

Эффективность и переносимость препарата лакосамид (Вимпат) в лечении эпилепсии у взрослых (обзор литературы)

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

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»,
Россия, 143396, Москва, Троицк, п. Пучково, ул. Светлая, 6

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные формы эпилепсии составляют около 30 % всех случаев эпилепсии. В статье рассматриваются современные представления и основные механизмы фармакорезистентности, а также способы их преодоления. Авторы представили подробный обзор современной литературы, посвященной исследованиям эффективности, безопасности и переносимости нового антиэпилептического препарата (АЭП) лакосамид (Вимпат®) при неконтролируемой эпилепсии. Лакосамид зарегистрирован в России для дополнительной терапии у пациентов 16 лет и старше с фокальными приступами с вторичной генерализацией или без нее.

Препарат представляет собой функционализированную аминокислоту. Предполагаемый механизм действия отличается от такового у других АЭП: 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. Фармакокинетические преимущества лакосамида: линейная кинетика; препарат является слабым индуктором ферментов печени (СYP) и поэтому не изменяет метаболизм других АЭП, а также совсем незначительно связывается с белками плазмы (< 15 %).

Клинические исследования продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость лакосамида у пациентов с фокальными приступами; доза препарата 400 мг/сут была расценена как оптимальная. Эффективность и хорошая переносимость лакосамида подтверждаются в постмаркетинговых исследованиях после начала широкого применения в клинической практике.

Часто встречающиеся нежелательные явления, связанные с лечением ($\geq 15\%$), включали головокружение, головную боль, сонливость, тошноту и диплопию. Одновременное применение других АЭП, блокирующих натриевые каналы, статистически значимо повышало риск появления побочных эффектов, связанных с лечением.

Фармакоэкономический анализ, проведенный в нескольких исследованиях, выявил благоприятный показатель лакосамида по критерию стоимость/эффективность в лечении резистентных к терапии фокальных эпилептических приступов.

Ключевые слова: эпилепсия, резистентная к терапии эпилепсия, фокальные приступы, взрослые пациенты, лакосамид, механизм действия, фармакокинетика, фармакодинамика, эффективность, переносимость

EFFICACY AND TOLERABILITY OF LACOSAMIDE (VIMPAT) FOR TREATMENT OF EPILEPSY IN ADULTS (A REVIEW)

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

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy,
6 Svetlaya St., Puchkovo Settlement, Troitsk, Moscow, 143396, Russia

In spite of the significant progress achieved in epileptology, resistant forms of epilepsy comprise about 30 % of all cases of epilepsy. The articles reviews modern concepts and basic mechanisms of pharmacoresistance, as well as the ways to overcome them. The authors presented a detailed review of modern literature devoted to studies of efficacy, safety, and tolerability of the new antiepileptic drug (AED) lacosamide (Vimpat®) with uncontrolled epilepsy. Lacosamide is registered in Russia for additional therapy of patients of 16 y.o. and older with focal seizures with or without secondary generalization.

The drug is a functionalized amino acid. The assumed action mechanism differs from that of other AEDs: this drug selectively lowers the pathological hyperactivity of neurons without affecting their physiological activity, decreases abnormal epileptogenic neuronal excitability, selectively enhances slow inactivation of sodium channels without affecting rapid inactivation. Lacosamide has the following pharmacokinetic advantages: linear kinetics; the drug is a weak inducer of liver enzymes (CYP) and, therefore, does not alter the metabolism of other AEDs and is only slightly bound to plasma proteins (< 15 %). Clinical studies have shown the efficacy and good tolerability of lacosamide by patients with focal seizures; the dosage of the drug of 400 mg/day was assessed to be optimal. Efficacy and good tolerability of lacosamide has been confirmed by postmarketing studies after beginning of its broad use in clinical practice. Frequent side effects associated with the therapy ($\geq 15\%$) include dizziness, headache, drowsiness, nausea, and diplopia. Concurrent intake of other AEDs that block sodium channels statistically significantly increased the risk of arising of side effects associated with the therapy.

Pharmacoeconomic analysis of several studies showed favorable indicator of lacosamide regarding the cost/efficacy criterion for treatment of focal epileptic seizures resistant to therapy.

Key words: epilepsy, epilepsy resistant to therapy, focal seizures, adult patients, lacosamide, action mechanism, pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy, tolerability

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике и лечении эпилепсии в последние десятилетия, и высокую вероятность достижения ремиссии или значительного уменьшения частоты приступов на фоне применения эффективных антиэпилептических препаратов (АЭП) (65–70 %), доля резистентных к медикаментозному лечению форм эпилепсии остается достаточно большой [9, 64]. По данным P. Kwan, M.J. Brodie (2000, 2006), A. Gil-Nagel, H. Marin (2011), не менее чем у 30 % пациентов не удается добиться полного прекращения приступов на фоне антиэпилептической терапии [28, 39, 49–51]. 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 [29, 32, 51]. Механизмы фармакорезистентности при эпилепсии в настоящее время активно изучаются [45, 58]. В качестве предполагаемых механизмов истинной фармакорезистентности авторы предлагают развитие эпилепсии при тяжелом поражении мозга (пороки развития головного мозга, фокальные кортикальные дисплазии, изменения мозга при наследственно-дегенеративных заболеваниях и др.) [6], изменение экспрессии мишеней для АЭП (например, модификация рецепторов или ионных каналов), изменение активации эндотелиальных переносчиков препарата. Тяжесть эпилептических приступов в результате пока недостаточно изученных внутренних факторов сама по себе также служит важным предиктором фармакорезистентности [45].

При правильно установленном диагнозе неэффективность первого курса правильно выбранным и хорошо переносимым АЭП в терапевтической дозе – важный прогностический фактор. При неэффективности двух курсов монотерапии АЭП вероятность достижения ремиссии на монотерапии следующим АЭП очень низка, улучшение может быть достигнуто при политерапии в комбинации двух базовых АЭП или одного базового и одного дополнительного [29].

