

Эффективность и переносимость бриварацетама в лечении эпилепсии: обзор литературы и собственные данные

О.А. Пылаева^{1, 2}, К.Ю. Мухин^{1, 2}

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Св. Луки»; Россия, 108841 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;

²ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии имени Св. Луки»; Россия, 119579 Москва, ул. Акад. Анохина, 9

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Введение. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные к терапии эпилепсии составляют примерно 30 % среди всех форм этого заболевания. Даже с учетом широких возможностей применения современных медикаментозных и немедикаментозных методов лечения остается значительная часть пациентов с устойчивой к лечению эпилепсией, у которых оперативное лечение невозможно и альтернативные методы (стимуляция блуждающего нерва и кетогенная диета) неэффективны. В этой группе пациентов сохраняет свою актуальность фармакотерапия с поиском новых эффективных антиэпилептических препаратов (АЭП). В статье приведены данные литературы и результаты собственных исследований эффективности и переносимости нового АЭП бриварацетама (бривиака) у пациентов с труднокурабельной фокальной эпилепсией.

Материалы и методы. В исследование включено 8 пациентов в возрасте от 16 до 35 лет (средний возраст — 18,3 года; из них 2 пациента мужского пола, 6 — женского) с труднокурабельной фокальной эпилепсией, наблюдавшихся в ИДНЭ им. Св. Луки и ИДВНЭ им. Св. Луки в период с 1 февраля 2017 г. по 1 сентября 2018 г. и получавших бриварацетам в качестве дополнительного препарата для лечения фокальных и билатеральных судорожных приступов. Период катamnестического наблюдения составил от 1 до 7,5 мес. Бриварацетам был добавлен к 1–2 АЭП (вальпроат, топирамат, карбамазепин/окскарбазепин) в дозе от 100 до 200 мг/сут в 2 приема.

Результаты и обсуждение. Эффективность >50 % (снижение частоты приступов на 50 % и более) была зарегистрирована у 4 (50 %) пациентов, снижение частоты приступов на 25–50 % — у 2 (25 %) пациентов. Минимальная клиническая эффективность и отсутствие эффекта отмечены в 1 (12,5 %) случае, аггравация приступов (фокальных моторных) зарегистрирована в 1 (12,5 %) случае. Бриварацетам существенно уменьшил тяжесть (выраженность и продолжительность) эпилептических приступов у 70 % больных. У 4 пациентов отмечено существенное улучшение на электроэнцефалограмме в виде уменьшения индекса эпилептиформной активности, у 1 пациента — полное блокирование эпилептиформной активности. Наибольшая эффективность бриварацетама отмечена в отношении билатеральных судорожных приступов: они отсутствуют на фоне терапии у 4 из 5 больных с приступами этого типа.

В нашем исследовании отмечена хорошая переносимость бриварацетама; побочных эффектов не зарегистрировано. В настоящее время 6 (75 %) из 8 пациентов продолжают терапию бриварацетамом. Важно отметить, что ни в одном случае бриварацетам не был отменен в связи с плохой переносимостью. Следует учитывать, что во всех случаях бриварацетам был назначен пациентам, абсолютно резистентным ко многим (более 2–3) АЭП.

Заключение. Результаты нашего исследования показывают высокую эффективность и хорошую переносимость бриварацетама у пациентов с фокальной эпилепсией и согласуются с данными, представленными в зарубежных публикациях.

Ключевые слова: эпилепсия, труднокурабельная эпилепсия, фармакорезистентная эпилепсия, фокальная эпилепсия, фокальные эпилептические приступы, антиэпилептический препарат, бриварацетам, эффективность, переносимость

Для цитирования: Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Эффективность и переносимость бриварацетама в лечении эпилепсии: обзор литературы и собственные данные. Русский журнал детской неврологии 2018;13(3):45–56.

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-3-45-56

EFFICACY AND TOLERABILITY OF BRIVARACETAM IN THE TREATMENT OF EPILEPSY: LITERATURE REVIEW AND OWN EXPERIENCE

O.A. Pylaeva^{1, 2}, K.Yu. Mukhin^{1, 2}

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108841, Russia;

²Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology; 9 Akad. Anokhina St., 119579 Moscow, Russia

Background. Despite significant advances in epileptology, approximately 30 % of patients suffer from drug-resistant epilepsy. Numerous approaches are currently available to treat epilepsy; however, there are still many patients with treatment-resistant disease, in whom surgery is impossible and alternative methods (vagus nerve stimulation and ketogenic diet) are ineffective. Thus, searching for new effective antiepileptic drugs (AED) for these patients remains highly relevant. In this article, we reviewed available publications and provided own results on the efficacy and tolerability of brivaracetam (Briviact®) in patients with intractable focal epilepsy.

Materials and methods. The study included 8 patients aged between 16 and 35 years (mean age 18.3 years; 2 males and 6 females) with intractable focal epilepsy treated at the Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy between February 1st, 2017 and September 1st, 2018.

All patients received brivaracetam as an additional AED for the treatment of focal and bilateral convulsive seizures. Patients were followed up for 1 to 7.5 months. Brivaracetam was added to 1 or 2 AED (valproate, topiramate, or carbamazepine/oxcarbazepine) at a dose of 100–200 mg/day divided into 2 doses.

Results and discussion. Good therapeutic effect (more than 50 % reduction in seizure frequency) was registered in 4 patients (50 %). Two patients (25 %) achieved a 25–50 % reduction in seizure frequency. Minimal clinical efficacy with no effect was observed in one patient (12.5 %). One patient (12.5 %) had aggravation of focal and motor seizures. Brivaracetam significantly reduced the severity (intensity and duration) of epileptic seizures in 70 % of patients. Four patients demonstrated substantial improvements on electroencephalogram (decreased epileptiform activity). One patient had complete suppression of epileptiform activity. Brivaracetam was most effective for bilateral convulsive seizures: 4 out of 5 patients experienced complete relief of these seizures.

Brivaracetam demonstrated good tolerability: no side effects were registered in this study. Six out of 8 participants (75 %) currently continue treatment with brivaracetam. It is important that none of the patients had to stop brivaracetam due to poor tolerability. Of note, all of study participants started to receive brivaracetam because they had seizures resistant to multiple (more than 2–3) AED.

Conclusion. Our findings suggest high efficacy and good tolerability of brivaracetam in patients with focal epilepsy. Our results are also consistent with the data reported by foreign authors.

Key words: epilepsy, intractable epilepsy, drug-resistant epilepsy, focal epilepsy, focal epileptic seizures, antiepileptic drug, brivaracetam, efficacy, tolerability

For citation: Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Efficacy and tolerability of brivaracetam in the treatment of epilepsy: literature review and own experience. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = *Russian Journal of Child Neurology* 2018;13(3):45–56.

Введение

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные эпилепсии составляют примерно 30 % среди всех форм эпилепсии, особенно у пациентов с фокальными приступами. По данным Р. Kwan и М. J. Brodie (2000, 2006), не менее чем у 30 % пациентов не удается добиться полного прекращения приступов на фоне антиэпилептической терапии. В этих случаях сохраняется надежда на успех нейрохирургического лечения и синтез новых антиэпилептических препаратов (АЭП) [13, 14].

В январе 2017 г. в России был зарегистрирован новейший АЭП бриварацетам (бривиак) — препарат для дополнительной терапии фокальных и вторично-генерализованных приступов, одобренный для применения у взрослых и подростков (с 16 лет) с эпилепсией. По своему строению бриварацетам близок к пирарцетаму и леветирарцетаму (однако имеет отличия в формуле) и относится к классу рарцетамов.

