отмечено исчезновение нежелательных явлений после отмены препарата. Головокружение (у 6 больных), тошнота (у 5) и рвота (у 3) — единственные нежелательные явления, которые привели к отмене препарата более чем у 1 пациента. При этом 6 из 7 пациентов, у которых препарат был отменен, выбрали прием лакосамида в фазе катамнестического наблюдения (фаза продолжения). Клинически значимых изменений лабораторных параметров в процессе исследования отмечено не было. Исследование ЭКГ в конце инфузии выявило небольшое повышение среднего значения интервала PR в сравнении с исходным (6,1 мс — в когорте 200 мг; 8,6 мс — в когорте 300 мг, и 10,6 мс — в ко-

горте 400 мг); случаев удлинения интервала QTcF не наблюдалось. Изменения жизненно важных функций зарегистрировано не было, за исключением 1 пациента из когорты 400 мг, у которого было отмечено однократное снижение систолического давления до цифр ниже 90 мм рт.ст. и изменение составило ⩾20 мм рт.ст. на 2-й день исследования (пероральный прием препарата).

Результаты исследования показали целесообразность быстрого (15-минутного) введения внутривенной формы лакосамида в нагрузочной дозе в качестве стартовой терапии (с последующим переходом на пероральный прием препарата). Результаты исследования подтвердили хорошую переносимость внутривенной нагрузочной дозы лакосамида 200 или 300 мг (вводимой с помощью 15-минутной инфузии) с последующим переходом на соответствующую поддерживающую дозу перорально. Внутривенная нагрузочная доза 400 мг переносилась хуже, чем 200 и 300 мг в связи с более высокой частотой зависимых от дозы нежелательных явлений.

Таким образом, результаты современных исследований демонстрируют эффективность и хорошую переносимость пероральной формы лакосамида в качестве добавочного препарата в лечении резистентных к лечению фокальных приступов и раствора лакосамида для инфузионного введения в лечении эпилепсии. Продемонстрирована биоэквивалентность двух лекарственных форм лакосамида.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Петрухин А.С.* Эпилептология детского возраста. М: Медицина 2000; 622.
2. *Albers J.M., Möddel G., Dittrich R., Steidl C., Suntrup S., Ringelstein E.B., Dziewas R.* Intravenous lacosamide-An effective add-on treatment of refractory status epilepticus. Seizure 2011; 20: 5: 428—430.
3. *Alvarez V., Januel J.M., Burnand B., Rossetti A.O.* Second-line status epilepticus treatment: Comparison of phenytoin, valproate, and levetiraceta. Epilepsia 2011; 11: doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03056.x.
4. *Benhaddi H., Gunn A., Ferro B.* Medico-economic evaluation of lacosamide adjunctive therapy in the treatment of patients with refractory epilepsy in Scotland and Spain.
5. *Ben-Menachem E., Biton V., Jatuzis D., Abou-Khalil B., Doty P., Rudd G.D.* Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. Epilepsia 2007; 48: 7: 1308—1317.
6. *Ben-Menachem E.* Lacosamide: an investigational drug for adjunctive treatment of partial-onset seizures. Drugs Today (Barc) 2008; 44: 1: 35—40.
7. *Berning S., Boesebeck F., Van Baalen A., Kellinghaus C.* Intravenous levetiracetam as treatment for status epilepticus. J Neurol 2009; 256: 1634—1642.
8. *Bialer M., Johannessen S.I., Kupferberg H.J., Levy R.H., Perucca E., Tomson T.* Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eigth Eilat Conference (EILAT VIII). Epilepsy Res 2007; 73: 1—52.
9. *Biton V., Rosenfeld W.E., Whitesides J., Fountain N.B., Vaiciene N., Rudd G.D.* Intravenous lacosamide as replacement for oral lacosamide in patients with partial-onset seizures. Epilepsia 2008; 49: 3: 418—424.
10. *Bolin K., Berggren F., Forsgren L.* Lacosamide as treatment of epileptic seizures — cost utility results for Sweden. Acta Neurol Scand 2010; 121: 6: 406—412.
