

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИМПАТА (ЛАКОСАМИД) У ПАЦИЕНТКИ С РЕЗИСТЕНТНОЙ ФОРМОЙ КРИПТОГЕННОЙ ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИИ С ФОКАЛЬНЫМИ АУТОМОТОРНЫМИ И ВТОРИЧНО-ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ СУДОРОЖНЫМИ ПРИСТУПАМИ (ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ)

М.Б. Миронов, К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева

EFFICACY OF VIMPAT (LACOSAMIDE) IN THE TREATMENT OF DRUG-RESISTANT CRYPTOGENIC FOCAL EPILEPSY WITH FOCAL AUTOMOTOR AND SECONDARILY GENERALIZED SEIZURES (A CLINICAL CASE)

M.B. Mironov, K.Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva

Институт детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки, Москва

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные эпилепсии составляют примерно 30% среди всех форм эпилепсии. Представлено описание случая применения нового антиэпилептического препарата лакосамид (вимпат) и достижения ремиссии приступов у пациентки 31 года с резистентной формой криптогенной фокальной эпилепсии с фокальными аутомоторными и вторично-генерализованными судорожными приступами. Представлен обзор литературы, посвященной эффективности и переносимости лакосамида при резистентной эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, резистентная к терапии эпилепсия, лакосамид, эффективность, переносимость.

Despite the considerable advances of epileptology drug-resistant epilepsies consist about 30% among all forms of epilepsy. A case of successful using of a new antiepileptic drug lacosamide (vimpat) in the treatment of 31 years old patient with the resistant form of cryptogenic focal epilepsy with focal automotor and secondarily generalized seizures is presented. Authors represent the review of the literature devoted to efficacy and tolerability of lacosamide in the treatment of drug-resistant epilepsy.

Key words: epilepsy, drug-resistant epilepsy, lacosamide, efficacy, tolerability.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике и лечении эпилепсии в последние десятилетия и высокую вероятность достижения ремиссии или значительного урежения частоты приступов на фоне применения эффективных антиэпилептических препаратов (65–70%), доля резистентных к медикаментозному лечению форм эпилепсии остается достаточно большой. По данным Kwan P., Brodie M.J. (2006), Gil-Nagel A., Marin H. (2011), не менее чем у 30% пациентов не удается добиться полного прекращения приступов на фоне антиэпилептической терапии.

К резистентной эпилепсии относят те случаи заболевания, при которых приступы сохраняются после двух последовательных курсов монотерапии правильно подобранными

базовыми АЭП в максимально переносимых дозах, а также одного курса комбинированной терапии с включением добавочных АЭП (Glauser T. и соавт., 2006; Kwan P., Brodie M.J., 2006; Hao X.T., Wong I.S., Kwan P., 2011). Выделяют объективные и субъективные («псевдорезистентность») причины резистентности приступов к терапии. К объективным причинам относятся формы эпилепсии, возникающие у больных с тяжелым поражением мозга: пороками развития головного мозга, фокальными кортикальными дисплазиями, при наследственно-дегенеративных заболеваниях и др. Субъективные причины многообразны и включают: неправильно установленный диагноз эпилепсии (например, конверсионные приступы); неправильный выбор препарата (например, карбамазепин при абсансах и мио-

клонических приступах); неадекватная возрастная доза АЭП; невыполнение пациентами назначений врача и др. (Мухин К.Ю. и соавт., 2008).

По данным Glauser T. и соавт. (2006), к возможным причинам резистентности эпилепсии относятся: (1) неправильно установленный диагноз эпилепсии (по данным Johannessen S.I., Ben-Menachem E. (2006), у 20% пациентов, поступающих в центры по лечению эпилепсии с труднокурабельными эпилептическими приступами, в дальнейшем были диагностированы псевдоэпилептические приступы); (2) неправильный выбор АЭП в зависимости от эпилептического синдрома; (3) неправильное выполнение назначений врача (низкая комплаентность — пациент не принимает или неправильно принимает назначенный препарат); (4) в основе эпилепсии — тяжелое прогрессирующее заболевание мозга; (5) сочетание эпилепсии с наркоманией или алкогольной зависимостью.

При правильно установленном диагнозе неэффективность первого курса правильно выбранного и хорошо переносимого АЭП в терапевтической дозе — важный прогностический фактор резистентной эпилепсии. При неэффективности двух курсов АЭП в монотерапии вероятность достижения ремиссии на монотерапии следующим АЭП очень низка, улучшение может быть достигнуто при политерапии в комбинации 2 базовых АЭП или 1 базового и 1 дополнительного (Glauser T. и соавт., 2006).

Kwan P., Brodie M.J. (2006) выделили четыре паттерна фармакорезистентности: (1) резистентность *de novo*: пациент никогда не достигает ремиссии, начиная с дебюта заболевания; (2) прогрессирующая резистентность: вначале удается достичь ремиссии, но в дальнейшем приступы возобновляются и носят неконтролируемый характер; (3) «волнообразный паттерн» резистентности: чередование периодов с хорошим контролем и с отсутствием контроля над приступами; (4) эпилепсия, исходно резистентная к лечению, однако, в дальнейшем контроль над приступами достигается.

Фокальные эпилептические приступы встречаются чаще, чем генерализованные; по данным O'Brien T.J. и соавт. (2008), их доля в структуре всех форм эпилепсии достигает 60%. Симптоматические и предположительно симптоматические фокальные эпилепсии — самая большая группа фокальных эпилепсий у взрослых. В целом у 30% больных с фокальной эпилепсией формируются фармакорезистентные формы заболевания (Elger C.E., Schmidt D., 2008).

