

# ПОГЛЕД НАПРЕД В ЛЕЧЕНИЕТО НА ЕПИЛЕПСИЯТА У НАС С ESLICARBAZEPINE ACETATE



проф. г-р Ара  
Капрелян, дмн,  
доц. г-р Борислав  
Иванов, дм,  
ас. г-р Димитър  
Василев

Първа клиника по  
нервни болести,  
УМБАЛ „Света  
Марина“, гр. Варна

Съвременното антиепилептично лечение има за цел постигане на пълен контрол на пристъпите или намаляване на тяхната честота и тежест. Независимо от постигнатия напредък в епилептологията през последните десетилетия, все още до 30% от болните с епилепсия продължават да страдат от пристъпи. Това налага разработването на нови по-ефективни терапии. Eslicarbazepine acetate е трето поколение гибензазепин, въведен в употреба у нас през 2019 г. Приложението му в действителната клинична практика е с доказана висока ефикасност, добър профил на безопасност и поносимост.

Епилепсията е едно от най-разпространените неврологични заболявания, засягащо до 2% от населението на земята<sup>[6]</sup>. По епидемиологични данни около 50 млн. хора по света боледуват от епилепсия, близо 90% от които живеят в гържави с ниско- и среднодоходна икономика<sup>[2,6]</sup>. Честотата на заболяването варира между 2.3-15.4/1000, а заболяемостта – от 50.4 до 81.7/100 000 население. У нас болните с епилепсия са близо 50 000 души<sup>[2]</sup>.

Исторически източници сочат, че епилепсията е позната на човечеството още от древни времена. Най-ранни писмени сведения са установени в Месопотамия преди повече от 4000 г., както и в други антични

култури от Китай, Египет, Индия<sup>[10]</sup>. През 400 г. пр.н.е., в съчинението си „За свещената болест“, древногръцкият лекар Хипократ защитава схващането, че епилептичните припадъци имат органичен, а не „свръхестествен, божествен“ произход.

Международната лига за борба с епилепсията (ILAE) и Международното бюро за епилепсия (IBE) определят заболяването като „мозъчно разстройство, което се характеризира с трайно предразположение към генериране на епилептични пристъпи и със съответните невробиологични, когнитивни, психологични и социални последици от това състояние“<sup>[7]</sup>.

Правилният избор на антиепилептично лечение се основава на съвременното диагностициране на вида на пристъпите и епилептичния синдром. То има за цел постигане на пълен контрол на пристъпите или редуция на тяхната честота и/или тежест при добра поносимост, безопасност и съобразяване с лекарствените взаимодействия, потискане на епилептогенезата и подобряване на качеството на живот на болните<sup>[2]</sup>. Терапевтичното поведение може да бъде насочено към отстраняване на съответните причини за епилептичните пристъпи (етиологично) или към възстановяване на нормалната възбудимост на мозъчните неврони в епилепто-

генното огнище (симптоматично). Основното лечение е медикаментозно, но при фармакорезистентни пристъпи се комбинира с различни неврохирургични и алтернативни методи.

Независимо от самостоятелното или комбинирано лечение с различни антиепилептични лекарства (АЕЛ), все още до 30% от възрастните и 25% от децата с диагноза епилепсия продължават да страдат от пристъпи<sup>[12]</sup>. В допълнение, голям процент сред пациентите с резистентна епилепсия получават фокални пристъпи<sup>[18]</sup>. Посочените данни налагат необходимостта от разработване на нови, по-ефективни и добре поносими терапии. В тази връзка енократният дневен прием на АЕЛ предоставя възможност за по-добро придържане към предписаното лечение от страна на пациента.

Eslicarbazepine acetate (ESL) е най-новият (трето поколение) член на семейството на гибензазепините, включващо карбамазепин (CBZ) (първо поколение) и окскарбазепин (ОХС) (второ поколение)<sup>[8]</sup>. В сравнение с CBZ има много ниска индуцираща активност към цитохром P450 ензимната система и не индуцира собствения си метаболизъм<sup>[11]</sup>. За разлика от ОХС се метаболизира почти изключително до (S)-ликарбазепин, докато ОХС се конвертира в двата S- и R-енантиомера в съотношение 4-5:1.

ESL е разработен с очакването да бъде по-ефективен, по-добре поносим и по-способен да преминава през КМБ, отколкото (R)-ликкарбазепин<sup>[13]</sup>.