Фокальные эпилептические приступы встречаются чаще, чем генерализованные. По данным T.J. O'Brien et al. (2008), их доля в структуре всех форм эпилепсии достигает 60 % [55]. 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 [23]. 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 АЭП, которые позволят решить проблему

фармакорезистентности и снизить частоту приступов, а значит, и повысить качество жизни пациентов [56]. Однако, по данным С.Е. Elger и D. Schmidt (2008), в 60 % случаев пациентам с резистентной эпилепсией помогает нейрохирургическое лечение и лишь в 5 % можно надеяться на успех новых АЭП [23]. Еще один из подходов – рациональные комбинации существующих АЭП с супрааддитивным и синергичным эффектами [51]. Рациональная комбинация АЭП с учетом их механизмов действия может улучшить эффективность и переносимость терапии даже у фармакорезистентных пациентов [67]. Длительное наблюдение показывает, что у 20–30 % пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в дальнейшем удается достичь ремиссии при смене режима терапии [23].

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 Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) и Европейским медицинским агентством (EMA) в 2008 г. в Европе и США и с 2010 г. зарегистрирован в России для дополнительной терапии у пациентов 16 лет и старше с 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 [24, 25, 43, 53, 65, 66].

Понимание механизмов фармакорезистентности требует точных представлений о взаимодействии АЭП с мишенями. По данным M. Uebachs et al. (2012), многие из часто применяемых АЭП действуют на транзиторные или постоянные компоненты вольтаж-зависимых Na⁺-каналов: I(NaT) и I(NaP) соответственно. Функциональная потеря дополнительной субъединицы Na⁺-каналов является признаком многих неврологических заболеваний, включая эпилепсию [64]. M. Uebachs et al. (2012) изучали эффекты лакосамида по сравнению с карбамазепином на постоянные натриевые токи (I(NaP)) в присутствии и в отсутствие добавочной субъединицы в комплексе натриевого канала. В исследовании на животных (мыши) с использованием специальных лабораторных методик M. Uebachs et al. (2012) подтвердили, что активность

лакосамида сохраняется и при нарушении экспрессии добавочной субъединицы натриевого канала $\beta 1$, в отличие от карбамазепина. Таким образом, при эпилепсии, связанной с отсутствием добавочной субъединицы натриевого канала, лакосамид может быть более эффективен, чем карбамазепин [64, 70].

Биодоступность лакосамида при пероральном приеме достигает практически 100 %. Для лакосамида характерна быстрая абсорбция [57]. 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 сутки. Равновесная концентрация достигается через 3 дня при двукратном приеме в сутки. Важно, что влияние возраста и пола на фармакокинетику лакосамида незначительно [14, 15, 18]. 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) [47]. Лакосамид имеет линейную кинетику, и концентрация препарата в плазме пропорциональна принимаемой дозе, поэтому проведения терапевтического лекарственного мониторинга не требуется [57]. Другие важные фармакокинетические преимущества лакосамида: препарат является слабым индуктором и не ингибирует большинство изоформ цитохромов печени (CYP) и поэтому не изменяет метаболизм других АЭП, а также совсем незначительно связывается с белками плазмы (< 15 %). Для Вимпата® характерна низкая вероятность агравации эпилепсии [61, 62]. Для лакосамида не отмечены клинически значимые лекарственные взаимодействия с другими АЭП (включая карбамазепин, леветирацетам, ламотриджин, топирамат, вальпроат, зонисамид, габапентин и фенитоин), а также с препаратами других групп (включая оральные контрацептивы), что имеет особое значение при политерапии, а также в лечении женщин (особенно принимающих контрацептивы) и пожилых пациентов (часто получающих многочисленные препараты для лечения сопутствующих заболеваний) [14, 15, 24, 25, 34, 35, 57]. Незначительная выраженность лекарственных взаимодействий благоприятно отличает лакосамид от других препаратов, оказывающих действие на уровне натриевых каналов, — карбамазепина и фенитоина [48].

Вимпат® выпускается в различных лекарственных формах: таблетки (по 50, 100, 150 и 200 мг) и раствор для инфузий (200 мг/20 мл). Раствор лакосамида для инфузий стабилен при комнатной температуре,

не требует дополнительного разведения. Лакосамид был первым АЭП, получившим одобрение к применению одновременно в форме для перорального и инфузионного введения (в 2008 г.) [59]. Наличие различных лекарственных форм (особенно инфузионной) — важное преимущество препарата, позволяющее применять его у разных категорий больных, в том числе и в ситуациях, когда прием таблетированных форм невозможен [9, 37, 50–52, 68]. Рекомендованная доза лакосамида — 100–200 мг 2 раза в сутки (200–400 мг/сут). Лечение рекомендовано 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.

Результаты исследований на животных демонстрируют нейропротективные свойства лакосамида. Введение лакосамида улучшает функциональный исход и уменьшает выраженность гистологических признаков нейронального повреждения и воспаления в моделях закрытой черепно-мозговой травмы у мышей. По-видимому, лакосамид уменьшает или замедляет развитие острого воспалительного ответа на травму [69].

Эффективность лакосамида в лечении фокальной эпилепсии

Результаты клинических исследований

В целом 1294 взрослых пациента с неконтролируемыми фокальными приступами получали лечение лакосамидом в качестве дополнительной терапии в рамках клинических исследований. J.A. Haggis et al. (2009) провели обзор всех опубликованных к тому времени исследований лакосамида в лечении резистентных к терапии фокальных эпилептических приступов [34, 35]. Согласно требованиям доказательной медицины, было проведено 2 открытых и 3 рандомизированных контролируемых исследования, оценивающих эффективность и переносимость перорального применения лакосамида, а также 1 открытое и 1 рандомизированное контролируемое исследование внутривенного применения лакосамида. В целом открытые исследования продемонстрировали снижение частоты приступов на 14–47 %, плацебо-контролируемые исследования — на 26–40 %. Доля пациентов с уменьшением частоты приступов на 50 % варьировала от 32,7 до 41,2 % в зависимости от дозы лакосамида [34].