В связи с высокой распространенностью фокальных форм эпилепсии, а также со значительной долей резистентных случаев заболевания в этой популяции особенно актуальным становится выбор эффективных методов лечения и создание новых антиэпилептических препаратов (АЭП), которые позволят решить проблему фармакорезистентности и снизить частоту приступов (а, значит, и повысить качество жизни) у пациентов, относящихся к этой категории (Panayotopoulos C.P., 2007). Однако, по данным Elger C.E., Schmidt D. (2008), в 60% случаев пациентам с резистентной эпилепсией помогает нейрохирургическое лечение, и лишь в 5% — можно надеяться на успех новых АЭП. Еще один из подходов — рациональные комбинации существующих АЭП с супра-аддитивным и синергичным эффектом (Kwan P., Brodie M.J., 2006). Длительное наблюдение показывает, что у 20–30% пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в дальнейшем удается достичь ремиссии при смене режима терапии (Elger C.E., Schmidt D., 2008).

Одним из таких новых и перспективных АЭП, на который возлагаются большие надежды в отношении преодоления фармакорезистентности у пациентов с фокальными эпилепсиями, является лакосамид (вимпат; «ЮСБ Фарма») — препарат с принципиально иным механизмом действия (отличным от механизма действия других АЭП). Лакосамид был одобрен для применения FDA и EMEA в 2008 году и недавно зарегистрирован в России для дополнительной терапии у пациентов 16 лет и старше с неконтролируемыми фокальными приступами с вторичной генерализацией или без нее. Лакосамид представляет собой функционализированную аминокислоту. 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 аномальную возбудимость нейронов в эпилептогенном очаге, селективно усиливает медленную инактивацию натриевых каналов, не влияя на быструю инактивацию в отличие от других АЭП (Errington A.C., 2006, 2008; Kellinghaus C., 2009). Кроме того, лакосамид взаимодействует с белком-медиатором коллапсина-2 (*collapsin-response mediator protein-2*; CRMP-2), фосфопротеином, который экспрессируется, главным образом, в нервной системе и участвует в процессах нейрональной дифференциации и контроле аксонального роста. Предполагается, что при эпилепсии

экспрессия этого белка нарушена (Freitag J.M. и соавт., 2007; Harris J.A., Murphy J.A., 2009; Kellinghaus C., 2009).

Биодоступность лакосамида при пероральном приеме достигает около 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 назначать 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). Лакосамид имеет линейную кинетику, и концентрация препарата в плазме пропорциональна принимаемой дозе, поэтому проведения терапевтического лекарственного мониторинга не требуется. Другие очень важные фармакокинетические преимущества лакосамида — препарат не индуцирует и не ингибирует большинство изоформ цитохромов печени (CYP) и поэтому не изменяет метаболизм других АЭП, а также незначительно связывается с белками плазмы (менее 15%). Для вимпата характерна низкая вероятность аггравации эпилепсии (Simoen S., 2011). Отсутствуют доказательства, что лакосамид вступает в лекарственные взаимодействия с другими АЭП (включая карбамазепин, леветирацетам, ламотриджин, топирамат, вальпроат, зонисамид, габапентин и фенитоин), применяющимися в лечении фокальных приступов, а также с препаратами других групп (включая оральные контрацептивы), что имеет особое значение при политерапии, а также в лечении женщин (Errington A.C., 2006, 2008; Harris J.A., Murphy J.A., 2009; Harris J.A., 2010).

Вимпат выпускается в различных лекарственных формах — таблетки (по 50 мг, 100 мг, 150 мг и 200 мг), сироп (15 мг/1 мл) и раствор для инфузионного введения (200 мг/20 мл). Раствор лакосамида для инфузий стабилен при комнатной температуре, не требует дополнительного разведения и может применяться у пациентов, для которых пероральный путь введения препарата временно невозможен. Лакосамид

был первым АЭП, получившим одобрение к применению одновременно в форме для перорального и инфузионного введения (в 2008 году) (Rosenow F., Knake S., 2008). Наличие различных лекарственных форм, особенно инфузионной формы — важное преимущество препарата, позволяющее применять его у разных категорий больных. Рекомендуемая доза лакосамида — 100–200 мг 2 раза в день (200–400 мг/сут). Лечение необходимо начинать с дозы 50 мг 2 раза в день (100 мг/сут) и повышать дозу с еженедельными интервалами по 100 мг/сут до достижения терапевтической дозы 200–400 мг/сут.

В целом 1294 взрослых пациентов с неконтролируемыми фокальными приступами получали лечение лакосамидом в дополнительной терапии в рамках клинических исследований. Harris J.A. и соавт. провели обзор всех опубликованных к настоящему времени исследований лакосамида в лечении резистентных к терапии фокальных эпилептических приступов (Harris J.A., Murphy J.A., 2009; Harris J.A., 2010). Согласно требованиям доказательной медицины, было проведено два открытых исследования и три рандомизированных контролируемых исследования, оценивающих эффективность и безопасность перорального применения лакосамида, а также одно открытое и одно рандомизированное контролируемое исследование внутривенного применения лакосамида. Лакосамид был эффективен и достоверно уменьшал частоту приступов в дозах 400–600 мг в день (доза 600 мг не является официально зарегистрированной к применению в ЕС и в России). В целом, открытые исследования продемонстрировали снижение частоты приступов на 14–47%; в плацебо-контролируемых исследованиях этот показатель составил 26–40%. Доля пациентов с уменьшением частоты приступов на 50% варьировала от 32,7% до 41,2% в зависимости от дозы лакосамида (Harris J.A., Murphy J.A., 2009).

В целом эффективность перорального применения лакосамида при неконтролируемых фокальных приступах с вторичной генерализацией или без нее была продемонстрирована в трех основных исследованиях по эффективности препарата (Ben-Menachem E. и соавт., 2007, 2008; Chung S. и соавт., 2010; Halasz P. и соавт., 2009). Эти базовые работы по дизайну представляли собой многоцентровые, рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые, параллельно групповые исследования перорального приема лакосамида в

дополнительной терапии у пациентов с неконтролируемыми фокальными приступами с вторичной генерализацией или без нее. Они 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 АЭП, на фоне стимуляции блуждающего нерва или без нее. Большинство пациентов ранее получали более четырех АЭП в течение жизни (32,2% получали от 4 до 6 АЭП, и 45,2% получали 7 или более АЭП). На исходном уровне у 84% пациентов приступы не контролировались на фоне политерапии (прием 2–3 АЭП) или монотерапии (16%). Кроме того, 16,5% пациентов получали в качестве сопутствующего метода лечения стимуляцию блуждающего нерва.