Механизм действия. Только в последние годы стало известно о важной роли синаптических протеинов в эпилептогенезе [26]. Основной механизм действия бриварацетама — селективное действие на SV2A-протеин (транспортный белок синаптических пузырьков) [19, 21]. В настоящее время синтезировано только 2 АЭП с этим новым уникальным механизмом действия — леветирарцетам и бриварацетам. Несмотря на то что точная роль белка SV2A еще не установлена, было показано, что он необходим для экзоцитоза пузырьков и выхода нейромедиаторов. Бриварацетам связывает гликопротеин SV2A в головном мозге, что препятствует высвобождению нейротрансмиттера глутамата и, таким образом, приводит к снижению частоты приступов [16]. Установлена способность

к образованию прочных связей между бриварацетамом и белком SV2A за счет высокой степени селективности препарата к SV2A. В отличие от леветирарцетама, бриварацетам отличается более высокой (в 15–30 раз) аффинностью к SV2A и более эффективно замедляет мобилизацию синаптических пузырьков. Предполагается, что эти 2 АЭП могут по-разному действовать на SV2A, т. е. оказывать действие на разные связывающие сайты или разные конформационные состояния этого белка [18, 25].

Фармакокинетика. Бриварацетам характеризуется линейной и предсказуемой фармакокинетикой, 100 % биодоступностью. За счет невысокого уровня связи с белками (20 %) и отсутствия индукции ферментов печени препарат имеет низкий риск лекарственных взаимодействий и может применяться в комбинации с любыми АЭП. Не влияет на концентрацию большинства АЭП, но может повышать концентрацию активного метаболита карбамазепина (карбамазепин-10,11-эпоксид). Исследования *in vitro* и *in vivo* показывают, что бриварацетам может ингибировать эпоксидгидролазу, приводя к увеличению концентрации карбамазепин-эпоксида при сопутствующем применении карбамазепина [2, 6].

С целью оценки изменения эффективности и переносимости карбамазепина в сочетании с бриварацетамом (в связи с увеличением уровня карбамазепин-10,11-эпоксида) проведен *post hoc* анализ объединенных данных 3 двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных исследований фазы III дополнительной терапии бриварацетамом у взрослых пациентов с резистентными фокальными приступами (N01252/NCT00490035, N01253/NCT00464269,

N01 358/NCT01 261 325) [6]. По данным этого анализа, не получено доказательств значимого изменения эффективности и переносимости карбамазепина и необходимости коррекции дозы карбамазепина при совместном приеме.

Индукторы ферментов печени могут вызывать небольшое (на 19–26 %) снижение концентрации бриварацетама в плазме; эти изменения не требуют коррекции дозы. Бриварацетам не снижает эффективность оральных контрацептивов.

По сравнению с леветирацетамом бриварацетам обладает более высокой липофильностью, быстрее проникает в мозг и связывается с SV2A-протеином; быстрее достигается пик концентрации в крови.

Форма выпуска и режим приема. Препарат выпускается в таблетках, содержащих 25, 50, 100 мг. Начальная доза составляет 50 или 100 мг/сут, в 2 приема; титрации не требуется (терапевтическая доза достигается с 1-го дня терапии). В дальнейшем доза может быть повышена до 200 мг/сут. Для пациентов и врачей очень удобно, что препарат сразу может быть назначен в терапевтической дозе. Терапевтический ответ может быть достигнут с 1-го дня приема; это особенно важно в ситуациях, требующих быстрого введения или замены АЭП [4, 10, 11]. Отсутствие необходимости титрации — еще одно важное преимущество бриварацетама перед леветирацетамом.

Эффективность. Бриварацетам в настоящее время зарегистрирован как препарат для лечения фокальных приступов, однако он обладает более широким спектром действия [19, 21]. В исследованиях на животных выявлено антиэпилептическое действие бриварацетама не только при фокальных приступах, но и в генетических моделях эпилепсии (L.J. Stephen, M.J. Brodie, 2018), что подтверждается и данными клинических и постмаркетинговых исследований [20].

Данные рандомизированных клинических исследований. Эффективность дополнительной терапии бриварацетамом в отношении фокальных приступов была доказана в 6 двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РКИ) II–III фазы, в которых участвовали в общей сложности 2399 пациентов 16–80 лет с резистентными фокальными приступами, несмотря на лечение 1–2 сопутствующими АЭП. Из них 1715 пациентов принимали бриварацетам в дозе 5–200 мг/сут в течение 5 лет и более (максимально), 684 пациента принимали плацебо. По результатам метаанализов РКИ доказана эффективность бриварацетама в дозе 50–200 мг/сут; терапия бриварацетамом приводила к уменьшению частоты приступов на 50 % и более в среднем у 39,5 % пациентов с резистентными фокальными приступами [4]. Ремиссия фокальных приступов была достигнута у 5,2 и 4 % пациентов, получавших бриварацетам в дозе 100 и 200 мг/сут соответственно, по сравнению

с 0,8 % пациентов в группе плацебо [4]. Доля пациентов, достигших ремиссии билатеральных судорожных приступов (БСП), составила до 43 % (при применении препарата в дозе 200 мг/сут). Объединенный анализ 3 основных РКИ показал максимальный терапевтический ответ при применении бриварацетама в ранней политерапии (не более 4 АЭП в анамнезе). В целом клинические исследования продемонстрировали достоверное уменьшение частоты приступов. Средний показатель редукции частоты приступов составил 30,5–53,1 % при применении препарата в дозе 50 мг/сут, 32,5–37,2 % — при терапии в дозе 100 мг/сут и 35,6 % — на дозе 200 мг/сут. Доля респондеров (пациентов с не менее чем 50 % уменьшением частоты приступов) составила 32,7–55,8 % при приеме 50 мг/сут, 36,0–38,9 % — при приеме 100 мг/сут и 37,8 % — при приеме 200 мг/сут [19]. В целом доля респондеров с уменьшением частоты приступов на 50 % и более варьировала от 30,3 до 55,8 % [1, 5, 8, 10, 12, 15, 19, 22–23].

Рассмотрим более подробно результаты одного из этих исследований — РКИ III фазы (N01 358/NCT01 261 325) [10]. В данном исследовании было рандомизировано 768 пациентов в возрасте от 16 до 80 лет, 760 включены в анализ эффективности: 259, 252 и 249 больных получали плацебо, бриварацетам 100 мг/сут и бриварацетам 200 мг/сут соответственно. В исследование включали пациентов с резистентными фокальными приступами, которые сохранялись, несмотря на лечение 1 или 2 сопутствующими АЭП. Исследование включало 8-недельный проспективный базовый период и 12-недельный период терапии. Показатель редукции частоты приступов за 28 дней (95 % доверительный интервал) составил 22,8 % для бриварацетама 100 мг/сут (13,3–31,2 %; $p < 0,001$) и 23,2 % для бриварацетама 200 мг/сут (13,8–31,6 %; $p < 0,001$). Доля респондеров (пациентов с уменьшением частоты приступов на 50 % и более) (отношение шансов по сравнению с плацебо; 95 % доверительный интервал) составила 21,6 % для плацебо, 38,9 % для бриварацетама 100 мг/сут (2,39; 1,6–3,6; $p < 0,001$) и 37,8 % для бриварацетама 200 мг/сут (2,19; 1,5–3,3; $p < 0,001$). Связанные с лечением побочные эффекты (ПЭ) зарегистрированы у 155 (59,4 %) из 261 пациента, получавшего плацебо, и у 340 (67,6 %) из 503 пациентов, получавших бриварацетам. Отмена препарата в связи с ПЭ проведена у 3,8; 8,3 и 6,8 % пациентов, получавших плацебо, бриварацетам 100 мг/сут и бриварацетам 200 мг/сут соответственно. ПЭ бриварацетама, встречающиеся существенно чаще, чем при приеме плацебо, включали сонливость (18,1 % случаев против 7,7 % в группе плацебо), головокружение (12,3 % против 5 % в группе плацебо) и повышенную утомляемость, усталость (9,5 % случаев против 3,8 % в группе плацебо) [10].