11. *Chung S., Sperling M.R., Biton V., Krauss G., Hebert D., Rudd G.D., Doty P.* SP754 Study Group. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. Epilepsia 2010; 51: 6: 958—967.
12. *Chung S., Ben-Menachem E., Sperling M.R., Rosenfeld W., Fountain N.B., Benbadis S., Hebert D., Isojärvi J., Doty P.* Examining the clinical utility of lacosamide: pooled analyses of three phase II/III clinical trials. CNS Drugs 2010; 24: 12: 1041—1054.
13. *DeLorenzo R.J., Pellock J.M., Towne A.R., Boggs J.G.* Epidemiology of status epilepticus. J Clin Neurophysiol 1995; 12: 316—325.
14. *DeLorenzo R.J., Waterhouse E.J., Towne A.R., Boggs J.G., Ko D., DeLorenzo G.A. et al.* Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. Epilepsia 1998; 39: 833—840.
15. *Doty P., Rudd G.D., Stoehr T., Thomas D.* Lacosamide. Neurotherapeutics 2007; 4: 145—148.
16. *Errington A.C., Coyne L., Stohr T., Selve N., Lees G.* Seeking a mechanism of action for the novel anticonvulsant lacosamide. Neuropharmacology 2006; 50: 8: 1016—1029.
17. *Errington A.C., Stohr T., Heers C., Lees G.* The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. Mol Pharmacol 2008; 73: 1: 157—169.
18. *Freitag J.M., Beyreuther B., Heers C., Stoehr T.* Lacosamide modulates collapsin response mediator protein 2 (CRMP-2). Epilepsia 2007; 48: 320.
19. *Goodwin H., Hinson H.E., Shermock K.M., Karanjia N., Lewin J.J.* The use of lacosamide in refractory status epilepticus. Neurocrit Care 2011; 14: 3: 348—353.
20. *Halasz P., Kalviainen R., Mazurkiewicz-Beldzinska M., Rosenow F., Doty P., Hebert D., Sullivan T.* SP755 Study Group. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. Epilepsia 2009; 50: 3: 443—453.
21. *Harris J.A., Murphy J.A.* Lacosamide: an adjunctive agent for partial-onset seizures and potential therapy for neuropathic pain. Ann Pharmacother 2009; 43: 11: 1809—1817.
22. *Harris J.A., Murphy J.A.* Lacosamide and Epilepsy. CNS Neurosci Ther 2010; doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00198.x.
23. *Hesdorffer D.C., Logroscino G., Cascino G., Annegers J.F., Hauser W.A.* Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965—1984. Neurology 1998; 50: 735—741.
24. *Kelemen A., Halasz P.* Lacosamide for the prevention of partial onset seizures in epileptic adults. Neuropsychiatr Dis Treat 2010; 6: 465—471.
25. *Kellinghaus C., Berning S., Besselmann M.* Intravenous lacosamide as successful treatment for nonconvulsive status epilepticus after failure of first-line therapy. Epilepsy Behav 2009; 14: 2: 429—431.
26. *Kellinghaus C., Berning S., Immisch I., Larch J., Rosenow F., Rossetti A.O., Tilz C., Trinka E.* Intravenous lacosamide for treatment of status Epilepticus. Acta Neurol Scand 2011; 123: 2: 137—141.
27. *Knake S., Rosenow F., Vescovi M., Oertel W.H., Mueller H.H., Wirbatz A. et al.* Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. Epilepsia 2001; 42: 714—718.
28. *Knake S., Gruener J., Hattemer K., Klein K.M., Bauer S., Oertel W.H. et al.* Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79: 588—589.
29. *Knake S., Hamer H.M., Rosenow F.* Status epilepticus: a critical review. Epilepsy Behav 2009; 15: 1: 10—14.
30. *Koubeissi M.Z., Mayor C.L., Estephan B., Rashid S., Azar N.J.* Efficacy and safety of intravenous lacosamide in refractory nonconvulsive status epilepticus. Acta Neurol Scand 2011; 123: 2: 142—146.