В трех исследованиях были определены два основных критерия эффективности или первичные конечные точки: изменение частоты фокальных приступов каждые 28 дней от начала базового периода до периода поддерживающей терапии и доля респондеров с $\geq 50\%$ улучшением (терапевтический ответ со снижением частоты приступов не менее чем на 50% от исходного уровня).

В исследовании Ben-Menachem E., проведенном в США и Европе, изучались дозы лакосамида 200 мг, 400 мг и 600 мг (суточная доза лакосамида 600 мг не зарегистрирована в России и странах ЕС); продемонстрирована эффективность лакосамида в дозе 400 и 600 мг/сут: редукция частоты приступов в популяции пациентов, завершивших лечение в соответствии с протоколом — 46% и 49%, доля респондеров с 50%-ым улучшением — 49,4% и 49,2%. В группе, получавшей 200 мг лакосамида, было достигнуто значительное улучшение в сравнении с плацебо, однако различия были статистически значимыми не по всем оцениваемым критериям эффективности.

В исследовании Chung S., проведенном в США, изучались дозы лакосамида 400 мг и 600 мг в сутки. Результаты исследования также продемонстрировали эффективность лакосамида в дозе 400 и 600 мг/сут: редукция частоты приступов составила 39,6% и 50%, доля респондеров с 50% улучшением — 40% и 50,9% в группах лакосамида 400 мг и 600 мг соответственно. Показатели в обеих лечебных группах, получавших лакосамид, статистически достоверно отличались от группы плацебо.

В исследовании Halasz P., проводимом в Европе и в Австралии, продемонстрирована эффективность лакосамида в дозе 200 и 400 мг/сут

(по критерию редукции частоты фокальных приступов) и 400 мг/сут (при оценке доли респондеров с 50%-ым улучшением). Снижение частоты приступов составило 35,3% и 45%, доли респондеров с 50%-ым улучшением составили 35% и 46,3% в группах, получавших лакосамид в дозе 200 мг и 400 мг соответственно.

Нежелательные явления, зафиксированные в трех исследованиях, оценивались как побочные 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-кишечные расстройства (тошнота, рвота) (Kellinghaus C., 2009). В большинстве случаев побочные реакции не требовали отмены препарата. По данным обзора Harris J.A., Murphy J.A., (2009), 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.

Эффективность и безопасность длительного лечения лакосамидом оценивается в трех открытых исследованиях, продолжающихся в настоящее время. Данные промежуточного анализа (продолжительностью 2,5 года) продемонстрировали длительную эффективность и безопасность лакосамида для перорального введения.

Таким образом, клинические исследования продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость лакосамида у пациентов с фокальными приступами в дозах 200–600 мг; доза препарата 400 мг/сут была расценена как оптимальная — она была также высоко эффективна, но переносилась лучше, чем доза 600 мг/сут (Ben-Menachem E. и соавт., 2007, 2008; Chung S. и соавт., 2010; Halasz P. и соавт., 2009). Безопасность и эффективность лакосамида у пациентов моложе 17 лет в настоящее время не установлена, хотя уже опубликованы результаты нескольких исследований, демонстрирующих предварительные данные по эффективности и хорошей переносимости препарата у детей и подростков (Gavatha M. и соавт., 2011; Guilhoto L.M. и соавт., 2011).

Первые постмаркетинговые исследования

лакосамида продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость вимпата у взрослых больных эпилепсией

Harden C.L. и соавт. (2011) опубликовали результаты постмаркетингового исследования дополнительной терапии лакосамидом у 67 взрослых пациентов с эпилепсией. У 46 из 67 пациентов (69%) отмечено уменьшение частоты приступов $\geq 50\%$ (респондеры). Не обнаружено достоверных различий по доле респондеров у пациентов, принимающих лакосамид в комбинации с другими АЭП, действующими на натриевые каналы (34 из 53 пациентов; 64%), и у пациентов, получавших лакосамид в комбинации с другими АЭП (12 из 14; 86%). Таким образом, лакосамид продемонстрировал эффективность в комбинации с другими АЭП, без зависимости от механизма их действия, у пациентов с резистентными формами эпилепсии.

Garcia-Morales I. и соавт. (2011) провели ретроспективное исследование и представили первый опыт постмаркетингового применения лакосамида в дополнительной терапии у пациентов с резистентными к терапии фокальными формами эпилепсии. В исследовании участвовало 60 пациентов (средний возраст — 38,3 лет, 54% женщин, средняя продолжительность эпилепсии — 27,2 лет, средняя частота приступов — 9,7 в месяц; 28% пациентов с преимущественно ночными приступами), получавших не менее двух АЭП (в среднем — 2,2 АЭП). Пациенты получали лакосамид в дозе 200, 300, 400 или 500 мг в сутки в 31, 16, 10 и 3 случаях соответственно. Катамнестическое наблюдение за пациентами продолжалось на протяжении 13–24 мес. У 28 пациентов (47%) получена $\geq 50\%$ -ая редукция частоты приступов. Уменьшение частоты приступов $\geq 50\%$ зарегистрировано в 65% и 40% случаях в подгруппах пациентов с ночными и дневными приступами соответственно ($p > 0,05$). Из 28 пациентов, у которых был получен выраженный положительный терапевтический ответ на лечение, в 2 случаях была достигнута ремиссия приступов, сохранявшаяся 6 и 11 мес. после назначения лакосамида. Среди побочных эффектов, зарегистрированных у 20 пациентов (33%), наиболее часто встречалось головокружение (16 пациентов); серьезных побочных эффектов не отмечено. Таким образом, результаты первых постмаркетинговых исследований показали высокую эффективность и хорошую переносимость лакосамида у пациентов с фокальными приступами.

