

Новейшие — третьего поколения — противозэпилептические препараты

К.Л. Юрьев

Редакция журнала «Український медичний часопис»

Основным компонентом в комплексном лечении эпилепсии является фармакотерапия — применение антиконвульсантов, или противозэпилептических (син.: антиэпилептических) препаратов (ПЭП). Напомним ряд ключевых положений фармакологического лечения при эпилепсии (Юрьев К.Л., 2004).

Цель фармакотерапии при эпилепсии — полное устранение эпилептических припадков при отсутствии побочных эффектов ПЭП. Этой цели удается достичь у 60% пациентов с эпилепсией, нуждающихся в лечении ПЭП. К сожалению, у многих пациентов наблюдается непереносимость побочных эффектов лекарственной терапии или резистентность к проводимому медикаментозному лечению.

Важное значение имеет монотерапия, поскольку при этом снижается вероятность развития побочных эффектов и исключаются проблемы, связанные со взаимодействием лекарств. Кроме того, монотерапия может быть дешевле, поскольку многие ПЭП (в основном традиционные) обладают способностью активации процессов биотрансформации в печени путем индукции энзимов, что приводит к снижению концентрации в плазме крови препаратов сопутствующей терапии и таким образом требует повышения дозы.

Выбор ПЭП зависит от типа припадков (специфического эпилептического синдрома), возраста пациента, сопутствующей терапии, а также переносимости, безопасности, эффективности ПЭП и ряда других важных факторов, в частности — механизма действия и фармакокинетических свойств ПЭП, особенно при политерапии заболевания.

Краткая история становления фармакотерапии при эпилепсии представлена ниже по J.G. Ochoa, W. Riche (2012).

Начало современных подходов к медикаментозной терапии эпилепсии относят к 1850 г., когда для лечения больных стали применять бромиды, основываясь на теории о том, что причиной этого заболевания является чрезмерное половое влечение.

В 1910 г. выявлено, что противозэпилептической активностью обладает **фенобарбитал** [phenobarbital, PB]*, который

с этого времени и на долгие годы стал препаратом выбора в лечении эпилепсии. В дальнейшем были разработаны другие, подобные фенобарбиталу, препараты, включая **примидон** [primidone, PRIM].

В 1940 г. была установлена противозэпилептическая эффективность **фенитоина** [phenytoin, PHT], который с этого времени стал основным ПЭП первой линии терапии при парциальных и вторично-генерализованных эпилептических припадках.

В 1968 г. в клиническую практику был внедрен **карбамазепин** [carbamazepine, CBZ], вначале для лечения невралгии тройничного нерва, а позднее, с 1974 г. — парциальной эпилепсии.

С 1958 г. в качестве препарата первого выбора для лечения абсансов, не сопровождающихся генерализованными тонико-клоническими припадками, применяют **этосуксимид** [ethosuximide, ESX, ESM].

Вальпроевая кислота [valproic acid, VPA] (принято в США название — вальпроат натрия [valproate sodium]) одобрена для применения в Европе с 1960 г., в США — с 1978 г., и в настоящее время широко применяется во всем мире. Она стала препаратом выбора при первично-генерализованной эпилепсии, а с 1990-х годов одобрена для лечения парциальной эпилепсии.

Перечисленные выше ПЭП, которые в настоящее время называют традиционными, или ПЭП первого поколения, были «оплотом» в терапии эпилепсии вплоть до 1990-х годов, когда были разработаны новые — второго поколения — ПЭП.

Стимулом к разработке новых ПЭП послужил тот факт, что у >30% пациентов при применении вышеуказанных 6 традиционных ПЭП (и ряда других препаратов, например таких, как клоназепам [clonazepam, CLN], ацетазолamid [acetazolamide, ACZ]) наблюдается резистентность к проводимому лечению или же, в случае достижения адекватного контроля припадков, развиваются серьезные или непереносимые побочные эффекты (McCabe P.H., 2000).