А. Diaz и соавт. (2016) провели объединенный анализ данных РКИ III фазы (NCT00490035, NCT00464269, NCT01261325) [7] и оценили эффективность бриварацетама в дозах 100 и 200 мг/сут в отношении различных типов эпилептических приступов: простых парциальных, сложных парциальных и вторично-генерализованных судорожных. *Post hoc* анализ исследований III фазы (NCT00490035, NCT00464269, NCT01261325) включал 409 пациентов с билатеральными тонико-клоническими приступами без выраженного фокального начала (БТКП). Исходная средняя частота приступов за 28 дней составила 8,1 для фокальных приступов всех типов и 3,0 для БТКП. За 12 нед терапии медиана снижения частоты приступов составила 25 % для простых фокальных приступов и 39 % для сложных фокальных приступов при приеме бриварацетама в дозе 100 мг/сут. Медиана сокращения частоты БТКП составила 66,6 % (бриварацетам 50 мг/сут), 61,2 % (бриварацетам 100 мг/сут), 82,1 % (бриварацетам 200 мг/сут) и 33,3 % в группе плацебо. Ремиссия БТКП была достигнута у 22,6; 31 и 36 % пациентов, получавших бриварацетам в дозах 50, 100 и 200 мг/сут соответственно, по сравнению с 14,8 % в группе плацебо. Таким образом, добавление к базовым АЭП бриварацетама в дозе 200 мг/сут позволило достичь свободы от приступов у 36 % пациентов с БТКП. Важный вывод: при более распространенном вовлечении головного мозга (по мере усложнения приступов) эффективность бриварацетама повышалась.

Постмаркетинговые исследования (в клинической практике). F. Zahnert и соавт. (2018) представили клинический опыт лечения бриварацетамом 93 пациентов, из них 12 (12,9 %) получали препарат в монотерапии. Средний период катamnестического наблюдения составил 4,85 мес (медиана — 4 мес; стандартное отклонение — 3,63 мес). У 57 пациентов до начала приема исследуемого препарата частота приступов составляла не менее 1 приступа в месяц, и период наблюдения на терапии бриварацетамом был не менее 4 нед. Доля респондеров (у которых эффективность терапии была ≥ 50 %) составила 35,1 % ($n = 20$) в этой группе, из них в 5 (8,8 %) случаях была достигнута ремиссия. В 50,5 % случаев (47 из 93) больные были переведены с леветирацетама на бриварацетам, из них у 43 (46,2 %) переход произошел одномоментно.

ПЭ зарегистрированы у 39,8 % пациентов, из них у 22,6 % отмечены поведенческие нарушения, у 25,8 % — другие ПЭ. ПЭ, связанные с применением леветирацетама, значительно уменьшились после перехода на бриварацетам [27].

Двенадцать пациентов получали бриварацетам в монотерапии, у 75 % пациентов приступы отсутствовали за период исследования, и улучшение ПЭ, наблюдаемых на терапии леветирацетамом, отмечено у 6 больных из 9.

Таким образом, исследование подтверждает эффективность, безопасность, простоту применения бриварацетама в лечении эпилепсии. Особенно целесообразно назначение бриварацетама пациентам, для которых препаратом выбора может быть леветирацетам, но его применение затруднено в связи с имеющимися сопутствующими психическими и поведенческими расстройствами [27].

Сравнительная эффективность бриварацетама по отношению к леветирацетаму. M. Hirsch и соавт. (2018) ретроспективно изучали эффективность и переносимость бриварацетама у пациентов, ранее получавших леветирацетам [9]. В исследование было включено 102 пациента, находящихся под наблюдением не менее 6 мес, средняя продолжительность лечения бриварацетамом составила 301,6 ($\pm 156,8$) сут. У 60 пациентов проведена одномоментная замена леветирацетама на бриварацетам, 42 — получали леветирацетам ранее, в прошлом. Из 46 больных, у которых имелись данные о частоте приступов до начала лечения бриварацетамом и период наблюдения на терапии бриварацетамом составил не менее 6 мес, у 10 (21,7 %) отмечено учащение приступов, у 15 (32,6 %) эффективность лечения бриварацетамом составила не менее 50 %, у 10 (21,7 %) достигнута ремиссия после введения бриварацетама.

Среди пациентов, которые были одномоментно переведены с леветирацетама на бриварацетам, уменьшение частоты приступов отметили пациенты с наиболее высокой конечной дозой бриварацетама (отношение к дозе леветирацетама — 1:10,1), у них имелся наибольший разрыв между начальной и конечной дозами бриварацетама; это позволяет предположить, что эффективность лечения леветирацетамом у них была недостаточной в связи с невозможностью дальнейшего увеличения дозы из-за ПЭ.

Показатель удержания на терапии через 6 мес составил 80,4 %. Двадцать восемь (57,1 %) из 49 пациентов с одномоментной заменой леветирацетама на бриварацетам из-за психических ПЭ отметили улучшение переносимости терапии. У 10 (23,8 %) из 42 больных, получавших леветирацетам в прошлом, на фоне терапии бриварацетамом среди ПЭ преобладали нарушения со стороны психики и поведения.

Таким образом, авторы сделали выводы о том, что плохая переносимость или неэффективность леветирацетама не исключает возможность хорошего эффекта на бриварацетам. Бриварацетам переносился значительно лучше, чем леветирацетам.

Применение бриварацетама при идиопатической генерализованной эпилепсии. Целью исследования A. Strzelczyk и соавт. (2018) была оценка эффективности и переносимости бриварацетама при генетических генерализованных эпилепсиях в клинической практике. Проведено многоцентровое ретроспективное

исследование, включающее 61 пациента в возрасте 9–90 лет (средний возраст — 29,8 года; 67 % пациентов — женщины); больные были резистентны к терапии АЭП. Длительность приема бриварацетама в этом исследовании составила до 24 мес. Показатель удержания на терапии — 82 % через 3 мес и 69 % через 6 мес. Эффективность ≥ 50 % зарегистрирована у 36 % пациентов через 2 мес лечения, 25 % пациентов находились в ремиссии через 3 мес лечения. При юношеской миоклонической эпилепсии эффективность ≥ 50 % зарегистрирована у 60 % пациентов, и у 40 % достигнута ремиссия. Длительная эффективность ≥ 50 % зарегистрирована у 17 (28 %) пациентов (11 (18 %) в ремиссии) через 6 мес лечения и более, у 14 (23 %) пациентов (10 (16 %) в ремиссии) — через 12 мес терапии и при более длительном лечении.

ПЭ зарегистрированы у 26 % пациентов; преимущественно встречались следующие ПЭ: сонливость, атаксия, поведенческие и психические нарушения. Авторы сделали выводы о том, что бриварацетам хорошо переносится при идиопатической генерализованной эпилепсии, показатели эффективности аналогичны таковым при фокальных эпилепсиях. Возможна одномоментная замена леветирацетама на бриварацетам в соотношении 15:1 у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией. Психические и поведенческие ПЭ бриварацетама менее выражены, чем при приеме леветирацетама; таким образом, бриварацетам может быть альтернативой у пациентов с хорошей эффективностью и плохой переносимостью леветирацетама [20].