Фармако-экономический анализ, проведенный в исследованиях Bolin K. и соавт.

(2010), Simoens S. (2011), Benhaddi H. и соавт. (2010), показал благоприятный показатель по критерию стоимость-эффективность лакосамида в лечении резистентных к терапии фокальных эпилептических приступов.

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

Представляем историю болезни наблюдаемой нами пациентки с резистентной к медикаментозной терапии формой криптогенной фокальной эпилепсии, достигшей ремиссии при введении в схему антиэпилептической терапии вимпата (лакосамид) в качестве добавочного препарата.

Пациентка Ш.Ю. в возрасте 31 год обратилась в Институт детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки в 2010 году с жалобами на частые дневные и ночные приступы.

Анамнез заболевания. Эпилептические приступы дебютировали в возрасте 13 лет. В 5 ч утра во время ночного сна развился первый вторично-генерализованный судорожный приступ (ВГСП), начавшийся с резкого вскрика, девиации головы и глаз вправо. Второй ВГСП возник через год, также во время ночного сна. Далее частота приступов стала увеличиваться. В возрасте 14–17 лет вторично-генерализованные судорожные приступы во сне возникали с частотой 2–3 раза в год. Постепенно ВГСП стали развиваться практически каждые сутки, нередко по несколько раз за ночь. В возрасте 14 лет отмечены эпизоды статусного течения приступов: до 7 приступов за ночь. Приступы начинались с поворота глаз и головы вправо, затем отмечалось тоническое напряжение конечностей и туловища с вытягиванием рук перед собой. Со временем наблюдалось присоединение к тоническому напряжению тела вибраторного компонента, выраженного преимущественно в конечностях. По мере развития этой фазы тонический компонент постепенно исчезал, флексорные клонические подергивания становились более выраженными и ритмичными, захватывая мышцы всего тела. За счет длительного спазма дыхательной мускулатуры в момент приступа возникало нарушение дыхания. Отмечалось изменение цвета лица (кожа приобретала серый оттенок, цианоз носогубного треугольника). Окончание клонической фазы сопровождалось постепенным замедлением ритма подергиваний, которые переходили в аритмичные редкие утихающие миоклонические

вздрагивания на фоне расслабления мускулатуры тела. Приступ обычно заканчивался полным расслаблением мышц и сопровождался сном пациентки. Продолжительность приступов составляла около 5 минут.

В 14 лет присоединились фокальные аутомоторные приступы. Во время дневного бодрствования отмечаются пароксизмы, проявляющиеся замиранием, остановкой взора, особой мимикой (напоминающей вид удивленного человека). В период приступа наблюдаются автоматизмы: вокальные — проявляющиеся громкой бессвязной речью, кистевые — в виде «перебирания рук»; иногда возникало заведение глаз вправо. Подобные приступы со временем стали повторяться с частотой несколько раз в день.

Со слов родителей, после начала приступов у пациентки стало заметно отставание в интеллектуальной сфере и замедленность мышления.

Проводимое лечение. После дебюта приступов был назначен фенobarбитал — без эффекта. Далее применялись многочисленные антиэпилептические препараты в различных комбинациях. Назначались производные вальпро-

евои кислоты, карбамазепин, топирамат, левитирацетам. Можно отметить, что наиболее эффективной схемой АЭП в то время была комбинация вальпроатов, карбамазепина и топирамата, на фоне которой купировались ночные вторично-генерализованные судорожные приступы, однако, фокальные аутомоторные приступы сохранялись.

В 2010 году, на момент обращения в Институт детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки, пациентка получала левитирацетам (кеприру) в дозе 2500 мг/сут и вальпроевую кислоту (депакин хроно 500) в дозе 1250 мг/сут. На фоне данной терапии ночные ВГСП и фокальные аутомоторные приступы отмечались практически ежедневно.

Анамнез жизни. Родилась от первой беременности, протекавшей без особенностей.

Роды: срочные, самостоятельные, масса при рождении — 3250 г, длина — 52 см.

Наследственность по эпилепсии: не отягощена. Раннее развитие по возрасту.

В неврологическом статусе: очаговых симптомов не выявлено, отмечается мышечная гипотония. Интеллект ориентировочно снижен.