Начиная с 1990-х годов на мировой фармацевтический рынок были выведены 10 новых ПЭП (**второе поколение**). К этим препаратам относятся: 1) фелбамат [felbamate, FBM]; 2) габапентин [gabapentin, GBP]; 3) ламотригин [lamotrigine, LTG]; 4) топирамат [topiramate, TMP]; 5) тиагабин [tiagabine, TGB]; 6) окскарбазепин [oxcarbazepine, OXC]; 7) леветирацетам [levetiracetam, LVT или LEV]; 8) зонисамид [zonisamide, ZNS]; 9) клобазам [clobazam,

CLB]; 10) вигабатрин [vigabatrin, VGB]. Считают, что преимуществами новых ПЭП по сравнению с традиционными являются высокая эффективность в сочетании с меньшей токсичностью, лучшей переносимостью и удобством применения (отсутствие необходимости проведения регулярного мониторинга концентрации препарата в крови) (Ochoa J.G., Riche W., 2012).

Первоначально новые ПЭП были зарегистрированы для применения в качестве дополнительной (add-on, adjunctive) терапии при медикаментозно резистентной (далее по тексту — резистентной) парциальной эпилепсии. В дальнейшем ряд новых ПЭП получил одобрение для применения в монотерапии (Юрьев К.Л., 2004).

К сожалению, внедрение в клиническую практику ПЭП второго поколения не решило окончательно проблему оптимального ведения пациентов с эпилепсией — по-прежнему в ≈30% случаев не удается достичь адекватного контроля припадков (Bialer M., 2006).

Такое положение вещей служит мощным стимулом к дальнейшему поиску новейших ПЭП.

В настоящее время при разработке новейших ПЭП используют 3 различных подхода (Luszczki J.J., 2009).

Первый заключается в химической и/или структурной модификации уже известных ПЭП. При таком подходе можно получить препарат, обладающий более выраженной противозэпилептической активностью и/или менее выраженными побочными эффектами по сравнению с предшественником.

Второй метод сводится к скринингу большого количества различных субстанций в отношении противозэпилептической активности в экспериментальных моделях эпилепсии (*in vivo* и *in vitro*). Такая техника позволяет открывать совершенно новые соединения, обладающие противозэпилептической активностью.

И, наконец, третий метод создания новейших ПЭП основывается на достижениях в изучении патофизиологических механизмов эпилептогенеза и нейрональной гипервозбудимости. К примеру, потенциальными кандидатами на роль ПЭП могут быть соединения, которые селективно ингибируют возбудительную нейротрансмиссию, либо активируют тормозные синапсы в головном мозгу.

В ряде случаев одновременно используют два или три метода поиска новейших ПЭП.

*В статье приводятся международные непатентованные названия препаратов (International Nonproprietary Names/INN), рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения — www.who.int (за исключением препаратов флуорофелбамат и DP-вальпроевая кислота). При первом упоминании ПЭП в квадратных скобках приведено английское название и общепринятое в англоязычной литературе сокращение.

На сегодняшний день фармацевтическими компаниями уже разработаны **20 ПЭП следующего — третьего — поколения**: бриварацетам [brivaracetam, BRI]; валпроцемид [valprocemide, VLR]; ганаксолон [ganaxolone, GNX]; караберсат [carabersat, CRB]; карисбамат [carisbamate, CBM]; лакосамид [lacosamide, LCM] (прежнее INN — эрлосамид, erlosamide); лозигамон [losigamone, LSG]; прегабалин [pregabalin, PGB]; ремацемид [remacemide, RMC]; ретигабин [retigabine, RTG]; руфинамид [rufinamide, RUF]; сафинамид [safinamide, SAF]; селетрацетам [seletracetam, SEL]; соретолон [soretolide, SRT]; стирипентол [stiripentol, STP]; талампанел [talampapel, TLP]; флуорофелбамат [fluorofelbamate, FFBM]; фосфенитоин [fosphenytoin, FPHT]; эсликарбазепин [eslicarbazepine, ESL]; DP-вальпроевая кислота (DP-valproic acid, DP-VPA). Эти препараты продемонстрировали противоэпилептическую активность в доклинических исследованиях и в настоящее время находятся на фазе

клинических испытаний или близки к этому (Luszczki J.J., 2009).