Эффективность перорального применения лакосамида при неконтролируемых фокальных приступах с вторичной генерализацией или без нее была продемонстрирована в 3 основных клинических исследованиях [11, 13, 21, 22, 31]. 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 в вто-

ричной генерализацией или без нее. Они проводились в США, Европе 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 4 АЭП в течение жизни (32,2 % получали 4–6 АЭП и 45,2 % – 7 или более АЭП). На исходном уровне у 84 % пациентов приступы не контролировались на фоне политерапии (прием 2–3 АЭП) и у 16 % – на фоне монотерапии. Кроме того, 16,5 % пациентов получали в качестве сопутствующего метода лечения стимуляцию блуждающего нерва.

В 3 исследованиях были определены 2 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 улучшением $\geq 50\%$ (терапевтический ответ со снижением частоты приступов не менее чем на 50 % от исходного уровня).

В исследовании E. Ven-Menachem et al. (2007), проведенном в США и Европе, изучались дозы лакосамида 200, 400 и 600 мг (суточная доза лакосамида 600 мг не зарегистрирована в России и странах Евросоюза); продемонстрирована эффективность лакосамида в дозе 400 и 600 мг/сут: редукция частоты приступов в популяции пациентов, завершивших лечение в соответствии с протоколом, составила 46 и 49 % соответственно, доля респондеров с улучшением 50 % – 49,4 и 49,2 % соответственно. Показатели в обеих группах, получавших лакосамид в дозе 400 и 600 мг/сут, статистически достоверно отличались от группы плацебо. В группе, получавшей 200 мг/сут лакосамида, было достигнуто значительное улучшение в сравнении с плацебо, однако различия были статистически значимыми не по всем оцениваемым критериям эффективности [13].

В исследовании S. Chung et al. (2010), проведенном в США, изучались дозы лакосамида 400 и 600 мг/сут. Результаты исследования также продемонстрировали эффективность лакосамида в дозе 400 и 600 мг/сут: редукция частоты приступов составила 39,6 и 50 % соответственно, доля респондеров с улучшением 50 % – 40 и 50,9 % соответственно. Показатели в обеих лечебных группах, получавших лакосамид, статистически достоверно отличались от группы плацебо [22].

В исследовании P. Halasz et al. (2009), проведенном в Европе и 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 улучшением 50 %). Снижение частоты приступов в группах, получавших лакосамид в дозе 200 и 400 мг/сут, составило 35,3 и 45 % соответственно,

доля респондеров с улучшением 50 % – 35 и 46,3 % соответственно [31].

Таким образом, клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость лакосамида при резистентной эпилепсии.

Эффективность длительного лечения лакосамидом

A. Husain, S. Chung, E. Faught et al. (2012) опубликовали результаты исследования длительной (продолжительностью до 5 лет) терапии лакосамидом. Проведено открытое продолженное исследование переносимости и эффективности лакосамида в дополнительной терапии у пациентов с неконтролируемыми парциальными приступами. Лакосамид назначали в качестве дополнительного препарата в сочетании с 1–3 сопутствующими АЭП. В это исследование были включены пациенты, завершившие двойную слепую фазу исследования (SP754; NCT00136019) и выбравшие возможность перехода в открытое исследование продолжения терапии (SP756). К началу открытой фазы продолжения терапии пациенты получали лакосамид в дозе 200 мг/сут. В дальнейшем разрешалась коррекция дозы лакосамида и/или сопутствующих АЭП в целях оптимизации переносимости лечения и уменьшения частоты приступов. В целом 308 пациентов получали лакосамид в открытом исследовании, завершили исследование длительной терапии 138 (44,8 %) пациентов. Доля пациентов с достигнутым хорошим терапевтическим эффектом при продолжительности терапии лакосамидом более 1, 2, 3 и 4 лет составила 75, 63, 54 и 29 % соответственно. Причинами преждевременной отмены были недостаточно высокая эффективность (26 %) или побочные эффекты (11 %). Медиана редукции частоты приступов за 28 дней по сравнению с исходным уровнем составила 53,4; 55,2; 58,1 и 62,5 % для пациентов, завершивших 1, 2, 3 и 4 года лечения соответственно. Доля респондеров (уменьшение частоты приступов $\geq 50\%$) составила 52,8; 56,5; 58,7 и 62,5 % через 1, 2, 3 и 4 года лечения соответственно. У 7 из 8 пациентов, получавших монотерапию лакосамидом на протяжении ≥ 12 мес, было достигнуто уменьшение частоты приступов более чем на 50 %. Исследование показало хорошую переносимость лакосамида при длительной терапии. Профиль безопасности лакосамида не отличался от данных, полученных в предыдущих двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Отмечено длительное сохранение редукции частоты приступов и поддержание эффективности при длительной терапии [38].

Результаты постмаркетинговых исследований

Первые постмаркетинговые исследования лакосамида продемонстрировали эффективность препарата у взрослых больных эпилепсией, в том числе первый положительный опыт применения лакосамида

в клинической практике представлен в работах отечественных авторов [1–8].

I. Garcia-Morales et al. (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 участвовали 60 пациентов (средний возраст составил 38,3 года, 54 % пациентов – женщины, средняя продолжительность эпилепсии – 27,2 года, средняя частота приступов – 9,7 в месяц; 28 % пациентов с преимущественно ночными приступами), получавших не менее 2 АЭП (в среднем – 2,2 АЭП). Пациенты получали лакосамид в дозе 200, 300 или 400 мг/сут. Катамнестическое наблюдение за пациентами продолжалось на протяжении 13–24 мес. У 28 (47 %) пациентов получена ≥ 50 % редукция частоты приступов. Уменьшение частоты приступов ≥ 50 % зарегистрировано в 65 и 40 % случаев 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 [27].