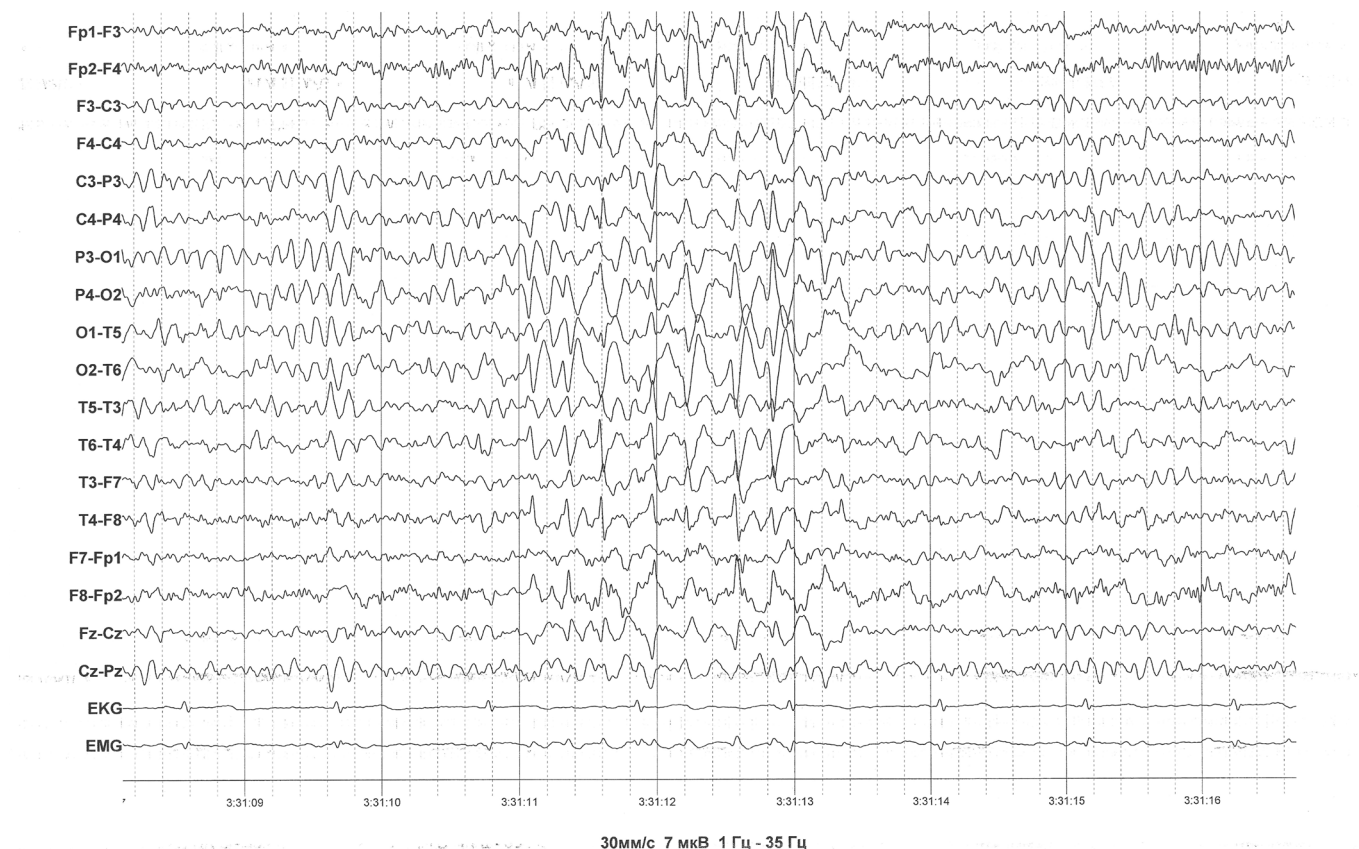


Рис. 1. Пациентка Ш.Ю., 31 год. Диагноз: Криптогенная фокальная эпилепсия с фокальными аутомоторными и вторично-генерализованными судорожными приступами, резистентная форма. В ходе видео-ЭЭГ мониторинга в состоянии бодрствования регистрируются разряды, латерализованные по электродам правого полушария, в виде спайков, острых волн, комплексов пик-волна, острая-медленная волна, периодически с распространением на лобно-центрально-вертексные отделы и левую лобную область, а также с тенденцией к диффузному распространению.

Эффективность вимпата (лаксамид) у пациентки с резистентной формой криптогенной фокальной эпилепсии с фокальными аутомоторными и вторично-генерализованными судорожными приступами (описание случая)

Магнитно-резонансная томография головного мозга: патологических изменений в структуре головного мозга не выявлено.

Ночной видео-ЭЭГ мониторинг (от 03–04.05.2011 г.). Основная активность в пределах нормы. Сон модулирован по стадиям и фазам. В состоянии бодрствования и во сне отмечается периодическое ритмическое региональное тета-, дельта-замедление в правой затылочно-височной и правой височно-лобной областях, на отдельных эпохах записи носящее характер продолженного. В состоянии бодрствования регистрируется эпилептиформная активность (рис. 1), представленная:

- в правой затылочно-височной области в структуре регионального замедления в виде спайков, комплексов пик-волна, амплитудой в среднем 100 мкВ, периодически с быстрым распространением на правую лобную область, также с распространением на все электроды правого полушария и левую лобную область, и с тенденцией к диффузному распространению. На отдельных эпохах записи региональная эпилептиформная активность в правой затылочно-височной области носит продолженный характер;
- в правой височно-лобной области в структу-

ре регионального замедления в виде спайков, комплексов пик-волна, острая-медленная волна, амплитудой в среднем 100 мкВ, периодически с тенденцией к диффузному распространению;

- независимо в левой височной области в виде спайков, комплексов пик-волна, амплитудой в среднем 100 мкВ;
- латерализованными по электродам правого полушария разрядами в виде спайков, острых волн, комплексов пик-волна, острая-медленная волна, амплитудой до 150 мкВ, периодически с распространением на лобно-центральные и вертексные отделы и левую лобную область, а также с тенденцией к диффузному распространению;
- диффузными разрядами в виде спайков, комплексов пик-волна, острая-медленная волна, амплитудой до 150 мкВ. Периодически диффузным разрядам предшествовали низкоамплитудные спайки в правой затылочно-височной области.

Во сне регистрируется эпилептиформная активность (рис. 2, 3), представленная:

- в правой затылочно-височной области в структуре регионального замедления в виде спайков, комплексов пик-волна, амплитудой