Для того чтобы получить представление о направленности и интенсивности клинических испытаний новейших ПЭП и, следовательно, о перспективах их внедрения в рутинную клиническую практику, мы провели поиск в американском метарегистре клинических испытаний **ClinicalTrials.gov** (подробнее о метарегистрах клинических испытаний — см. Юрьев К.Л., 2005) и проанализировали информацию об идентифицированных завершённых, прерванных и текущих рандомизированных клинических испытаниях (РКИ) новейших ПЭП по состоянию на апрель 2012 г. Также нами проведён поиск публикаций завершённых РКИ в электронном архиве Национальной медицинской библиотеки США (**PubMed.gov**). Результаты проведённой работы представлены в **таблице** (препараты ранжированы по количеству текущих РКИ).

Из представленных в таблице данных видно, что 13 из 20 новейших ПЭП уже те-

стируются в текущих клинических испытаниях. Причем, эффективность, безопасность и переносимость ПЭП третьего поколения изучаются не только при эпилепсии, но и в достаточно широком круге другой нервно-психической патологии (см. **таблицу**).

Клинические испытания ремацемида в настоящее время не проводятся. Однако препарат занимает второе место по количеству опубликованных результатов РКИ. Это можно объяснить следующим. В выводах систематического обзора Кокрановского сотрудничества, пересмотренного в 2010 г. (2 РКИ, 514 участников), отмечается, что возможность применения ремацемида в качестве ПЭП вызывает сомнения из-за умеренного влияния препарата на снижение частоты возникновения эпилептических припадков и высокой частоты его отмены (Leach J.P. et al., 2002; Юрьев К.Л., 2003).

Из новейших ПЭП, прегабалин — не только наиболее интенсивно изучаемый

Таблица

ПЭП третьего поколения: информация о текущих клинических испытаниях

№ п/п	ПЭП	Количество текущих РКИ (ClinicalTrials.gov)	Количество публикаций результатов РКИ (PubMed.gov)	Основные изучаемые/изученные показания/эффекты/свойства
1	Валпроцемид	0	0	
2	Караберсат	0	0	
3	Соретолон	0	0	
4	Флуорофелбамат	0	0	
5	DP-вальпроевая кислота	0	0	
6	Лозигамон	0	5	I. Эпилепсия: парциальная; резистентная; дополнительная терапия; взрослые II. Фармакокинетика
7	Ремацемид	0	19	I. Эпилепсия: парциальные, сложные парциальные или генерализованные тонико-клонические припадки; резистентная дополнительная терапия; взрослые II. Хорея Гентингтона III. Болезнь Паркинсона IV. Нейропротекция (в том числе при остром ишемическом инсульте) V. Влияние на когнитивные и психомоторные функции VI. Лекарственные взаимодействия
8	Стирипентол	1	2	IA. Эпилепсия: парциальная; резистентная; дополнительная терапия; дети IB. Эпилепсия — синдром Драве (Dravet), или тяжелая миоклоническая эпилепсия детства
9	Фосфенитоин	3	10	IA. Эпилепсия: безопасность, эффективность и фармакокинетика при применении внутривенно у пациентов нейрохирургического профиля, с черепно-мозговой травмой, эпилепсией или эпистатусом; дети в возрасте старше 2 лет; взрослые IB. Эпилепсия: частые бессудорожные припадки; внутривенное введение; взрослые II. Фармакокинетика и лекарственные взаимодействия III. Местные эффекты при внутривенном введении
10	Селетрацетам	5	0	Эпилепсия: парциальная; резистентная; дополнительная терапия; взрослые (18–65 лет)
11	Ганаксолон	6	2	IA. Эпилепсия: парциальная; резистентная; дополнительная терапия; взрослые IB. Эпилепсия — инфантильный спазм (дети) II. Посттравматическое стрессовое расстройство III. Фармакокинетика
12	Руфинамид	7	10	IA. Эпилепсия: парциальная; резистентная; дополнительная терапия; подростки и взрослые (12–80 лет) IB. Эпилепсия — синдром Леннокса — Гасто: резистентная; дополнительная терапия; дети IC. Эпилепсия — сравнение с кетогенной диетой у детей II. Генерализованное тревожное расстройство III. Гипералгезия, аллодиния IV. Влияние на когнитивные функции V. Фармакокинетика
13	Талампанел	11	4	I. Эпилепсия: парциальная; резистентная; дополнительная терапия; взрослые (18–65 лет) II. Боковой амиотрофический склероз III. Мультиформная глиобластома, глиома IV. Болезнь Паркинсона V. Влияние на ритм сердца VI. Фармакокинетика
14	Ретигабин	13	4	IA. Эпилепсия: парциальная; резистентная; дополнительная терапия; взрослые (18–75 лет) IB. Эпилепсия — парциальная или синдром Леннокса — Гасто: резистентная; дополнительная терапия; подростки (12–18 лет) II. Постгерпетическая невралгия III. Фармакокинетика