Применение бриварацетама при эпилептических энцефалопатиях. L. M. Willems и соавт. (2018) оценили эффективность и переносимость бриварацетама в группе из 44 пациентов в возрасте 6–62 лет (средний возраст — 29 лет; 27 (61 %) — мужчины) с резистентными к терапии эпилептическими энцефалопатиями в многоцентровом ретроспективном когортном исследовании. Показатель удержания на терапии составил 65 % через 3 мес, 52 % через 6 мес и 41 % через 12 мес. Средний период лечения бриварацетамом в рамках исследования — 5 мес. У 3 пациентов до начала терапии препаратом исследования приступы отсутствовали. В ИТТ-анализ (intention-to-treat analysis — анализ в зависимости от назначенного лечения) включено 44 пациента (в том числе 3 пациента, которые находились в ремиссии до введения бриварацетама). Через 3 мес после начала терапии бриварацетамом у 20 (45 %) пациентов из 44 была зарегистрирована эффективность лечения: 4 (9 %) пациента находились в ремиссии (из них у 3 приступы отсутствовали до начала исследования), у 4 (9 %) отмечена эффективность от 25 до 50 %, у 12 (27 %) — эффективность > 50 %. Повышение частоты приступов было отмечено у 2 (5 %) больных, у остальных частота приступов не изменилась.

На фоне продолжения терапии через 6 мес у 19 пациентов была отмечена эффективность не менее 50 % (доля респондеров — 43 % пациентов в общей группе), из них у 2 (5 %) зарегистрирована ремиссия более 6 мес; через 12 мес приема бриварацетама доля респондеров составила 20 % (9 пациентов), из них 1 (2 %) больной находился в ремиссии длительностью > 12 мес.

Таким образом, исследование показало, что показатели эффективности бриварацетама при эпилептических энцефалопатиях соответствуют таковым при фокальных эпилепсиях. Бриварацетам достаточно хорошо переносился у пациентов этой категории [24].

Применение бриварацетама у детей. Для оценки фармакокинетики бриварацетама и его метаболитов у детей в равновесном состоянии с целью коррекции доз проводилось открытое мультицентровое исследование фазы IIa N01 263 (NCT00 422 422) применения бриварацетама у детей в возрасте от 1 мес до 16 лет с диагнозом эпилепсии и различными эпилептическими синдромами, принимающих 1–3 сопутствующих АЭП. N. Shoenmarker и соавт. (2017) проанализировали данные, полученные у 96 детей в рамках исследования N01 263 (NCT00 422 422), и показали, что рекомендуемая доза у детей составляет 2 мг/кг (в 2 приема), максимальная доза — 100 мг (в 2 приема) у пациентов с массой тела > 50 кг. При данном режиме дозирования равновесная концентрация у детей соответствовала таковой у взрослых, получающих максимальную рекомендованную дозу 200 мг/сут (100 мг 2 раза в день). При этом коррекции дозы у детей, получавших в качестве сопутствующей терапии вальпроат, карбамазепин или фенobarбитал, не требовалось. В дальнейшем часть пациентов перешла в долгосрочное наблюдение, часть — закончила исследование с постепенным снижением дозы. Исследование N01 263 — долгосрочное исследование бриварацетама III фазы у пациентов в возрасте ≤ 17 лет — в настоящее время продолжается, и ожидается публикация о безопасности и переносимости бриварацетама у детей [17].

Переносимость бриварацетама. Большинство авторов отмечена хорошая переносимость и безопасность бриварацетама [19, 21], в том числе меньший риск поведенческих нарушений по сравнению с леветирацетамом [19]. Основные ПЭ бриварацетама — головная боль, сонливость, головокружение, усталость и тошнота [19, 21]. Пациенты, у которых при приеме леветирацетама возникают психические ПЭ, также имеют риск их развития при приеме бриварацетама. Риск развития психических ПЭ (прежде всего агрессивного поведения) на фоне терапии бриварацетамом выше у пациентов с умственной отсталостью [3]. Однако при терапии бриварацетамом их частота и тяжесть меньше по сравнению с терапией

леветирацетамом [18]. Нужно учесть, что психические и поведенческие ПЭ — основные ПЭ леветирацетама (в остальном данный препарат имеет хорошую переносимость и благоприятный спектр ПЭ). Предполагается, что эти ПЭ менее выражены у бриварацетама потому, что этот препарат имеет более высокую (в 15–30 раз) аффинность к белку синаптических пузырьков, и по этой причине для достижения его антиэпилептического действия нужно значительно меньшее количество вещества [16]; так, переход с леветирацетама на бриварацетам происходит в соотношении 10:1–15:1 [19, 21].

В исследованиях на животных было показано, что леветирацетам и бриварацетам не оказывают эффекта на локомоторные функции, уровень тревоги, механизм формирования страха, проявления депрессии и память у крыс. Однако введение леветирацетама приводило к изменению социальных взаимодействий и способствовало усилению агрессивного поведения. У крыс, получающих леветирацетам, отмечены нарастание агрессивного поведения в 5 раз и значимое снижение механизмов социальной адаптации по сравнению с контрольной группой животных. При введении бриварацетама не было отмечено существенного нарастания агрессивного поведения по сравнению с группой контроля [16]. Таким образом, по результатам этого исследования на животных авторы предполагают, что бриварацетам является хорошей альтернативой у пациентов, отметивших нарастание агрессии при приеме леветирацетама [16].

С учетом достаточно частого развития психических ПЭ при приеме леветирацетама и того, что бриварацетам переносится лучше, риск поведенческих и психических ПЭ ниже, препарат может служить хорошей альтернативой леветирацетаму у больных эпилепсией с непсихотическими поведенческими ПЭ.

Бриварацетам не оказывает негативного влияния на когнитивные функции. Этот препарат можно сразу назначать в терапевтической дозе. Однако есть мнение, что более медленная титрация снизит риск ПЭ бриварацетама, как это справедливо и в отношении всех других АЭП [18].

Преимущества бриварацетама. Таким образом, хотелось бы суммировать сильные стороны бриварацетама и его преимущества перед другими АЭП [4, 10, 11]:

- линейная и предсказуемая фармакокинетика;
- быстрое всасывание и быстрое достижение пиковой концентрации;
- благодаря высокой липофильности препарат быстро проникает в мозг и достигает мишени (SV2A) уже через несколько минут после введения;
- быстрая титрация, препарат может быть введен сразу в терапевтической дозе;

- низкий риск лекарственных взаимодействий, сочетается с любыми АЭП (связь с белками — 20 %; не индуцирует ферменты печени, но может повышать концентрацию карбамазепин-10,11-эпоксида);
- широкий спектр антиэпилептического действия в экспериментальных исследованиях;
- исследования I фазы доказали хорошую переносимость и благоприятный фармакокинетический профиль бриварацетама в широком диапазоне доз (200–800 мг/сут);
- в 3 исследованиях III фазы показана высокая эффективность, хорошая переносимость в дозах 50–200 мг/сут в дополнительной терапии резистентных фокальных приступов;
- высокая эффективность у пациентов с БСП;
- длительное сохранение терапевтического ответа и хорошей переносимости в исследованиях длительной терапии;
- хорошая переносимость, в том числе низкая частота психических ПЭ.

Преимущества перед леветирацетамом [4, 10, 11]:

- механизм действия: в 15–30 раз выше сродство к SV2A;
- выше липофильность — более быстрое проникновение в мозг и связь с SV2A, быстрое (через несколько минут) достижение пиковой концентрации. Достигает мишени (SV2A) уже через несколько минут после введения;
- нет необходимости в титрации, препарат сразу может быть назначен в терапевтической дозе;
- терапевтическая доза бриварацетама в 10–15 раз ниже (предполагается, что применение менее высоких доз отчасти объясняет лучшую переносимость);
- принципиально: лучшая переносимость — ниже риск поведенческих и психических ПЭ. Поэтому бриварацетам может быть назначен пациентам, у которых леветирацетам эффективен, но вызывает поведенческие ПЭ.

Представляем собственный опыт применения бриварацетама в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (ИДНЭ им. Свт. Луки) в лечении эпилепсии в условиях повседневной клинической практики. Обобщены результаты, полученные в период с 1 февраля 2017 г. по 1 сентября 2018 г.