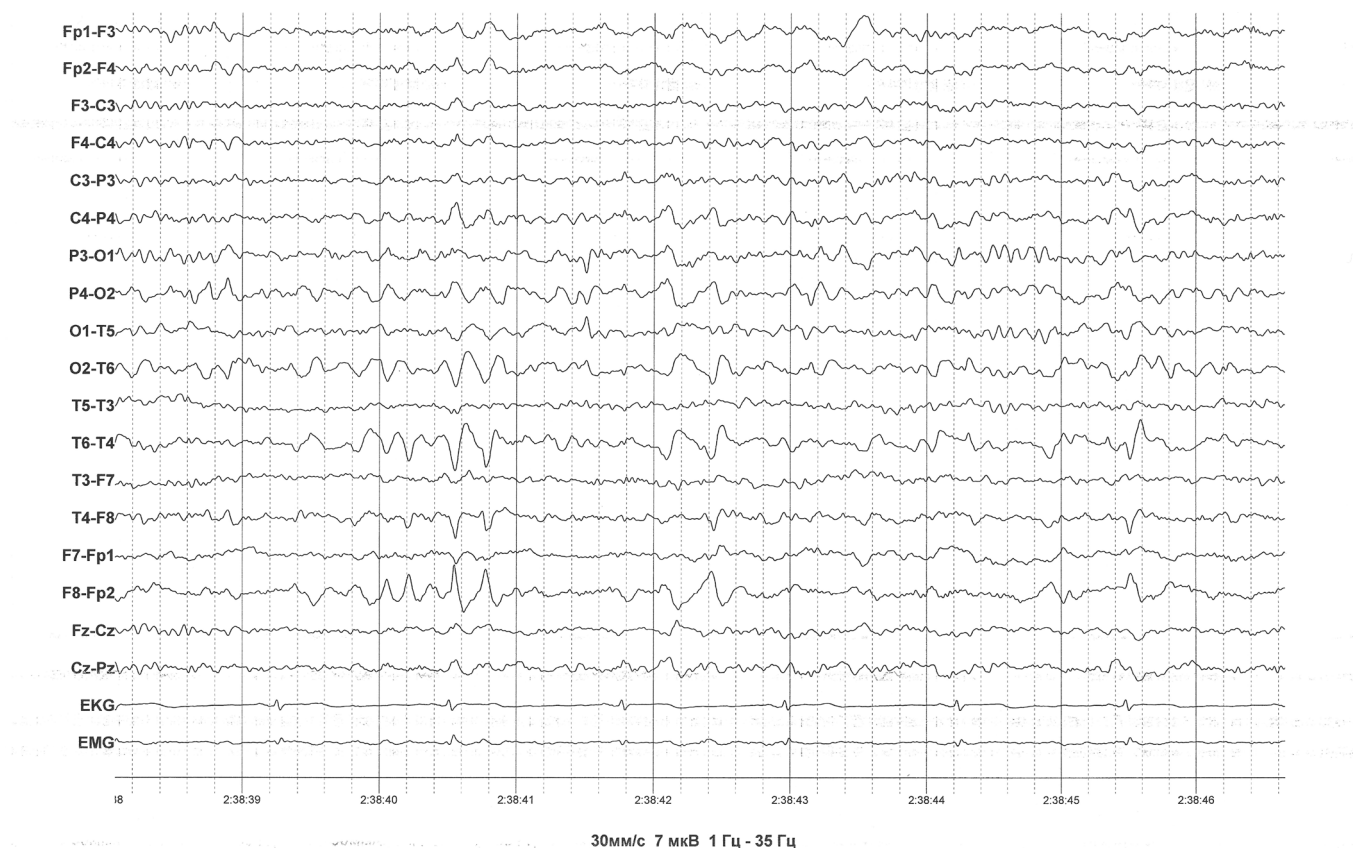


Рис. 2. В ходе видео-ЭЭГ мониторинга сна регистрируется региональная эпилептиформная активность в правой височно-лобной области в структуре регионального замедления в виде комплексов острая-медленная волна.