Независимо че точният механизъм на действие на ESL остава неизвестен, електрофизиологични проучвания *in vitro* показват, че есликарбазепинов ацетат и неговите метаболити стабилизират неактивното състояние на волтаж-зависимите натриеви канали (VGSC), предотвратявайки връщането им към активирано състояние и така задържат повтарящото се заедствие на невроните<sup>[1,15]</sup>. *M. Khateb et al. (2021)* установяват, че ESL, подобно на CBZ, конкурентно взаимодейства с невротоксинното място 2 на VGSC, с по-висок афинитет към неактивното състояние, отколкото към състоянието на покой и по-селективно блокиране на бързо-повтарящата се „стрелба“ на невроните, характерна за епилептичния процес<sup>[11]</sup>. Есликарбазепинов ацетат е орално про-лекарство, което бързо и обширно се метаболизира от черния дроб до биологично активното лекарство S-ликкарбазепин. Характеризира се с линейна фармакокинетика, пълна бионаличност, бързо начало на действието (1-4 часа), 40% на свързване с плазмените протеини, слабо взаимодействие с други лекарства, време на полуразпад от 13 до 20 часа, еднократен прием и елиминиране през бъбреците<sup>[1]</sup>.

Euro-Esli е общ анализ на 14 европейски клинични проучвания на ESL в практиката, включващ 2058 пациенти, от които 1975 за ефективност<sup>[14]</sup>. Неговата главна цел е доказване на реалната ефективност, безопасност и поносимост на ESL асетат при допълнително лечение на фокални припадъци<sup>[12,16-18]</sup>. Като основни причини за включване на ме-

дикамента са посочени липсата на ефект (73.9%), лошата поносимост от предишната терапия (14.1%) или и двете (8.4%).

Ефективността на ESL като допълваща терапия при възрастни пациенти с рефрактерни пристъпи с частичното начало е проучена и доказана в редица предмаркетингови плацебо-контролирани и отворени клинични проучвания<sup>[3,17,18]</sup>. Също така, резултати показват, че делът на пациентите, лекувани с ESL като монотерапия се е увеличил от 4.3% в изходното ниво до 17.1% при последното посещение, успоредно със значителното намаление на броя на съпътстващите АЕЛ в сравнение с изходното ниво<sup>[14]</sup>. Според *M. Holtkamp et al. (2019)* тези данни представляват окуражаващ факт в съответствие с препоръките за намаляване на нивата на политерапия при възможност поради потенциално повишения риск от лекарствени взаимодействия и токсичност. Най-добри резултати, като допълваща и монотерапия, са наблюдавани при еднократна дневна доза между 800 и 1200 mg<sup>[12,14]</sup>.

Изследванията на нежеланите лекарствени реакции и толерантност показват, че като цяло ESL се понася добре. Най-честите нежелани странични реакции, като виене на свят, сънливост, главоболие, гадене и повръщане, са леки до умерени по интензитета и се проявяват предимно през първите седмици от лечението<sup>[1,16]</sup>. *D. Gupta et al. (2015)* и *M. Habib et al. (2021)* установяват, че наблюдаваната хипонатриемия (0.6-1.3%) е с по-ниска честота, отколкото при употребата на ОХС<sup>[4,9]</sup>. Профилът на безопасност в основните клинични проучвания показва, че честотата на дозозависимите странични ефекти е била надценена, тъй като значителна част от пациентите са

приемали друг блокер на Na<sup>+</sup> канали, най-често CBZ<sup>[12,16,18]</sup>. Според КХП есликарбазепинов ацетат се понася по-добре, когато се приема съвместно с АЕЛ с различен механизъм на действие като леветирацетам, топирамат, валпроат или прегабалин<sup>[1]</sup>.

Препоръките за преминаване от CBZ и ОХС към ESL са обобщени в консенсусния проект EPICON<sup>[19]</sup>. Приложена е изследователската методика Delphi, обединяваща мненията на 54 експерти по 56 въпроса. Оценката на ситуациите, благоприятстващи замяната на ОХС с ESL, разкрива група пациенти, които не са постигнали контрол на припадъците при двойна терапия, с нежелани лекарствени реакции, полимедикация, когнитивни проблеми и необходимост от еднократен прием, работещи на смени, забравящи да приемат лекарствата си и в старческа възраст (≥65 години).

В заключение, Eslicarbazepine acetate (Eslibon<sup>®</sup>) е АЕЛ, въведено в действителната неврологична практика у нас през 2019 г. Според доклад на ЕМА и КХП, има терапевтични показания за монотерапия на фокални пристъпи при възрастни пациенти с новодиагностицирана епилепсия, със или без вторична генерализация и допълваща терапия при възрастни, юноши и деца над 6-годишна възраст с фокални пристъпи, със или без вторична генерализация<sup>[1,5]</sup>. В допълнение, основните клинични предимства на медукамента са свързани с еднократен дневен прием и бързо и лесно титриране с помощта на големи таблетки. ■

#### Книгопис:

Книгописът е на разположение в редакцията.