

УДК 616.831.31-009.246(07)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.3.2022.951>Горанський Ю.І., Герцев В.М., Сергеева М.Ю.  
Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

## Клінічні особливості лікування фокальної резистентної епілепсії

**Резюме.** У результаті проведеного інформаційного пошуку встановлено, що лише для деяких комбінацій протиепілептичних препаратів доведена їх ефективність при специфічних типах епілепсії/нападів, чітких і остаточних доказів щодо ефективних комбінацій протиепілептичних засобів, зокрема із застосуванням лакосаміду, що ґрунтуються на засадах доказової медицини, у наш час не існує. Використання лакосаміду для додаткового лікування в дорослих з резистентною фокальною епілепсією при тривалому лікуванні є ефективним і зазвичай добре переноситься.

**Ключові слова:** резистентна фокальна епілепсія; комбінації протиепілептичних препаратів; лакосамід

Міжнародна протиепілептична ліга визначає резистентну епілепсію як таку, при якій шляхом адекватного застосування двох переносимих, належним чином підібраних і використаних схем протиепілептичних препаратів (ПЕП) (як у монотерапії, так і в комбінації) не вдається досягти стійкої свободи від нападів [1].

Резистентність поділяють на відносну — внаслідок неправильного вибору, неправильної дози або нерациональної комбінації ПЕП, порушення режиму лікування, впливу несприятливих факторів, умовну — при якій неефективне застосування двох основних для даної форми епілепсії препаратів першого вибору як в моно-, так і в дуотерапії, і абсолютну — будь-які комбінації препаратів неефективні, у тому числі ПЕП останнього покоління, у максимальних дозуваннях (підтверджених концентрацією препаратів у плазмі).

На підставі результатів численних досліджень можна припустити, що причини розвитку абсолютної резистентності, швидше за все, є мультифакторними: порушення обміну нейротрансмітерів, підвищений рівень транспортних білків мембран у тканині головного мозку таких пацієнтів; гіперекспресія рівня переносників і їх інгібування, що корелюють зі зменшенням або підвищенням рівня антиепілептичних препаратів в епілептогенному вогнищі (фармакокінетична гіпотеза); зміни вольтаж-залежних натрієвих каналів і ГАМК-

рецепторів, відповідальних за резистентність до деяких ПЕП (фармакодинамічна гіпотеза); реорганізація окремих ділянок кори у відповідь на індуковане епілептичною активністю порушення постачання кисню.

Ці зміни можуть бути генетично детермінованими або сформованими при прогресуванні захворювання. Передбачати виникнення резистентності можна у випадках раннього дебюту епілепсії з частими нападами та, особливо, виникненням епістатусу, при аномальному онтогенетичному дозріванні головного мозку, симптоматичній епілепсії тощо.

Зазвичай уже протягом першого року лікування в лікаря формується уявлення про курабельність або некурабельність епілепсії в даного пацієнта.

Свобода від нападів встановлюється, якщо в пацієнта немає нападів протягом більше ніж одного року або спостерігаються спорадичні судоми, розділені періодом, що втричі перевищує найдовший інтервал між нападами до початку лікування [2]. Приблизно в 40 % пацієнтів не досягається контроль над судомами за допомогою монотерапії ПЕП і часто потрібна політерапія з використанням кількох антиконвульсантів. Комбінована терапія застосовується після неефективного лікування 2–3 препаратами першої лінії в максимально переносимих дозуваннях. Використання понад 3 препаратів для проведення політерапії можливе, але не рекоменду-

ється більшістю епілептологів. Необхідно враховувати часто непередбачувану взаємодію фермент-індукуючих антиконвульсантів, які зазвичай знижують концентрацію в крові інших ПЕП. Вальпроати, що інгібують цитохроми печінки, навпаки, збільшують концентрацію препаратів, які приймаються разом. Цілком виправдане використання моніторингу плазмоконцентрації ПЕП.