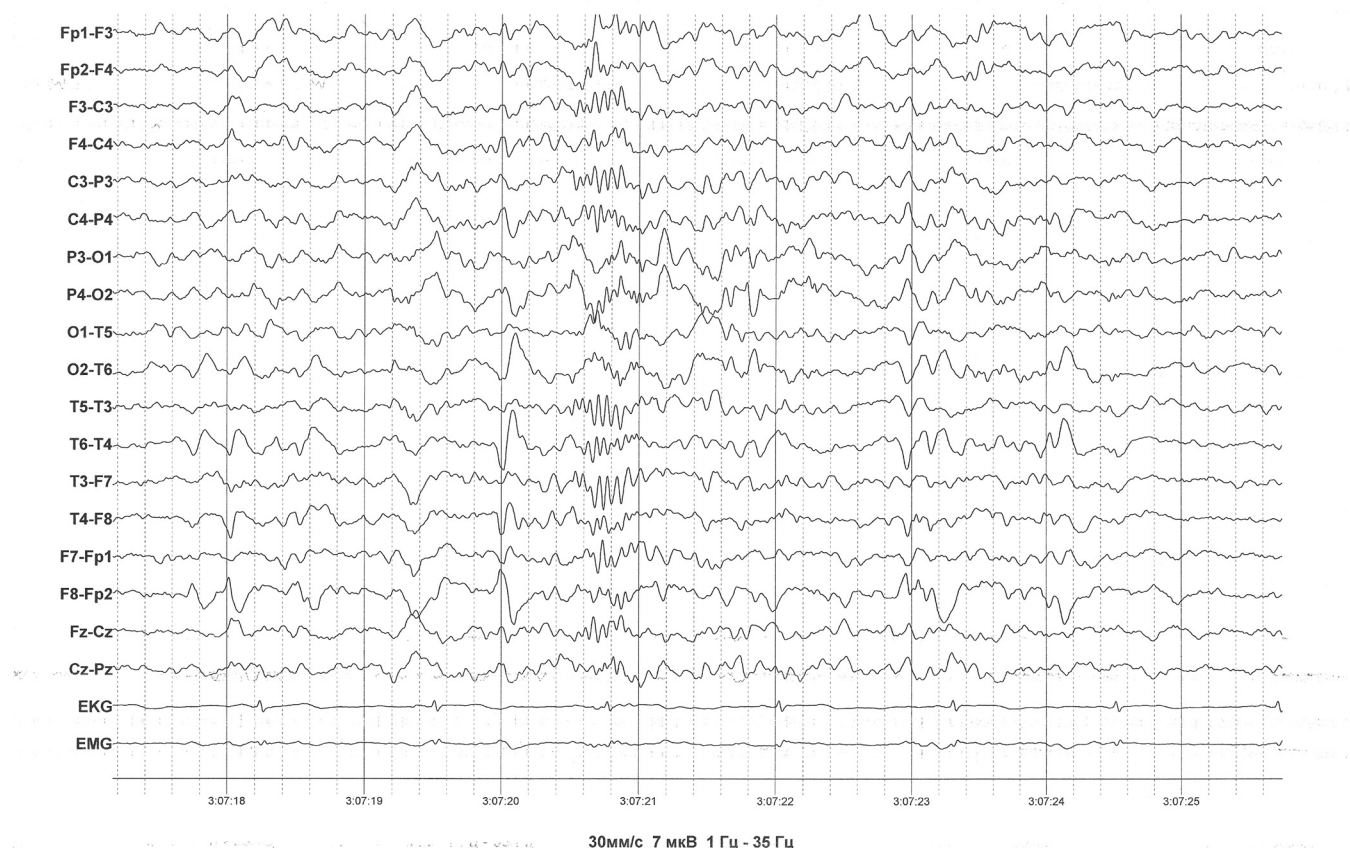


Рис. 3. В ходе видео-ЭЭГ мониторинга сна регистрируются диффузные разряды низкоамплитудной быстроволновой активности («lafa») в сочетании с региональными комплексами острая-медленная волна в правой височно-лобной области.

- в среднем 100 мкВ, а также в отдельных случаях виде коротких пробегов низкоамплитудной быстроволновой активности («fast activity»), периодически с быстрым распространением на правую лобную область, также с распространением на все электроды правого полушария и левую лобную область и с тенденцией к диффузному распространению. На отдельных эпохах записи региональная эпилептиформная активность в правой затылочно-височной области носит продолженный характер;
- в правой височно-лобной области в структуре регионального замедления в виде спайков, комплексов пик-волна, острая-медленная волна, амплитудой в среднем 100 мкВ, периодически с тенденцией к диффузному распространению;
 - независимо в левой височно-лобной области в виде низкоамплитудных спайков, комплексов пик-волна;
 - латерализованными по электродам правого полушария разрядами в виде спайков, острых волн, комплексов пик-волна, острая-медленная волна, амплитудой до 150 мкВ, периодически с распространением на лобно-центральные вертексные отделы и левую

лобную область, а также с тенденцией к диффузному распространению;

- диффузными разрядами в виде спайков, комплексов пик-волна, острая-медленная волна, амплитудой до 150 мкВ, с амплитудным преобладанием по электродам правого полушария. Периодически диффузным разрядам предшествовали низкоамплитудные спайки в правой затылочно-височной области;
- в виде коротких диффузных разрядов спайков, групп спайков в сочетании с аркообразными альфа-, бета-колебаниями, амплитудой до 100 мкВ;
- диффузными разрядами низкоамплитудной быстроволновой активности — *lafa* («low amplitude fast activity») в сочетании с низкоамплитудными спайками. Периодически отмечается опережение по времени низкоамплитудной быстроволновой активности в правой затылочно-височной области. Периодически после диффузных пробегов *lafa*, отмечается появление диффузной вспышки тета-, дельта-волн с последующим уплотнением биоэлектрической активности. В единичных случаях затем регистрируется появление аркообразной активности альфа-диапазона в правой височно-лобной области.

В ходе видео-ЭЭГ мониторинга эпилептических приступов зарегистрировано не было.

На основании данных анамнеза и дополнительных методов обследования был установлен *диагноз*: Криптогенная фокальная эпилепсия с фокальными аутомоторными и вторично-генерализованными судорожными приступами, резистентная форма.

После уточнения характера заболевания в схему лечения, включавшую комбинацию депакина хроно и кеппры, был введен в качестве добавочного препарата вимпат (лакосамид) с постепенным увеличением дозы до 300 мг/сут. Стартовая терапия по 50 мг 2 раза в день, через 1 неделю — по 100 мг 2 раза в день, через 1 неделю — по 150 мг 2 раза в день (утро — вечер). Через 1 месяц после изменения схемы терапии приступы полностью купировались. В настоящее время, на момент написания статьи, ремиссия составила 4 месяца. Отмечена хорошая переносимость терапии без побочных эффектов.

Представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность вимпата (достижение ремиссии) у пациентки с криптогенной фокальной эпилепсией, резистентной к

многочисленным АЭП, применяемым как в монотерапии, так и в различных комбинациях. Вимпат применялся в дозе 300 мг в сутки, соответствующей терапевтической дозе, рекомендуемой другими авторами. В многочисленных исследованиях дозы вимпата от 200 до 400 мг/сут признаны оптимальными (Ben-Menachem E. и соавт., 2007, 2008; Chung S. и соавт., 2010; Halasz P. и соавт., 2009). Мы отметили хорошую переносимость вимпата, что согласуется с данными литературы (Kellinghaus C., 2009; Harris J.A., Murphy J.A.). Хорошая переносимость АЭП и отсутствие выраженных лекарственных взаимодействий имеет особенное значение при резистентных формах эпилепсии, требующих многолетнего приема АЭП в политерапии.

Таким образом, описанный нами клинический случай подтверждает потенциальную высокую эффективность и хорошую переносимость вимпата, даже у пациентов с фокальной эпилепсией, резистентной к многочисленным комбинациям антиэпилептических препаратов. Это значительно повышает качество жизни больных эпилепсией и снижает затраты, связанные с нетрудоспособностью и инвалидностью.