15	Сафинамид	14	2	I. Болезнь Паркинсона (дополнительная терапия) II. Фармакокинетика
16	Карисбат	16	7	I. Эпилепсия: парциальная; резистентная; дополнительная терапия; взрослые (старше 16 лет) II. Диабетическая нейропатия III. Постгерпетическая невралгия IV. Мигрень (профилактическое лечение) V. Эссенциальный тремор
17	Эсликарбазепин	20	11	IA. Эпилепсия: парциальная; резистентная; дополнительная терапия; монотерапия; взрослые (старше 16–18 лет) IB. Эпилепсия: парциальная; резистентная; дополнительная терапия; дети (2–16 лет) II. Постгерпетическая невралгия III. Диабетическая нейропатия IV. Фармакокинетика и лекарственные взаимодействия
18	Бриварацетам	21	4	IA. Эпилепсия: парциальная; резистентная; дополнительная терапия; монотерапия; подростки и взрослые (16–75 лет) IB. Эпилепсия фотосенситивная (взрослые, 18–60 лет) IC. Эпилепсия – болезнь Унферрихта – Лундборга (Unverricht – Lundborg) у подростков и взрослых (16 лет и старше) ID. Эпилепсия – открытое испытание препарата в качестве дополнительной терапии у детей (до 16 лет) II. Постгерпетическая невралгия III. Влияние на когнитивные функции IV. Фармакокинетика
19	Лакосамид	55	9	IA. Эпилепсия: парциальная; резистентная; дополнительная терапия; монотерапия; подростки и взрослые (16–70 лет) IB. Эпилепсия – открытое испытание препарата в качестве дополнительной терапии при парциальной эпилепсии у детей (от 1 мес до 17 лет) IC. Эпилепсия – открытые испытания препарата при первично генерализованных тонико-клонических припадках у взрослых (16–65 лет) ID. Эпилепсия – профилактика припадков при глиоме IE. Эпилепсия – влияние на цикл сон – бодрствование, когнитивные функции и поведение, настроение и качество жизни IF. Эпилепсия – безопасность, переносимость и эффективность внутривенной формы препарата IG. Эпилепсия – фармакогенетическое исследование ответа на терапию препаратом II. Мигрень (профилактическое лечение) III. Болевой синдром: ноцицептивная боль (остеоартроз); хроническая нейропатическая боль (диабетическая нейропатия, постгерпетическая невралгия, фибромиалгия) IV. Влияние на качество сна, возбудимость моторной коры, а также нейропсихологические эффекты у здоровых добровольцев V. Фармакокинетика и лекарственные взаимодействия
20	Прегабалин	250	138	IA. Эпилепсия: парциальная; дополнительная терапия; монотерапия; взрослые (старше 18 лет); дети и подростки (от 1 мес до 16 лет) IB. Эпилепсия: первично генерализованные тонико-клонические припадки; дополнительная терапия; дети и взрослые (5–65 лет) II. Болевой синдром: ноцицептивная боль (после хирургических вмешательств различной локализации); хроническая нейропатическая боль (центральная нейропатическая боль после инсульта, травм спинного мозга; диабетическая нейропатия; постгерпетическая невралгия; полинейропатия; лицевая боль; боль в нижней части спины (low back pain); фибромиалгия; вульводиния; синдром раздраженного кишечника и др.) III. Двигательные нарушения: эссенциальный тремор; синдром беспокойных ног (Restless legs syndrome) IV. Тревожные расстройства: генерализованное тревожное расстройство; обсессивно-компульсивное расстройство (дополнительная терапия при неэффективности селективных ингибиторов обратного нейронального захвата серотонина) V. Фармакокинетика и лекарственные взаимодействия