C.L. Harden et al. (2011) опубликовали результаты постмаркетингового исследования дополнительной терапии лакосамидом у 67 взрослых пациентов с эпилепсией. У 46 (69 %) из 67 пациентов отмечено уменьшение частоты приступов ≥ 50 % (респондеры). Не обнаружено достоверных различий по доле респондеров у пациентов, принимающих лакосамид в комбинации с АЭП, действующими на натриевые каналы (34 (64 %) из 53 пациентов), и у пациентов, получавших лакосамид в комбинации с АЭП с другим механизмом действия (12 (86 %) из 14 пациентов). Таким образом, лакосамид продемонстрировал эффективность в комбинации с другими АЭП вне зависимости от механизма их действия у пациентов с резистентными формами эпилепсии [33].

V. Villanueva et al. (2012) изучали эффективность лакосамида в когорте из 158 пациентов с парциальными приступами в проспективном многоцентровом обсервационном исследовании RELACOVA, проведенном в Испании. Через 12 мес терапии лакосамидом у 47 % пациентов был достигнут хороший терапевтический ответ (≥ 50 % редукция частоты приступов) и у 24 % – полная редукция приступов. Лакосамид отличался хорошей переносимостью; наиболее частым побочным эффектом было головокружение [67]. В отличие от данных, полученных в работах C.L. Harden et al. (2011) и J.T. Kamel et al. (2013), в этом исследовании эффективность терапии была лучше (доля респондеров составила 65 против 38 %; частота ремиссии – 35 против 1 %), а частота побочных эффектов ниже (33

против 58 %) у пациентов, получавших в качестве сопутствующих АЭП препараты, не относящиеся к блокаторам натриевых каналов ($n = 49$), по сравнению с теми, кто получал в качестве базовой терапии АЭП – блокаторы натриевых каналов ($n = 104$).

L. Flores et al. (2012) опубликовали клинические данные по пероральному применению лакосамида в дополнительной терапии у взрослых пациентов с неконтролируемыми эпилептическими приступами. Авторы провели многоцентровое исследование в 19 клиниках по лечению эпилепсии в Соединенном Королевстве. В исследование были включены 403 пациента (средний возраст составил 41,9 года, 50,6 % больных – женщины, 18,1 % – пациенты с трудностями обучения). Средний период наблюдения составил 11,6 мес (от 1 дня до 42 мес). У большей части пациентов (86,9 %) диагностирована симптоматическая парциальная эпилепсия, 80 % больных получали в качестве базовой терапии 2 или более АЭП, к которым был добавлен лакосамид. Показатель удержания на терапии составил 80 % через 6 мес, 68 % – через 1 год и 45 % – через 2 года. Эффективность лакосамида оценивали через 3 мес и на окончательном визите. Через 3 мес у 108 (31,1 %) пациентов зарегистрирована ≥ 50 % редукция приступов и у 32 (9,2 %) больных приступы полностью прекратились. На окончательном визите у 102 (37,5 %) пациентов зарегистрирована ≥ 50 % редукция приступов и у 28 (9,8 %) – свобода от приступов. Побочные эффекты были выявлены у 109 (48,7 %) пациентов, наиболее часто встречались седативный эффект и головокружение, реже тошнота. Лакосамид был отменен в целом у 150 (38 %) пациентов, но только в 60 случаях в связи с побочными эффектами [26].

J.T. Kamel et al. (2013) провели постмаркетинговое исследование в специализированном центре по лечению эпилепсии (третичного звена здравоохранения) с участием 128 пациентов, получавших лакосамид в течение последних 18 мес. У 53 (41 %) пациентов была достигнута редукция приступов > 50 %, у 14 (11 %) – свобода от приступов средней продолжительностью 35 нед. Эффективность лакосамида не зависела от одновременного применения других блокаторов натриевых каналов. Статистически значимой зависимости терапевтического эффекта от дозы лакосамида в этом исследовании выявлено не было (в отличие от предыдущих исследований) [41].

Переносимость лакосамида

Результаты клинических исследований

Нежелательные явления, зафиксированные в 3 основных клинических исследованиях лакосамида [11, 13, 21, 22, 31], оценивались как реакции легкой или средней тяжести и возникали в период титрования, в дальнейшем их частота снижалась. Чаше

встречались нарушения со стороны центральной нервной системы (головокружение, головная боль, тошнота, усталость, атаксия, нарушение зрения, диплопия, сонливость, нистагм) или желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота) [43]. В большинстве случаев нежелательные явления не требовали отмены препарата. По данным обзора J. A. Harris, J. A. Murphy (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 [34].

Переносимость терапии при длительном лечении лакосамидом

A. Nusain, S. Chung, E. Faught et al. (2012) опубликовали результаты исследования длительной (продолжительностью до 5 лет) терапии лакосамидом, полученные в открытом продолженном исследовании по изучению переносимости и эффективности лакосамида в дополнительной терапии у пациентов с неконтролируемыми парциальными приступами с участием 308 пациентов. Часто встречающиеся нежелательные явления, связанные с лечением ($\geq 15\%$), включали головокружение, головную боль, сонливость, тошноту, назофарингит, падения, рвоту и диплопию. Среди нежелательных явлений, которые привели к отмене терапии, чаще встречалось головокружение (1,6 %). Исследование показало хорошую переносимость лакосамида при длительной терапии. Профиль побочных эффектов не отличался от данных, полученных в предыдущих двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях.

Результаты постмаркетинговых исследований

Первые постмаркетинговые исследования лакосамида также продемонстрировали его хорошую переносимость у взрослых больных эпилепсией. Препарат обычно хорошо переносится, и наиболее частые побочные эффекты, по данным разных авторов, включают головокружение, головную боль, сонливость, диплопию, тошноту, назофарингит и рвоту [33]; головокружение, головную боль, диплопию и тошноту [57] или только головокружение [67].

Интересны наблюдения V. Villanueva et al. (2012), полученные в когорте из 158 пациентов с парциальными приступами, получавших лакосамид в дополнительной терапии: частота побочных эффектов была ниже (33 против 58 %) у пациентов, получавших в качестве сопутствующих АЭП, не относящиеся к блокаторам натриевых каналов ($n = 49$), по сравнению с теми, кто получал блокаторы натриевых каналов ($n = 104$) [67].