Библиография

1. Зенков Л.Р. Противозэпилептический препарат лакосамид (вимпат) // Журн неврол психиатр. — 2010. — Т. 110. — №10. — С. 72–79.
2. Воронкова К.В., Пылаева О.А., Федин А.И. Современные принципы лечения фокальных эпилепсий // Эпилепсия. — 2011. — №1 (4). — С. 2–14.
3. Мильчакова Л.Е., Гехт А.Б. Эффективность и безопасность нового противозэпилептического препарата лакосамид у больных фокальной эпилепсией (данные двойных слепых плацебо-контролируемых исследований) // Журн неврол психиатр. — 2010. — Т. 110, N 3. — вып. 2. — С. 39–43.
4. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия (справочное руководство) // М.: Системные решения, 2008. — 224 с.
5. Мухин К.Ю., Тысячина М.Д., Глухова Л.Ю., Фрейдкова Н.В. Клинический случай применения лакосамида (вимпат) в лечении резистентной формы симптоматической фокальной эпилепсии // Рус. жур. дет. невро. — 2011. — Т. VI. — Вып. 2. — С. 37–42.
6. 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 // 13 th Annual European Congress: health technology assessment 6-9 November 2010, Prague.
7. 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. — V. 48(7). — P. 1308–17.
8. Ben-Menachem E. Lacosamide: an investigational drug for adjunctive treatment of partial-onset seizures // Drugs Today (Barc). — 2008. — V. 44(1). — P. 35–40.
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. — V. 49(3). — P. 418–24.
10. Bolin K., Berggren F., Forsgren L. Lacosamide as treatment of epileptic seizures — cost utility results for Sweden // Acta Neurol Scand. — 2010. — V. 121(6). — P. 406–12.
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. — V. 51(6). — P. 958–67.
12. Chung S., Ben-Menachem E., Sperling M.R., Rosenfeld W., Fountain N.B., Benbadis S., Hebert D., Isojarvi J., Doty P. Examining the clinical utility of lacosamide: pooled analyses of three phase II/III clinical trials // CNS Drugs. — 2010. — V. 24(12). — P. 1041–54.

13. Elger C.E., Schmidt D. Modern management of epilepsy: A practical approach // *Epilepsy & Behavior*. — 2008. — V. 12. — P. 501–539.
14. Errington A.C., Coyne L., Stohr T., Selve N., Lees G. Seeking a mechanism of action for the novel anticonvulsant lacosamide // *Neuropharmacology*. — 2006. — V. 50(8). — P. 1016–29.
15. 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. — V. 73(1). — P. 157–69.
16. Freitag J.M., Beyreuther B., Heers C., Stoehr T. Lacosamide modulates collapsin response mediator protein 2 (CRMP-2) // *Epilepsia*. — 2007. — V. 48. — P. 320.
17. Gavatha M., Ioannou I., Papavasiliou A.S. Efficacy and tolerability of oral lacosamide as adjunctive therapy in pediatric patients with pharmacoresistant focal epilepsy // *Epilepsy Behav.* — 2011. — V. 20(4). — P. 691–3.
18. Garcia-Morales I., Delgado R.T., Falip M., Campos D., Garcia M.E., Gil-Nagel A. Early clinical experience with lacosamide as adjunctive therapy in patients with refractory focal epilepsy and nocturnal seizures // *Seizure*. — 2011. — V. 20(10). — P. 801–4.
19. Gil-Nagel A., Marin H. Lacosamide: a new generation in the treatment of epilepsy // *Rev Neurol*. — 2011. — V. 52 (3). — P. 159–62.
20. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., Cnaan A., Chadwick D., Guerreiro C., et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes // *Epilepsia*. — 2006. — V. 47. — P. 1094–120.
21. Guilhoto L.M., Loddenkemper T., Gooty V.D., Rotenberg A., Takeoka M., Duffy F.H., Coulter D., Urion D., Bourgeois B.F., Kothare S.V. Experience with lacosamide in a series of children with drug-resistant focal epilepsy // *Pediatr Neurol*. — 2011. — V. 44(6). — P. 414–9.
22. 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. — V. 50(3). — P. 443–53.
23. Hao X.T., Wong I.S., Kwan P. Interrater reliability of the international consensus definition of drug-resistant epilepsy: a pilot study // *Epilepsy Behav.* — 2011. — V. 22(2). — P. 388–90.
24. Harden C.L., Cohn A., Lowe M., Serrano E. Initial post marketing experience with lacosamide in adult patients with epilepsy // *Epilepsy Res.* — 2011 Oct 18. [Epub ahead of print]
25. Harris J.A., Murphy J.A. Lacosamide and Epilepsy // *CNS Neurosci Ther.* — 2010 Oct 15. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00198.x.
26. Harris J.A., Murphy J.A. Lacosamide: an adjunctive agent for partial-onset seizures and potential therapy for neuropathic pain // *Ann Pharmacother.* — 2009. — V. 43(11). — P. 1809–17.
27. Johannessen S.I., Ben-Menachem E. Management of Focal-Onset Seizures. An Update on Drug Treatment // *Drugs*. — 2006. — V. 66 (13). — P. 1701–1725.
28. Kelemen A., Halasz P. Lacosamide for the prevention of partial onset seizures in epileptic adults // *Neuropsychiatr Dis Treat.* — 2010. — V. 6. — P. 465–71.
29. Kellinghaus C. Lacosamide as treatment for partial epilepsy: mechanisms of action, pharmacology, effects, and safety // *Ther Clin Risk Manag.* — 2009. — V. 5. — P. 757–66.
30. 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. — V. 51(6). — P. 951–7.
31. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions // *Expert Rev Neurother.* — 2006. — V. 6(3). — P. 397–406.
32. Kwan P., Brodie M.J. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? // *Seizure*. — 2000. — V. 9 (7). — P. 464–8.
33. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy // *N Engl J Med.* — 2000. — V. 342(5). — P. 314–9.
34. O'Brien T.J., Mosewich R.K., Britton J.W., Cascino G.D., So E.L. History and seizure semiology in distinguishing frontal lobe seizures and temporal lobe seizures // *Epilepsy Res.* — 2008. — V. 82(2–3). — P. 177–82.
35. Panayotopoulos C.P. Principles of Therapy in the Epilepsies / In: Panayotopoulos. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. — Springer, 2007. — P. 155–184.
36. Rosenow F., Knake S. Recent and future advances in the treatment of status epilepticus // *Ther Adv Neurol Disord.* — 2008. — V. 1(1). — P. 33–42.
37. Simoens S. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset epileptic seizures: a review of the clinical and economic literature // *Curr Med Res Opin.* — 2011 May 12.
38. Simoens S. Budget impact analysis of adjunctive therapy with lacosamide for partial-onset epileptic seizures in Belgium // *J Med Econ.* — 2011. — V. 14(3). — P. 299–304.