31. *Krauss G., Ben-Menachem E., Mameniskiene R., Vaiciene N., Brock M., Whitesides J.* Intravenous lacosamide (SPM 927) as replacement for oral lacosamide in subjects with partial seizures; A multicenter, open-label inpatient safety and tolerability trial. Epilepsia 2006; 47: Suppl 4: 163.
32. *Krauss G., Ben-Menache M.E., Mameniskiene R., Vaiciene N., Brock M., Whitesides J. et al.* Intravenous lacosamide as replacemant for oral lacosamide in subjects with partial seizure onset: a multicenter, open-label, inpatient trial examining safety and tolerability of 10- and 15-minute infusions. Poster presented at the Annual Meeting of the American Epilepsy Society 2007.
33. *Krauss G., Ben-Menachem E., Mameniskiene R., Vaiciene-Magistris N., Brock M., Whitesides J.G., Johnson M.E.* SP757 Study Group. Intravenous lacosamide as short-term replacement for oral lacosamide in partial-onset seizures. Epilepsia 2010; 51: 6: 951—957.

34. *Löscher W.* Mechanisms of drug resistance in status epilepticus. Epilepsia 2007; 48: 12: 2384.
35. *Lowenstein D.H., Alldredge B.K.* Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. Neurology 1993; 43: 483—488.
36. *Lowenstein D.H., Alldredge B.K.* Status epilepticus. N Engl J Med 1998; 338: 970—976.
37. *Luk M., Freeman W., Patel A., Tatum W., Nau K.* Safety of intravenous lacosamide for critically ill patients with seizures and seizure prophylaxis. Abstract supplement September 15—18, 2010. San Francisco Marriott Marquis San Francisco, Californi.
38. *Parkerson K.A., Reinsberger C., Chou S.H., Dworetzky B.A., Lee J.W.* Lacosamide in the treatment of acute recurrent seizures and periodic epileptiform patterns in critically ill patients. Epilepsy Behav 2011; 20: 1: 48—51.
39. *Rantsch K., Walter U., Wittstock M., Benecke R., Rösche J.* Efficacy of intravenous lacosamide in refractory nonconvulsive status epilepticus and simple partial status epilepticus. Seizure 2011.
40. *Rosenow F., Arzimanoglou A., Baulac M.* Recent developments in treatment of status epilepticus: a review. Epileptic Disord 2002; 4: Suppl 2: 41—51.
41. *Rosenow F., Knake S.* Recent and future advances in the treatment of status epilepticus. Ther Adv Neurol Disord 2008; 1: 1: 33—42.
42. *Simoens S.* Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset epileptic seizures: a review of the clinical and economic literature. Curr Med Res Opin 2011.
43. *Simoens S.* Budget impact analysis of adjunctive therapy with lacosamide for partial-onset epileptic seizures in Belgium. J Med Econ 2011; 14: 3: 299—304.
44. *Stohr T., Baldwin R., Walton N., Westerlain C.* SPM 927 is Anticonvulsive and neuroprotective in rat models for self-sustaining status epilepticus. Poster presented at the American Epilepsy Society meeting 2003 in Boston. Ref Type: Abstract.
45. *Stohr T., Krause E., Selve N.* Lacosamide displays potent antinociceptive effects in animal models for inflammatory pain. Eur J Pain 2006; 10: 241—249.
46. *Stohr T., Westerlain C.* Lacosamide in in vitro and in vivo animal models for Neuroprotection. Poster presented at the American Epilepsy Society Meeting 2006. Ref Type: Abstract.
47. *Stohr T., Kupferberg H.J., Stables J.P., Choi D., Harris R.H., Kohn H. et al.* Lacosamide, a novel anti-convulsant drug, shows efficacy with a wide safety margin in rodent models for epilepsy. Epilepsy Res 2007; 74: 147—154.
48. *Tilz C., Resch R., Hofer T., Eggers C.* Successful treatment for refractory convulsive status epilepticus by parenteral lacosamide. Epilepsia 2010; 51: 2: 316—7.
49. *Tripathi M., Vibha D., Choudhary N. et al.* Management of refractory status epilepticus at a tertiary care centre in a developing country. Seizure 2010; 19: 109—111.