(250 РКИ), но и наиболее изученный на сегодняшний день препарат (138 публикаций).

К достаточно интенсивно изучаемым ПЭП третьего поколения можно отнести также лакосамид и ряд других препаратов (см. таблицу).

Отметим, что в настоящее время в Украине уже зарегистрированы препараты прегабалина (N03AX16**) и лакосамида (N03AX18).

Без сомнения, в скором времени в арсенале практикующих неврологов

**Код препарата согласно унифицированной анатомо-терапевтической и химической классификации лекарственных средств – классификационной системе АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system); N – Средства, действующие на нервную систему; N03 – Противосудорожные средства; N03A X – Прочие противосудорожные средства (Компендиум 2011 – лекарственные препараты, 2011).

и психиатров можно ожидать появления и других представителей третьего поколения ПЭП.

Список использованной литературы

Компендиум 2011 — лекарственные препараты (2011) В.Н. Коваленко, А.П. Виктор (ред.). МОРИОН, Киев, 2320 с. (<http://compendium.com.ua>).

Юрьев К.Л. (2003) Библиотека Кокрановского сотрудничества. Рефераты систематических обзоров. Укр. мед. часопис, 1(33): 15–16 (<http://www.umj.com.ua/archive/33/632.html>).

Юрьев К.Л. (2004) Медикаментозное лечение эпилепсии у взрослых пациентов: обзор доказательных клинических рекомендаций. Укр. мед. часопис, 4(42): 5–27 (<http://www.umj.com.ua/archive/42/449.html>).

Юрьев К.Л. (2005) Ошибка, связанная с публикацией: глобальные последствия, или воплощение давней идеи создания всемирного мета-

регистра клинических испытаний. Укр. мед. часопис, 1(45): 134–137 (<http://www.umj.com.ua/article/721>).

Bialer M. (2006) New antiepileptic drugs that are second generation to existing antiepileptic drugs. Expert Opin. Investig. Drugs, 15(6): 637–647.

McCabe P.H. (2000) New anti-epileptic drugs for the 21st century. Expert Opin. Pharmacother., 1(4): 633–674.

Leach J.P., Marson A.G., Hutton J.L. (2002) Remacemide for drug-resistant localization related epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4. Art. No.: CD001900 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001900/abstract>).

Luszczki J.J. (2009) Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. Pharmacol. Rep., 61(2): 197–216.

Ochoa J.G., Riche W. (2012) Antiepileptic drugs. Medscape, Jan. 25 (<http://emedicine.medscape.com/article/1187334>).