При резистентності пацієнта до політерапії двома ПЕП з досягненням найвищої дози кожного з них, при якій не з'являються нестерпні побічні ефекти, незважаючи на плазмові рівні протиепілептичних препаратів, домогтися контролю над епілептичними нападами іншими ПЕП, як зазначено в багатьох дослідженнях, вдається не більше ніж у 20 % випадків. Близько 25 % усіх пацієнтів з епілепсією мають резистентну до ліків епілепсію [2].

Для додаткової терапії найкраще використовувати препарати, які розроблялись саме для цього. Одним з таких препаратів є лакосамід, який уперше був схвалений у 2008 році саме для додаткової терапії при фокальних судомних нападах у дорослих [3].

У лікуванні епілепсії ефективність та безпека лакосаміду підтверджені в численних рандомізованих контрольованих багатоцентрових дослідженнях.

Основним показанням для використання лакосаміду в Україні є допоміжна терапія в лікуванні фокальних нападав, що супроводжуються або не супроводжуються вторинною генералізацією (пацієнтам віком від 16 років) [4]. У той же час у світі лакосамід схвалений для застосування в якості монотерапії та додаткової терапії фокальної епілепсії у дітей з 4 років та дорослих [5]. Інші зареєстровані показання до застосування препарату включають лікування первинно-генералізованих тоніко-клонічних нападав у дорослих, підлітків та дітей віком від 4 років з ідіопатичною генералізованою епілепсією [6].

На відміну від традиційних блокаторів натрієвих каналів, які впливають на швидку інактивацію (карбамазепін, ламотриджин, фенітоїн), лакосаміду притаманний унікальний механізм дії, який полягає в селективному посиленні повільної інактивації натрієвих каналів, стабілізації гіперзбудливих нейронних мембран та збільшенні в сотні разів часу рефрактерності нейрона до сприйняття нового збудження [7, 8]. Відмінною особливістю лакосаміду є його сприятливий фармакокінетичний профіль. Так, при ранжуванні ПЕП за показниками фармакокінетики, коли кожен препарат порівнювали з гіпотетичним ПЕП із найкращими показниками фармакокінетичного профілю, саме лакосамід отримав найвищу оцінку [9].

Традиційно сприятливі комбінації, як правило, складаються з протиепілептичних препаратів з різними механізмами дії, але це не доведено на засадах доказової медицини. А. Verrotti із співавт. повідомляє, що доведено ефективність деяких комбінацій при специфічних типах епілепсії/нападів (наприклад, етосуксимід + вальпроат для абсансу; ламотриджин + вальпроат для різних типів епілепсії/нападів), але для визначення чітких і остаточних доказів щодо комбі-

націй протиепілептичних засобів у людей необхідно проведення додаткових рандомізованих контрольованих досліджень.

Фармакодинамічні взаємодії із синергетичним впливом на ефективність або побічні ефекти відбуваються між вігабатрином або прегабаліном і блокаторами натрієвих каналів (супраадитивний протисудомний ефект) і лакосамідом у поєднанні з іншими блокаторами натрієвих каналів (інфраадитивний протисудомний ефект і нейротоксичний ефект) [10].