Материалы и методы

В исследование были включены больные эпилепсией старше 16 лет, наблюдавшиеся в ИДНЭ им. Свт. Луки и ИДВНЭ им. Свт. Луки в период с 1 февраля 2017 г. по 1 сентября 2018 г. и получавшие бриварацетам в качестве дополнительного препарата (в политерапии) для лечения фокальных приступов и БСП. Все пациенты были консультированы эпилептологом

наших центров не менее 2 раз за период наблюдения; в целом осмотры наших пациентов в период наблюдения (и ранее, до назначения бриварацетама) проводились каждые 3–6 мес. За период наблюдения бриварацетам назначен 12 пациентам, однако в настоящее время катamnестические данные получены лишь у 8 пациентов с фокальной эпилепсией. Таким образом, в анализ были включены 8 пациентов в возрасте от 16 до 35 лет (средний возраст — 18,3 года), из них 2 — мужского пола, 6 — женского. Период катamnестического наблюдения составил от 1 до 7,5 мес.

Этиологическими факторами фокальной эпилепсии были последствия гипоксически-ишемической перинатальной энцефалопатии (4 пациента), фокальная кортикальная дисплазия (2 пациента); фокальная эпилепсия неизвестной этиологии диагностирована у 2 пациентов.

Всем больным проводились: подробный сбор анамнестических данных, оценка неврологического статуса в динамике, краткое нейропсихологическое тестирование (оценка памяти, внимания, уровня развития когнитивных функций). Для установления диагноза эпилепсии, определения типа приступов и эпилептического синдрома всем пациентам проводилось электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование в динамике, включая обязательное видео-ЭЭГ-мониторирование с включением сна (ЭЭГА-21/26 Энцeфалан-131-03). С целью определения этиологии эпилепсии всем пациентам проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) (GE, 1,5 T) или высокоразрешающая МРТ (3 T по эпилептологической программе — по показаниям). У 4 больных проведены генетические анализы (включая тандемную масс-спектрометрию) для исключения наследственных нарушений метаболизма, расширенный хромосомный микроматричный анализ, панель генов «Наследственные эпилепсии». При этом в 2 случаях патологии не было выявлено, и в 2 случаях результат к настоящему времени не получен (анализ находится в работе).

Для исключения ПЭ терапии в процессе динамического наблюдения выполнялись лабораторные исследования (общий и биохимический анализы крови, определение концентрации вальпроевой кислоты или карбамазепина в крови методом газо-жидкостной хроматографии для пациентов, получающих эти препараты), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, консультация педиатра или терапевта, по показаниям — консультация психиатра.

Бривиак был добавлен к 1–2 АЭП (вальпроат, топирамат и/или карбамазепин, окскарбазепин). Вместе с 1 АЭП бривиак получали 6 больных, с 2 АЭП — 2 пациента.

Дозы бривиака в нашем исследовании варьировали от 100 до 200 мг/сут в 2 приема. Бривиак назначался в стартовой дозе 50 мг/сут. Через 3–7 дней

проводилось повышение дозы до 100 мг/сут. При необходимости в дальнейшем доза постепенно увеличивалась до 200 мг/сут. В большинстве случаев бривиак вводился с одновременной отменой одного из других неэффективных АЭП.

Результаты и обсуждение

В качестве критерия эффективности мы оценивали уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 % по сравнению с исходным уровнем (до начала приема бриварацетама). Также мы отмечали пациентов, у которых была достигнута ремиссия, в том числе ремиссия одного из типов приступов при продолжении приступов другого типа, пациентов, отметивших уменьшение тяжести и продолжительности приступов.

Эффективность >50 % (снижение частоты приступов на 50 % и более) была зарегистрирована у 4 (50 %) пациентов, эффективность 25–50 % — у 2 (25 %). Минимальная клиническая эффективность и отсутствие эффекта отмечены в 1 (12,5 %) случае, аггавация приступов (фокальных моторных) — в 1 (12,5 %) случае. Бривиак существенно уменьшил тяжесть (выраженность и продолжительность) эпилептических приступов у 70 % больных.

У 4 пациентов отмечено существенное улучшение на ЭЭГ в виде уменьшения индекса эпилептиформной активности, у 1 пациента — полное блокирование эпилептиформной активности.

В целом терапевтический эффект (редукция частоты приступов не менее чем на 50 %) был достигнут у 4 (50 %) пациентов.

У большинства (6 из 8) больных сочетались фокальные приступы нескольких типов: БСП + фокальные моторные (3 пациента); БСП + фокальные сенсорные (1 пациент); БСП + фокальные моторные и сенсорные (1); фокальные сенсорные + фокальные моторные (1). Приступы одного типа отмечены в 2 случаях: только фокальные моторные (1 пациент), только фокальные сенсорные (1 пациент).

Наибольшая эффективность бриварацетама отмечена в отношении БСП: они отсутствуют на фоне терапии у 4 из 5 больных с приступами этого типа. Эффект в отношении фокальных моторных приступов: ремиссия >6 мес — 1 пациент, уменьшение частоты на 50 % и более — 4 из 6 пациентов. Наименее выраженный эффект бриварацетама отмечен в отношении фокальных сенсорных приступов: уменьшение частоты на 50 % и более диагностировано только у 1 из 4 пациентов. У 1 пациентки (М.А., 25 лет) после введения бриварацетама достигнута ремиссия БСП и фокальных клонических приступов при сохранении фокальных сенсорных приступов (уменьшение их частоты >50 %).

В нашем исследовании отмечена хорошая переносимость бриварацетама; ПЭ не было отмечено ни в одном случае.

В настоящее время 6 (75 %) пациентов из 8 продолжают терапию бриварацетамом. Длительность наблюдения на терапии бриварацетамом — от 1 до 7,5 мес. У 2 пациентов проведена замена бриваака на другой АЭП.

Важно отметить, что ни в одном случае бриваак не был отменен в связи с плохой переносимостью. В 2 случаях проведена отмена бриваака из-за отсутствия эффекта (у 1 пациента — учащение приступов).

Следует учитывать, что во всех случаях бриваак был назначен пациентам, абсолютно резистентным ко многим (более 2–3) АЭП.

Таким образом, наше исследование показало высокую эффективность и хорошую переносимость бриварацетама у пациентов со структурной фокальной эпилепсией, что согласуется с данными по эффективности бриварацетама, ранее полученными в зарубежных исследованиях.

Представляем описание клинического случая наблюдаемого нами пациента.

Клинический случай

Пациентка М.А., 22.09.1992 г.р., 25 лет. Наблюдается в ИДНЭ им Свт. Луки с сентября 2004 (с 14 лет). Диагноз: структурная фокальная эпилепсия (G 40.2). Этиология: глиоз левой височно-теменно-затылочной области (последствия перинатального гипоксически-травматического поражения центральной нервной системы). Приступы: фокальные сенсорные, фокальные клонические, БСП.

Перинатальный анамнез: преждевременные роды на 34-й неделе гестации, масса тела — 2700 г, хроническая гипоксия плода, в течение 1 мес находилась на искусственной вентиляции легких, диагностировано кровоизлияние в мозг; в перинатальном периоде перенесла вирусный гепатит С. Развитие соответствовало возрасту.

В возрасте 12 лет появились приступы онемения левой руки с переходом на правую руку с клоническими подергиваниями при сохранном сознании, длительностью до 1 мин, частотой 3–4 раза в месяц. Через 6 мес ночью — первый БСП длительностью 2 мин.

Получала карбамазепин (финлепсин, тегретол ЦР) в дозе от 800 до 1200 мг/сут (максимально) и вальпроат (конвульсофин) в дозе от 750 до 1950 мг/сут (максимально). Частота приступов — до 2 раз в неделю, эпизодически серийное течение (до 10 приступов в сутки).