В исследовании I. Garcia-Morales et al. (2011) показано, что при применении лакосамида в дополнительной терапии у 60 пациентов с резистентными к лечению фокальными формами эпилепсии (средний возраст составил 38,3 года), получавших не менее 2 АЭП (в среднем – 2,2 АЭП), среди побочных эффектов, зарегистрированных у 20 (33 %) пациентов, наиболее часто встречалось головокружение ($n = 16$). Лакосамид был отменен у 8 (13 %) пациентов; серьезных побочных эффектов не отмечено [27].

В исследовании L. Flores et al. (2012) из 403 пациентов с резистентной эпилепсией побочные эффекты были выявлены у 193 (47,9 %) пациентов, наиболее часто отмечались сонливость и головокружение, реже тошнота. Только у 60 (14,9 %) из 403 пациентов лакосамид был отменен в связи с побочными эффектами [26].

В постмаркетинговом исследовании J. T. Kamel et al. (2013) с участием 128 пациентов, получавших лакосамид в течение последних 18 мес, связанные с лечением побочные эффекты были выявлены у 52 (41 %) пациентов, при этом у 24 (19 %) больных препарат был отменен. Одновременное применение других АЭП, блокирующих натриевые каналы, статистически значимо повышало риск появления побочных эффектов, связанных с лечением ($p = 0,01$). Наиболее часто встречались головокружение, седативный эффект и диплопия, выявлена связь этих побочных эффектов с дозой препарата [41].

Особые предосторожности

Лакосамид может вызывать зависимое от дозы увеличение интервала PR. Возможно возникновение побочных реакций, связанных с удлинением интервала PR (например, атриовентрикулярная (АВ) блокада, синкопы и брадикардия). Поэтому препарат должен применяться с осторожностью у пациентов с недиагностированными проблемами сердечной проводимости или тяжелыми заболеваниями сердца, такими как инфаркт миокарда в анамнезе или сердечная недостаточность. Особенно осторожно следует его применять у пожилых пациентов, так как в этой возрастной категории возможно повышение риска сердечных заболеваний. Риск также повышен, если лакосамид применяется в комбинации с другими препаратами, увеличивающими продолжительность интервала PR [46, 54].

A. Nizam et al. (2011) описали случай развития АВ-блокады II степени с клиническими проявлениями в виде гипотензии, брадикардии, с последующей аггравацией эпилептических приступов при применении лакосамида в сочетании с другими АЭП, удлиняющими интервал PR [54].

L. U. Krause et al. (2011) описали случай развития полной обратимой АВ-блокады у 89-летнего пациента со снижением функции почек на фоне введения вы-

соких доз лакосамида (400 мг, двукратное внутривенное болюсное введение в течение 6 ч) в сочетании с приемом 2 других препаратов с отрицательным дромотропным эффектом. До введения лакосамида продолжительность интервала PQ соответствовала норме. Авторы делают вывод о необходимости соблюдать особую осторожность при применении высоких доз лакосамида у пациентов с высоким риском развития осложнений со стороны сердца и почек [16].

S. Chinnasami et al. (2013) опубликовали клинический случай развития бессимптомной дисфункции синусового узла у пациента с резистентной к терапии фокальной эпилепсией на фоне приема лакосамида. Дисфункция синусового узла носила обратимый характер и прекратилась после отмены лакосамида. Авторы считают, что это сообщение является первым описанием дисфункции синусового узла на фоне приема лакосамида в клинической практике [20].

Влияние на когнитивные функции

C. Helmstaedter и J.A. Witt (2013) провели ретроспективное контролируемое исследование влияния дополнительной терапии лакосамидом на когнитивные функции пациентов с эпилепсией. Авторы сравнивали влияние на когнитивные функции 3 препаратов: лакосамид, топирамат и ламотриджин – при их применении в клинической практике. Для оценки когнитивных функций применялся тест на исполнительные (лобные) функции (EriTask®), тесты для оценки вербальной памяти и шкала субъективной самооценки пациентами побочных эффектов препарата (влияние на мышление, настроение, вегетативные функции). Качество жизни оценивалось с помощью опросника QOLIE-10. Оценка показателей проводилась на исходном уровне и после периода наблюдения, в среднем равного 32 нед. Лакосамид получали 44 пациента, ламотриджин – 11, топирамат – 15. Лечебные группы различались по возрасту дебюта эпилепсии (он был выше в группе ламотриджина по сравнению с группой, получавшей топирамат) и по достигнутому контролю над приступами, который был лучше в группе ламотриджина (55 % (ламотриджин) против 16 % (лакосамид) и 13 % (топирамат)). Лечебные группы не различались по формам эпилепсии, схемам титрования препарата и исходной частоте приступов. Исследование показало более выраженное ухудшение исполнительных функций на фоне приема топирамата ($p = 0,001$), которое было выявлено у 53 % пациентов (на фоне приема лакосамида – у 14 %, ламотриджина – у 27 %). Улучшение исполнительных функций не было зарегистрировано ни в одном случае. Различий при оценке памяти, качества жизни и настроения в 3 лечебных группах выявлено не было. Субъективные жалобы на ухудшение когнитивных функций выявлены у 5 из 9 пациентов, получавших топирамат (лакосамид – 1/9, ламотриджин – 0/9; $p = 0,025$) [36].

Это исследование впервые продемонстрировало, что профиль когнитивных побочных эффектов лакосамида сравним с таковым у ламотриджина и лучше, чем у топирамата (что подтверждается как субъективными, так и объективными данными) [36]. По мнению A. Verrotti et al. (2012), отсутствие выраженного седативного эффекта и негативного влияния на когнитивные функции дает дополнительные преимущества при применении лакосамида у пациентов с умственной отсталостью и эпилептической энцефалопатией [65].