На фоне увеличения дозы препаратов приступы онемения не всегда сопровождалась эпилептической активностью на ЭЭГ, отмечались периоды нормализации ЭЭГ и периоды ремиссии длительностью от нескольких месяцев до 1 года. ПЭ: резкое увеличение массы тела, нейтропения.

Попытка постепенного уменьшения дозы вальпроата (в 2009 г. в связи с ремиссией моторных приступов около 3 лет) привела к рецидиву приступов.

В дальнейшем приступы (сенсорные (онемение) и моторные (сведение и отведение правой руки)) сохранялись с частотой до 1 раза в 1–3 мес, возникали спонтанно и при движениях правой кистью. Например, один приступ возник при размешивании крема правой рукой.

Приступы происходят в сознании. В 2012 г. после серии приступов пациентка отметила кратковременную потерю речи.

В дальнейшем получала тегретол в комбинации с ламотриджином (резкое учащение приступов), лакосамидом, леветирацетамом, топираматом, зонисамидом — без существенного эффекта.

В связи с планируемым замужеством и беременностью в 2012 г. переведена на монотерапию тегретолом ЦР в дозе 1200 мг/сут с небольшим нарастанием частоты фокальных сенсорных и моторных приступов, но с редкими БСП.

Неврологический статус на 2004 г. (14 лет): учится в общей школе, успевает хорошо. Расходящееся косоглазие ОД, сглажена левая носогубная складка. Положительный рефлекс Бабинского. Выраженная дисметрия в левой кисти. Легкие когнитивные нарушения.

В настоящее время: сохраняется расходящееся косоглазие. Сухожильная гиперрефлексия D > S. Пациентка парализована.

Ночной видео-ЭЭГ-мониторинг (НВЭМ) (2004 г.): периодическое региональное замедление в правой височной области. Эпилептиформная активность регистрируется в виде пробегов комплексов острая — медленная волна до 10 с в левой теменно-затылочной области во сне. НВЭМ (2009 г.) — улучшение: эпилептиформная активность острая — медленная волна слева по задним отделам во сне регистрируется низким индексом. НВЭМ (2011 г.): периодическое замедление в височно-теменной области слева с включением острых волн (рис. 1). НВЭМ (2015 г.): эпилептиформной активности нет, периодическое замедление по правой височной области. НВЭМ (2016 г.): периодическое региональное замедление по правым и левым затылочным отведениям независимо. Единичные острые волны по левым затылочным отведениям во сне. НВЭМ (2017 г.): периодическое региональное замедление по правым височным отведениям с включением единичных острых волн.

Рутинная МРТ (2004 г.): киста левой затылочной области с вовлечением заднего рога левого бокового желудочка (результат кровоизлияния в перинатальном периоде).

Высокоразрешающая МРТ с напряжением поля 3 Т (2012 г., Санкт-Петербург; консультация проф. Х. Хольтхаузена): на фоне умеренной диффузной кортикальной атрофии визуализируются выраженные рубцовые изменения в левой височно-теменно-затылочной области как результат перинатального поражения головного мозга (рис. 2).



Рис. 1. Пациентка М.А., 20 лет. Структурная фокальная эпилепсия. Электроэнцефалограмма: регистрируется продолженная пик-волновая активность по левым височным отведениям с распространением на левые теменные отделы в структуре регионального замедления
Fig. 1. Patient M.A., 20 y. o. Structural focal epilepsy. Electroencephalogram: continuous spike-and-wave activity in the left temporal leads spreading to the left parietal area within regional slowing

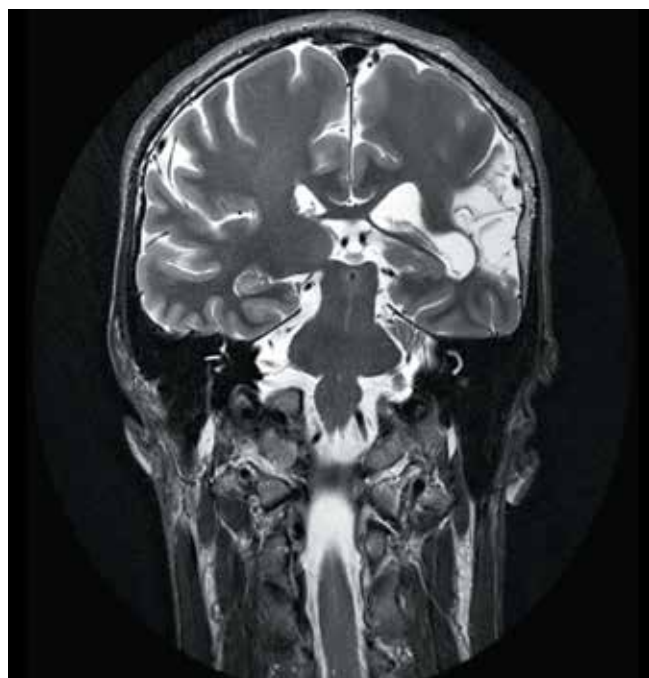


Рис. 2. Пациентка М.А., 20 лет. Структурная фокальная эпилепсия. Магнитно-резонансная томография с высоким разрешением: на фоне умеренной диффузной кортикальной атрофии визуализируются выраженные рубцовые изменения в левой височно-теменно-затылочной области как результат перинатального поражения головного мозга
Fig. 2. Patient M.A., 20 y. o. Structural focal epilepsy. High-resolution magnetic resonance image: pronounced scarring (result of perinatal brain lesions) on the background of moderate diffuse cortical atrophy is observed in the left temporoparietooccipital area

В 2014 г. в связи с сохранением приступов семья рассматривала вопрос о хирургическом лечении. В ноябре 2014 г. консультирована проф. Хольтхаузенном

(Германия). В 2015 г. проходила обследование в Schön Klinik Vogtareuth (Германия).

В Германии назначена замена тегретола на ламотриджин (ламиктал) — резкое ухудшение в виде учащения фокальных моторных приступов в правой руке и возникновения тяжелых БСП. Вновь переведена на монотерапию тегретолом в дозе 1000 мг/сут.

В 2016 г. (в возрасте 24 года) наблюдалась во время беременности. Получала тегретола ЦР в дозе 1200 мг/сут. За весь период беременности возникло 2 коротких фокальных моторных приступа (судороги правой руки без потери сознания). Приступов с отключением сознания не отмечалось.

В декабре 2016 г. благополучно в срок родила здорового мальчика. Было сделано кесарево сечение по настоянию деда ребенка. Сейчас ребенку 2 года 4 мес, находился на грудном вскармливании до 1 года 8 мес; психомоторное развитие в норме.

После родов впервые консультирована в декабре 2017 г. В этот период частота фокальных сенсорных приступов и фокальных клонических приступов в правой руке составляла в среднем 2–3 раза в месяц, БСП отсутствовали. НВЭМ: периодическое региональное замедление по правым височным отведениям с включением единичных острых волн.

Проводилась терапия тегретолом ЦР в дозе 600 мг 2 раза в день (1200 мг/сут). Концентрация карбамазепина — 8,3 мкг/мл (минимальная). С целью уменьшения частоты приступов было рекомендовано к карбамазепину добавить бриварacetам (бривиак). Рекомендовано введение препарата по схеме: стартовая доза — 25 мг 2 раза в день, через неделю — 50 мг 2 раза в день (100 мг/сут). Препарат был введен не сразу (так как пациентка постепенно завершала грудное вскармливание). Двадцать седьмого января 2018 г. (до введения бривиака) возник БСП; 30 января началось введение бривиака, 6 февраля бривиак был введен в рекомендованной дозе 100 мг/сут. В течение 2 нед на фоне введения бривиака приступы отсутствовали. Двенадцатого февраля 2018 г. возник короткий фокальный клонический приступ в правой руке (на фоне терапии тегретолом 1200 мг/сут и бривиаком 100 мг/сут). Рекомендовано увеличить дозу бривиака по схеме: 50 мг утром и 100 мг вечером, через неделю — 100 мг утром и 100 мг вечером.

На следующей консультации в ИДНЭ им Свт. Луки (26 июня 2018 г.) было отмечено, что при увеличении дозы бривиака приступы в виде онемения возникают только в том случае, если увеличивается промежуток между приемом препаратов (в выходные). БСП отсутствуют. Фокальные моторные (клонические) приступы отсутствуют.

НВЭМ (июнь 2018 г.) — улучшение: регистрируется периодическое замедление по правым височным отведениям, эпилептиформная активность полностью блокирована.

Терапию пациентка переносит хорошо. Рекомендовано продолжение терапии: карбамазепин пролонгированного действия (принимает тегретол ЦР) 600 мг 2 раза в день (1200 мг/сут; концентрация карбамазепина — 6,6 мкг/мл (минимальная)) + бриварацетам (бривиаек) 100 мг 2 раза в день (200 мг/сут).

Таким образом, у пациентки с труднокурабельной структурной фокальной эпилепсией при добавлении бривиака 2-м препаратом отмечено значительное улучшение в виде ремиссии БСП, фокальных моторных приступов и значительного (>50 %) сокращения частоты сенсорных фокальных приступов, а также значительного улучшения ЭЭГ (полного блокирования эпилептиформной активности). В настоящее время продолжительность терапии составляет 7,5 мес. Лечение переносит хорошо.

Заключение

Данные международных исследований и полученные нами результаты подтверждают эффективность и хорошую переносимость нового АЭП бриварацетама даже у пациентов с резистентными к терапии формами эпилепсии. Бриварацетам имеет более благоприятные показатели переносимости, чем леветирацетам, и может быть назначен пациентам, у которых леветирацетам эффективен, но плохо переносится. Бриварацетам по критериям эффективность/переносимость имеет целый ряд преимуществ перед другими АЭП и должен найти применение не только при резистентных формах эпилепсии, но и, прежде всего, как препарат 1-й или 2-й комбинации при неэффективности базовой монотерапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карлов В.А., Власов П.Н., Жидкова И.А. и др. Бриварацетам в лечении больных эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2017;117(9):55–62. [Karlov V.A., Vlasov P.N., Zhidkova I.A. et al. Brivaracetam in the treatment of epilepsy. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2017;117(9):55–62. (In Russ.)].
2. Инструкция по применению препарата Бривиаек®. Доступно по: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b8cf75da-e645-4d3d-aa29-a64a9e35cd6f&t. [Medication package insert for Briviact®. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b8cf75da-e645-4d3d-aa29-a64a9e35cd6f&t. (In Russ.)].
3. Andres E., Kerling F., Hamer H., Winterholler M. Behavioural changes in patients with intellectual disability treated with brivaracetam. Acta Neurol Scand 2018;138(3):195–202. PMID: 29658982. DOI: 10.1111/ane.12943.
4. Ben-Menachem E., Mameniskienė R., Quarato P.P. et al. Efficacy and safety of brivaracetam for partial-onset seizures in 3 pooled clinical studies. Neurology 2016;87(3):314–23. PMID: 27335114. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002864.
5. Biton V., Berkovic S.F., Abou-Khalil B. et al. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Epilepsia 2014;55(1):57–66. PMID: 24446953. DOI: 10.1111/epi.12433.
6. Brodie M.J., Fakhoury T., McDonough B. et al. Brivaracetam-induced elevation of carbamazepine epoxide levels: A post-hoc analysis from the clinical development program. Epilepsy Res 2018;145:55–62. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2018.06.002.
7. Diaz A., Elmoufti S., Schiemann J., Whitesides J. Efficacy and safety of adjunctive brivaracetam for partial-onset (focal) seizures (POS) in patients with Type IC seizures at baseline: Pooled results from three fixed-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. Neurology 2016;86(16 Suppl). Annual meeting of the 68th American Academy of Neurology (AAN), April 15–21, 2016, Vancouver, Canada. Abstr. P2.042.
8. French J.A., Costantini C., Brodsky A. et al. Adjunctive Brivaracetam for refractory partial-onset seizures: a randomized, controlled trial. Neurology 2010;75(6):519–25. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ec77ff.
9. Hirsch M., Hintz M., Specht A., Schulze-Bonhage A. Tolerability, efficacy and retention rate of Brivaracetam in patients previously treated with Levetiracetam: a monocenter retrospective outcome analysis. Seizure 2018;61:98–103. PMID: 30118932. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.07.017.
10. Klein P., Schiemann J., Sperling M.R. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive Brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. Epilepsia 2015;56(12):1890–8. PMID: 26471380. DOI: 10.1111/epi.13212.
11. Klein P., Diaz A., Gasalla T., Whitesides J. A review of the pharmacology and clinical efficacy of brivaracetam. Clin Pharmacol 2018;10:1–22. PMID: 29403319. DOI: 10.2147/CPAA.S114072.
12. Kwan P., Trinka E., van Paesschen W. et al. Adjunctive Brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. Epilepsia 2014;55(1):38–46. PMID: 24116853. DOI: 10.1111/epi.12391.
13. Kwan P., Brodie M.J. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? Seizure 2000;9(7):464–8. PMID: 11034869. DOI: 10.1053/seiz.2000.0442.
14. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. Expert Rev Neurother 2006;6(3):397–406. PMID: 16533143. DOI: 10.1586/14737175.6.3.397.
15. Ryvlin P., Wërthahn K.J., Blaszczak B. et al. Adjunctive Brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Epilepsia 2014;55(1):47–56. PMID: 24256083. DOI: 10.1111/epi.12432.
16. Sanon N.T., Gagné J., Wolf D.C. et al. Favorable adverse effect profile of brivaracetam vs levetiracetam in a preclinical model. Epilepsy Behav 2018;79:117–25. PMID: 29287214. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.11.019.
17. Shoenmarker N., Wade J.R., Stockis A. Brivaracetam population pharmacokinetics in children with epilepsy aged 1 month to 16 years. Eur J Clin Pharmacol 2017;73(6):727–33. PMID: 28280887. DOI: 10.1007/s00228-017-2230-6.
18. Stephen L.J., Brodie M.J. Brivaracetam: a novel antiepileptic drug for focal-onset seizures. Ther Adv Neurol Disord 2017;11:1756285617742081. PMID: 29399049. DOI: 10.1177/1756285617742081.

19. Strzelczyk A., Steinig I., Klein K.M. et al. Brivaracetam for add-on treatment in focal epilepsy. *Nervenarzt* 2016;87(10):1086–93. PMID: 27389600. DOI: 10.1007/s00115-016-0163-4.
20. Strzelczyk A., Kay L., Bauer S. et al. Use of brivaracetam in genetic generalized epilepsies and for acute, intravenous treatment of absence status epilepticus. *Epilepsia* 2018;59(8):1549–56. PMID: 29943451. DOI: 10.1111/epi.14476.
21. Strzelczyk A., Klein K.M., Willems L.M. et al. Brivaracetam in the treatment of focal and idiopathic generalized epilepsies and of status epilepticus. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9(5):637–45. PMID: 26891946. DOI: 10.1586/17512433.2016.1156529.
22. Toledo M., Whitesides J., Schiemann J. et al. Safety, tolerability, and seizure control during long-term treatment with adjunctive Brivaracetam for partial-onset seizures. *Epilepsia* 2016;57(7):1139–51. PMID: 27265725. DOI: 10.1111/epi.13416.
23. Van Paesschen W., Hirsch E., Johnson M. et al. Efficacy and tolerability of adjunctive Brivaracetam in adults with uncontrolled partial-onset seizures: a phase IIb, randomized, controlled trial. *Epilepsia* 2013;54(1):89–97. PMID: 22813235. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03598.x.
24. Willems L.M., Bertsche A., Bösebeck F. et al. Retention, and tolerability of brivaracetam in patients with epileptic encephalopathies: a multicenter cohort study from Germany. *Front Neurol* 2018;9:569. PMID: 30083127. DOI: 10.3389/fneur.2018.00569.
25. Wood M.D., Sands Z.A., Vandenplas C., Gillard M. Further evidence for a differential interaction of brivaracetam and levetiracetam with the synaptic vesicle 2A protein. *Epilepsia* 2018;59(9):e147–51. PMID: 30144048. DOI: 10.1111/epi.14532.
26. Xiao X., Ouyang Y., Song Z., Zheng W. Progress in synaptic mechanism in epileptogenesis. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2018;43(1):90–4. PMID: 30154297. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2018.01.014.
27. Zahnert F., Krause K., Immisch I. et al. Brivaracetam in the treatment of patients with epilepsy—first clinical experiences. *Front Neurol* 2018;6:9:38. PMID: 29467714. DOI: 10.3389/fneur.2018.00038.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.