Влияние на психические функции

Хотя лакосамид, по данным большинства исследований, не оказывает негативного влияния на когнитивные функции пациентов, в последнее время появляются отдельные сообщения о возникновении суицидальных мыслей на фоне приема лакосамида (которые исчезли после отмены препарата) [44] и даже о возможности развития психоза [19]. Хотя в литературе встречаются спорадические сообщения о развитии психоза на фоне приема других АЭП, до настоящего времени подобные данные в отношении лакосамида отсутствовали. D. Chatzistefanidis et al. (2013) описали первый случай психоза, индуцированного приемом лакосамида, у пациента с резистентной к терапии фокальной эпилепсией на первой неделе лечения лакосамидом и обратили внимание врачей на необходимость регистрировать необычные поведенческие изменения на фоне приема препарата [19].

Применение лакосамида у пациентов с сопутствующими заболеваниями

Длительное лечение лакосамидом, по данным исследований, хорошо переносится и не ассоциируется со значительными лекарственными взаимодействиями [9]. Особенно это имеет значение у больных эпилепсией, получающих политерапию, а также у пациентов с сопутствующими заболеваниями, получающих кроме АЭП также и препараты других групп. A. Sierra-Marcos et al. (2011) акцентируют внимание в своей работе на частое сочетание эпилепсии с другими заболеваниями. При этом пациенты получают многочисленные препараты других групп в сочетании с АЭП, что повышает риск лекарственных взаимодействий и может ухудшать как эффективность, так и переносимость терапии. АЭП нового поколения с линейным фармакокинетическим профилем имеют явное преимущество перед старыми АЭП в лечении пациентов с эпилепсией и сопутствующей патологией. Авторы представили описание нескольких больных с необычными проявлениями эпилепсии в структуре различных заболеваний, получающих лакосамид, в том числе 1 пациент с паранеопластическим энцефалитом, вызванным микроцитарным раком легких, 1 – с опухолью

мозга, 1 – с болезнью Альцгеймера, а также 1 случай катамениальной эпилепсии. У всех пациентов лакосамид был эффективен и вызвал значимую редукцию частоты приступов. Отмечена хорошая переносимость терапии лакосамидом [60].

В современной литературе описаны лишь редкие случаи значимых лекарственных взаимодействий лакосамида, приводящих к ухудшению переносимости терапии (вероятно, связанные с индивидуальными особенностями метаболизма пациентов). G.L. Jones et al. (2013) описали выраженное токсическое действие препарата вальпроевой кислоты в комбинации с лакосамидом. Ранее подобные наблюдения опубликованы не были. Проявления токсического действия были купированы после отмены обоих препаратов [40].

Таким образом, клинические исследования продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость лакосамида у пациентов с фокальными приступами; доза препарата 400 мг/сут была расценена как оптимальная [11, 12, 21, 22, 31]. Эффективность и хорошая переносимость лакосамида подтверждаются в постмаркетинговых исследованиях после начала

широкого применения в клинической практике [26, 27, 30, 33–35, 41, 42].

Фармакоэкономический анализ, проведенный в исследованиях K. Bolin et al. (2010), S. Simoens (2011), S. Simoens et al. (2012) [16, 61–63], H. Benhaddi et al. (2010), выявил благоприятный показатель лакосамида по критерию стоимость/эффективность в лечении резистентных к терапии фокальных эпилептических приступов [10].

Принципиально важен благоприятный фармакокинетический профиль лакосамида, включая линейную кинетику, незначительную выраженность лекарственных взаимодействий (что благоприятно отличает лакосамид от других препаратов, оказывающих действие на уровне натриевых каналов, – карбамазепина и фенитоина) [48], низкий потенциал аггравации [61, 62], быстрое наступление терапевтического эффекта [15], отсутствие выраженного неблагоприятного влияния на когнитивные функции [63].

Полученные результаты исследований позволяют сделать вывод о том, что лакосамид – перспективный препарат для комплексного лечения фокальной эпилепсии [9, 14, 15, 17, 65].

ЛИТЕРАТУРА

1. Артемова И.Ю., Бадалян О.Л., Богомазова М.Л. и др. Опыт применения лакосамида при различных формах эпилепсии (результаты наблюдательного исследования в учреждениях амбулаторной сети городского здравоохранения г. Москвы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2011;3(3):15–20. [Artyomova I.Yu., Badalyan O.L., Bogomazova M.L. et al. Experience of application of lacosamide with various forms of epilepsy (results of observation study in out-patient institutions of Municipal Health-Care Network of Moscow. *Epilepsy and Paroxysmal States* 2011;3(3):15–20].
2. Воронкова К.В., Пылаева О.А., Федин А.И. Современные принципы лечения фокальных эпилепсий. Эпилепсия 2011;4(1):2–14. [Voronkova K.V., Pylaeva O.A., Fedin A.I. Modern principles of treatment of focal epilepsies. *Epilepsy* 2011;4(1):2–14].
3. Зенков Л.Р. Противоэпилептический препарат лакосамид (вимпат). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2010;110(10):72–9. [Zenkov L.R. Antiepileptic drug lacosamide (vimpat). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2010;110(10):72–9].
4. Мильчакова Л.Е., Гехт А.Б. Эффективность и безопасность нового противоэпилептического препарата лакосамид у больных фокальной эпилепсией (данные двойных слепых плацебо-контролируемых исследований). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2010;110(3 выпуск 2):39–43. [Milchakova L.E., Gekht A.B. Efficacy and safety of the new antiepileptic drug lacosamide for patients with focal epilepsy (data of double blind placebo controlled studies). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2010;110(3 issue 2):39–43].
5. Миронов М.Б., Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Эффективность вимпата (лакосамид) у пациентки с резистентной формой криптогенной фокальной эпилепсии с фокальными аутомоторными и вторично-генерализованными судорожными приступами (описание случая). Русский журнал детской неврологии 2012;8(2):3–12. [Mironov M.B., Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Efficacy of vimpat (lacosamide) in a patient with resistant form of cryptogenic focal epilepsy with focal automotoric and secondarily generalized seizures (case report). *Russian Journal of Child Neurology* 2012;8(2):3–12].
6. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия (справочное руководство). М.: Системные решения, 2008. 224 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Mironov M.B. *Epileptic syndromes. Diagnostics and therapy (handbook)*. Moscow: Systemnye Resheniya, 2008. 224 p.]
7. Мухин К.Ю., Тысячина М.Д., Глухова Л.Ю., Фрейдкова Н.В. Клинический случай применения лакосамида (вимпат) в лечении резистентной формы симптоматической фокальной эпилепсии. Русский журнал детской неврологии 2011;6(2):37–42. [Mukhin K.Yu., Tsyachina M.D., Glukhova L.Yu., Freidkova N.V. Clinical case of application of lacosamide (vimpat) for treatment of resistant form of symptomatic focal epilepsy. *Russian Journal of Child Neurology* 2011;6(2):37–42].
8. Петрухин А.С., Воронкова К.В., Пылаева О.А. Лакосамид в лечении эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012;112(6 выпуск 2): 65–71. [Petrukhin A.S., Voronkova K.V., Pylaeva O.A. Lacosamide for treatment of epilepsy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2012;112(6 issue 2):65–71].
9. Becerra J.L., Ojeda J., Corredera E., Ruiz Gimenez J. Review of therapeutic options for adjuvant treatment of focal seizures in epilepsy: focus on lacosamide. *CNS Drugs* 2011;25 Suppl 1:3–16.
10. Benhaddi H., Gunn A., Ferro B. Medicoeconomic evaluation of lacosamide adjuvant therapy in the treatment of patients with refractory epilepsy in Scotland and Spain. 13th