БРИВИАК

бриварацетам

Эффективная терапевтическая доза – с первого дня терапии



- Новый препарат с уникальным механизмом действия¹
- Оптимальный контроль эпилептических приступов в комбинированной терапии^{1,3}

Краткая инструкция по применению препарата Бривиак

Действующее вещество: бриварацетам. Формы выпуска: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг № 14; 25, 50 мг, 75 мг, 100 мг № 100.

Показания: Бривиак показан в качестве дополнительной терапии в лечении парциальных судорожных приступов с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и подростков с 16 лет, страдающих эпилепсией.

Способы применения и дозы: Внутрь, не разжевывая, запивая водой, независимо от приема пищи. Рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг/сутки или 100 мг/сутки, по решению лечащего врача, исходя из требуемого противосудорожного эффекта и потенциального побочного действия. Суточная доза делится поровну на два приема, утром и вечером. В зависимости от индивидуального ответа пациента и переносимости, доза может быть изменена в пределах от 50 мг/сутки до 200 мг/сутки, в которых бриварацетам эффективен в качестве сопутствующей терапии ПСП. Первоначальная титрация дозы до эффективной не требует учета переносимости терапии бриварацетамом. В случае пропуска одной или нескольких доз рекомендуется принять пропущенную дозу препарата как можно скорее; следующую дозу принимают в обычное время утром или вечером. Восполнение пропущенной дозы позволит избежать снижения концентрации бриварацетама в плазме ниже эффективного уровня и предотвратить рецидив судорожных приступов.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к активному веществу или другим производным пирролидона, а также любому из вспомогательных компонентов, перечисленных в разделе «Состав». Детский возраст до 16 лет (в связи с отсутствием клинических данных). Редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. Терминальная почечная недостаточность, требующая гемодиализа (в связи с отсутствием клинических данных).

С осторожностью: Бриварацетам не рекомендуется у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, нуждающихся в гемодиализе, из-за отсутствия клинических данных. Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется. У пациентов с хроническими заболеваниями печени экспозиция бриварацетама повышена. Следует начать с дозы 50 мг/сутки. Рекомендуемая максимальная суточная доза для всех стадий печеночной недостаточности составляет 150 мг, разделенные на два приема.

Меры предосторожности: У пациентов с наличием суицидальных мыслей и попыток суицида, нарушений функции печени.

Побочное действие: Безопасность препарата Бривиак оценивали у 2388 пациентов, из которых 1740 получали бриварацетам в течение ≥ 6 мес. Нежелательные реакции представлены в соответствии с поражением органов и систем органов и классификацией по частоте встречаемости: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, но < 1/10). Очень частые нежелательные реакции: головокружение, сонливость. Частые нежелательные реакции: грипп, снижение аппетита, депрессия, тревожность, бессонница, раздражительность, судороги, вертиго, инфекции верхних дыхательных путей, кашель, тошнота, рвота, запор, утомляемость.

¹ French J. Will Brivacresetam Help My Patient? Only Time Will Tell. Epilepsy Curr. 2017 Jan-Feb;17(1):35-36. doi: 10.5698/1535-7511-17.1.35.

² Bets T, Weegmans T, Crawford P. A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. Seizure 2000; 9:80-87.

³ Инструкция по медицинскому применению препарата Бривиак. ЛП-004084, http://gls.rsmirad.ru, дата доступа: июль 2017.

Взаимодействия: Бриварацетам характеризуется низким потенциалом к участию в меклекарственных взаимодействиях in vitro. Основным путем биотрансформации бриварацетама является в CYP-независимом гидролизе. Вторым путем биотрансформации является гидроксилирование, опосредованное изоферментом CYP2C19 (см. раздел «Фармакокинетика»). Возможно повышение концентрации бриварацетама при его комбинировании с мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (флуконазол, флуоксамин), однако риск клинически значимого взаимодействия, опосредованного изоферментом CYP2C19, считается низким. Одновременное применение у здоровых добровольцев с мощным индуктором фермента рифампицином (600 мг/сутки в течение 5 дней) сопровождалось снижением значения экспозиции бриварацетама на 45%. Следует корректировать дозу бриварацетама у пациентов, начинающих или завершающих терапию рифампицином. Концентрация бриварацетама в плазме крови снижается при его совместном применении с ПЗП, являющимися мощными индукторами ферментов (карбамазепином, фенобарбиталом, феноитоном), однако коррекции дозы препаратов в данной ситуации не требуется. Другие мощные индукторы ферментов (такие, как зверобой продырявленный) также могут снижать системную экспозицию бриварацетама. Следовательно, следует соблюдать осторожность в начале и при завершении приема Зверобоя продырявленного на фоне лечения бриварацетамом. Бриварацетам в дозах от 50 до 150 мг/сутки не влиял на AUC мидазолама (метаболизируемого изоферментом CYP3A4). Риск развития клинически значимых взаимодействий, опосредованных изоферментом CYP3A4, считается низким. Исследования in vitro показали, что бриварацетам ингибирует изоферменты CYP450 в незначительной степени, либо не ингибирует их вообще, за исключением CYP2C19. Бриварацетам может повышать концентрацию в плазме крови лекарственных препаратов, метаболизируемых с участием изофермента CYP2C19 (например, ланзопрозола, омепразола, дизепами). В контролируемых исследованиях концентрации эпоксида карбамазепина в плазме крови возражали, в среднем, на 37%, 62% и 98% при низкой вариабельности) на фоне одновременного применения бриварацетама в дозах 50 мг/сутки, 100 мг/сутки или 200 мг/сутки, соответственно. Профиль безопасности не изменился. Не обнаружено дополнительного эффекта бриварацетама и вальпроата на AUC эпоксида карбамазепина. Сочетанное применение бриварацетама (в дозе 100 мг/сутки) с пероральным контрацептивом, содержащим этилэстрадиол (0,03 мг) и левоноргестрел (0,15 мг) не оказывало влияния на параметры фармакокинетики любого из компонентов этой комбинации. Эффект алкоголя на психоomotorную функцию, внимание и память удавался при одновременном применении с бриварацетамом. Не рекомендуется употреблять алкоголь на фоне терапии бриварацетамом.

Полную информацию о побочных эффектах и лекарственных взаимодействиях читайте в инструкции по применению препарата

Регистрационное удостоверение: ЛП-004084; 18.01.17.

Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению перед назначением препарата.



За дополнительной информацией обращайтесь:

ООО «ЮСБ Фарма», Москва, 105082, Переведеновский пер., д. 13, стр. 21. Тел.: 8 495 644-3322, факс: 8 495 644-3329

E-mail: medinfo.rus@ucb.com, www.ucbrussia.ru

RUCIS/MPR/1708/0081