- Annual European Congress: health technology assessment, 6–9 November 2010, Prague.
11. Ben-Menachem E. Lacosamide: an investigational drug for adjunctive treatment of partial-onset seizures. *Drugs Today (Barc)* 2008;44(1):35–40.
 12. Ben-Menachem E. The adjuvant treatment of partial seizures in epilepsy: focus on lacosamide. Foreword. *CNS Drugs* 2011; 25 Suppl 1:1–2.
 13. Ben-Menachem E., Biton V., Jatuzis D. et al. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007;48(7):1308–17.
 14. Biton V. Lacosamide for the treatment of partial-onset seizures. *Expert Rev Neurother* 2012;12(6):645–55.
 15. Biton V., Rosenfeld W.E., Whitesides J. et al. Intravenous lacosamide as replacement for oral lacosamide in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2008;49(3):418–24.
 16. Bolin K., Berggren F., Forsgren L. Lacosamide as treatment of epileptic seizures – cost utility results for Sweden. *Acta Neurol Scand* 2010;121(6):406–12.
 17. Borghs S., de la Loge C., Cramer J.A. Defining minimally important change in QOLIE-31 scores: estimates from three placebo-controlled lacosamide trials in patients with partial-onset seizures. *Epilepsy Behav* 2012;23(3):230–4.
 18. Cawello W., Boekens H., Bonn R. Absorption, disposition, metabolic fate and elimination of the anti-epileptic drug lacosamide in humans: mass balance following intravenous and oral administration. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 2012;37(4):241–8.
 19. Chatzistefanidis D., Karvouni E., Kyritsis A.P., Markoula S. First case of lacosamide-induced psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2013;36(1):27–8.
 20. Chinnasami S., Rathore C., Duncan J.S. Sinus node dysfunction: An adverse effect of lacosamide. *Epilepsia* 2013;54(6):e90–3. doi: 10.1111/epi.12108.
 21. Chung S., Ben-Menachem E., Sperling M.R. et al. Examining the clinical utility of lacosamide: pooled analyses of three phase II/III clinical trials. *CNS Drugs* 2010;24(12):1041–54.
 22. Chung S., Sperling M.R., Biton V. et al.; SP754 Study Group. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2010;51(6):958–67.
 23. Elger C.E., Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav* 2008;12(4):501–39.
 24. Errington A.C., Coyne L., Stohr T. et al. Seeking a mechanism of action for the novel anticonvulsant lacosamide. *Neuropharmacology* 2006;50(8):1016–29.
 25. Errington A.C., Stöhr T., Heers C., Lees G. The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. *Mol Pharmacol* 2008;73(1):157–69.
 26. Flores L., Kemp S., Colbeck K. et al. Clinical experience with oral lacosamide as adjunctive therapy in adult patients with uncontrolled epilepsy: a multicentre study in epilepsy clinics in the United Kingdom (UK). *Seizure* 2012;21(7):512–7.
 27. Garcia-Morales I., Delgado R.T., Falip M. et al. Early clinical experience with lacosamide as adjunctive therapy in patients with refractory focal epilepsy and nocturnal seizures. *Seizure* 2011;20(10):801–4.
 28. Gil-Nagel A., Marin H. Lacosamide: a new generation in the treatment of epilepsy. *Rev Neurol* 2011;52(3):159–62.
 29. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47(7):1094–120.
 30. Guilhoto L.M., Loddenkemper T., Gooty V.D. et al. Experience with lacosamide in a series of children with drug-resistant focal epilepsy. *Pediatr Neurol* 2011;44(6):414–9.
 31. Halasz P., Kalviainen R., Mazurkiewicz-Beldzinska M. et al.; SP755 Study Group. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009;50(3):443–53.
 32. 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;22(2):388–90.
 33. Harden C.L., Cohn A., Lowe M., Serrano E. Initial post marketing experience with lacosamide in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2012;98(2–3):260–3.
 34. Harris J.A., Murphy J.A. Lacosamide: an adjunctive agent for partial-onset seizures and potential therapy for neuropathic pain. *Ann Pharmacother* 2009;43(11):1809–17.
 35. Harris J.A., Murphy J.A. Lacosamide and epilepsy. *CNS Neurosci Ther* 2011;17(6):678–82.
 36. Helmstaedter C., Witt J.A. The longer-term cognitive effects of adjunctive antiepileptic treatment with lacosamide in comparison with lamotrigine and topiramate in a naturalistic outpatient setting. *Epilepsy Behav* 2013;26(2):182–7.
 37. Höfler J., Trinka E. Lacosamide as a new treatment option in status epilepticus. *Epilepsia* 2013;54(3):393–404.
 38. Husain A., Chung S., Faught E. et al. Long-term safety and efficacy in patients with uncontrolled partial-onset seizures treated with adjunctive lacosamide: results from a Phase III open-label extension trial. *Epilepsia* 2012;53(3):521–8.
 39. Johannessen S.I., Ben-Menachem E. Management of focal-onset seizures. an update on drug treatment. *Drugs* 2006;66(13):1701–25.
 40. Jones G.L., Popli G.S., Silvia M.T. Lacosamide-induced valproic acid toxicity. *Pediatr Neurol* 2013;48(4):308–10.
 41. Kamel J.T., Degruyter M.A., D'Souza W.J., Cook M.J. Clinical experience with using lacosamide for the treatment of epilepsy in a tertiary centre. *Acta Neurol Scand* 2013;127(3):149–53.
 42. Kelemen A., Halasz P. Lacosamide for the prevention of partial onset seizures in epileptic adults. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010;6:465–71.
 43. Kellinghaus C. Lacosamide as treatment for partial epilepsy: mechanisms of action, pharmacology, effects, and safety. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:757–66.
 44. Kellinghaus C. Reversible suicidal ideation after exposure to lacosamide. *Seizure* 2013;22(4):318–9.
 45. Kobow K., El-Osta A., Blümcke I. The methylation hypothesis of pharmacoresistance in epilepsy. *Epilepsia* 2013;54 Suppl 2:41–7.
 46. Krause L.U., Brodowski K.O., Kellinghaus C. Atrioventricular block following lacosamide intoxication. *Epilepsy Behav* 2011;20(4):725–7.
 47. Krauss G., Ben-Menachem E., Mameniski R. et al.; SP757 Study Group. Intravenous lacosamide as short-term replacement for oral lacosamide in partial-onset seizures. *Epilepsia* 2010;51(6):951–7.
 48. Krauss G.L., Edwards H.B., Lin B. Lacosamide for the treatment of epilepsy. *Ann Med* 2012;44(7):674–9.
 49. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342(5):314–9.
 50. Kwan P., Brodie M.J. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure* 2000;9(7):464–8.
 51. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother* 2006;6(3):397–406.
 52. Miro J., Toledo M., Santamarina E. et al. Efficacy of intravenous lacosamide as an add-on treatment in refractory status epilepticus: a multicentric prospective study. *Seizure* 2013;22(1):77–9.
 53. Niespodziany I., Leclere N., Vandenplas C. et al. Comparative study of lacosamide and classical sodium channel blocking antiepileptic drugs on sodium channel slow inactivation. *J Neurosci Res* 2013;91(3):436–43.
 54. Nizam A., Mylavarapu K., Thomas D. et al. Lacosamide-induced second-degree atrioventricular block in a patient with partial epilepsy. *Epilepsia* 2011;52(10):e153–5.
 55. O'Brien T.J., Mosewich R.K., Britton J.W. et al. History and seizure semiology in distinguishing frontal lobe seizures and temporal lobe seizures. *Epilepsy Res* 2008;82(2–3):177–82.
 56. Panayotopoulos C.P. Principles of Therapy in the Epilepsies. In: A Panayotopoulos. *Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. Springer, 2007. Pp. 155–84.

57. Patsalos P.N., Berry D.J. Pharmacotherapy of the third-generation AEDs: lacosamide, retigabine and eslicarbazepine acetate. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(5):699–715.
58. Potschka H. Animal and human data: where are our concepts for drug-resistant epilepsy going? *Epilepsia* 2013;54 Suppl 2: 29–32.
59. Rosenow F., Knake S. Recent and future advances in the treatment of status epilepticus. *Ther Adv Neurol Disord* 2008;1(1):33–42.
60. Sierra-Marcos A., Bermejo P.E., Manso Calderon R. et al. Lacosamide for epileptic seizures in patients with co-morbidities and unusual presentations of epilepsy. *CNS Drugs* 2011;25 Suppl 1:17–26.
61. Simoens S. Budget impact analysis of adjunctive therapy with lacosamide for partial-onset epileptic seizures in Belgium. *J Med Econ* 2011;14(3):299–304.
62. Simoens S. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset epileptic seizures: a review of the clinical and economic literature. *Curr Med Res Opin* 2011;27(7):1329–38.
63. Simoens S., De Naeyer L., Dedeken P. Cost effectiveness of lacosamide in the adjunctive treatment of patients with refractory focal epilepsy in Belgium. *CNS Drugs* 2012;26(4):337–50.
64. Uebachs M., Albus C., Opitz T. et al. Loss of $\beta 1$ accessory Na⁺ channel subunits causes failure of carbamazepine, but not of lacosamide, in blocking high-frequency firing via differential effects on persistent Na⁺ currents. *Epilepsia* 2012;53(11):1959–67.
65. Verrotti A., Loiacono G., Olivieri C. et al. Lacosamide in patients with pharmacoresistant epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(14):2065–72.
66. Verrotti A., Loiacono G., Pizzolorusso A. et al. Lacosamide in pediatric and adult patients: comparison of efficacy and safety. *Seizure* 2013;22(3): 210–6.
67. Villanueva V., Lopez-Gomariz E., Lopez-Trigo J. et al. Rational polytherapy with lacosamide in clinical practice: results of a Spanish cohort analysis RELACOVA. *Epilepsy Behav* 2012;23(3):298–304.
68. Vishwanath V.A., Miller L.M. 3rd. What is the right dose of lacosamide in pediatric patients with intractable epilepsy? *Epilepsy Behav* 2012;23(3):396–7.
69. Wang B., Dawson H., Wang H. et al. Lacosamide improves outcome in a murine model of traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2013;19(1):125–34.
70. Wilson S.M., Xiong W., Wang Y. et al. Prevention of posttraumatic axon sprouting by blocking collapsin response mediator protein 2-mediated neurite outgrowth and tubulin polymerization. *Neuroscience* 2012;210:451–66.