У ретроспективному дослідженні фокальної епілепсії в дорослих G. Varcs зі співавт. (2015) було проаналізовано дані за 3–65 місяців щодо ефективності лікування епілепсії в 43 пацієнтів з фармакорезистентною фокальною епілепсією [11]. Анамнестичний аналіз застосування протиепілептичних препаратів проводився в підгрупах пацієнтів із задовільною і незадовільною терапевтичною відповіддю на лакосамід протягом 2–10 років ретроспективного спостереження. Дорослі пацієнти з частковими нападами раніше лікувалися трьома або більше протиепілептичними препаратами без стійкого ефекту. Були отримані наступні результати: у шести пацієнтів (14 %) нападав не було, в одинадцяти пацієнтів (25 %) спостерігалось значне покращення (у них частота нападав знизилася як мінімум на 50 % протягом понад 12 місяців). У чотирнадцяти пацієнтів (32 %) відзначалося покращення менше ніж на 6 місяців, а потім спостерігався рецидив, додатковий прийом лакосаміду виявився неефективним у 12 пацієнтів (28 %). Дев'ять пацієнтів, які не відповіли на лакосамід, раніше негативно відповіли на карбамазепін або окскарбазепін. У 15 пацієнтів (35 %) спостерігалися побічні ефекти у вигляді запаморочення або сонливості, в 11 з них — на блокатори натрієвих каналів. Авторами зроблено висновок про те, що лакосамід є ефективним додатковим протиепілептичним препаратом для дорослих пацієнтів з резистентною парціальною епілепсією, а також про те, що позитивну відповідь на лакосамід можна очікувати в тих пацієнтів, які раніше добре відреагували на такі блокатори натрієвих каналів, як карбамазепін або окскарбазепін.

Метою роботи R.K. Vabar зі співавт. (2021) була оцінка ефективності й переносимості лакосаміду як додаткової терапії для лікування дітей і дорослих з резистентною фокальною епілепсією [12]. Авторами був проведений пошук у наступних базах даних (станом на 22 серпня 2019 р.): Кокранівський реєстр досліджень (CRS Web), включно зі Спеціалізованим реєстром Кокранівської групи з епілепсії і Кокранівським центральним реєстром контрольованих випробувань (CENTRAL), MEDLINE (Ovid 1946–2020, серпень 2019 р.), ClinicalTrials.gov і Міжнародна платформа реєстру клінічних випробувань ВООЗ (ICTRP) без мовних обмежень. Були використані наступні критерії відбору: рандомізовані контрольовані дослідження призначення лакосаміду як додаткового препарату в осіб з рефрактерною фокальною епілепсією. Була використана стандартна кокранівська методологія для оцінки наступних результатів: зниження частоти на-

падів на 50 % або більше; припиненняпадів; скасування лікування; несприятливі події; якість життя й когнітивні порушення. Оцінювалися сумарні відношення ризиків (ВР) для кожного результату, поданого з 99% довірчим інтервалом (ДІ), за винятком зменшенняпадів на 50 % або більше, припиненняпадів і відміни лікування, які були подані з 95% довірчими інтервалами. Був проведений аналіз підгруп відповідно до дози й віку, при цьому дані, отримані від дітей, були виключені з метааналізу. До роботи було включено п'ять досліджень (2199 учасників). Ризик систематичної помилки всіх досліджень був від низького до неясного. Усі дослідження були плацебо-контрольованими, оцінювали дози від 200 до 600 мг на день. В одному дослідженні оцінювали лакосамід у дітей; решта досліджень проводилися в дорослих. Тривалість дослідження становила від 24 до 26 тижнів. У всіх дослідженнях використовували адекватні методи рандомізації, і вони були подвійними сліпими. Загалом вірогідність доказів щодо результатів оцінювалася від помірної до високої, крім відсутностіпадів, щодо якої вірогідність була низькою. Відносний ризик зниження частотипадів на 50 % або більше для всіх доз лакосаміду порівняно з плацебо становив 1,79 (95% ДІ 1,55–2,08; 5 досліджень; 2199 учасників; докази з високою вірогідністю). Відносний ризик припиненняпадів для всіх доз лакосаміду порівняно з плацебо становив 2,27 (95% ДІ 1,35–3,83; 5 досліджень; 2199 учасників; докази з низькою вірогідністю). Відносний ризик для відміни лікування для всіх доз лакосаміду порівняно з плацебо становив 1,57 (95% ДІ 1,24–1,98; 5 досліджень; 2199 учасників; докази середнього ступеня вірогідності). Розрахункова величина ефекту для більшості результатів суттєво не змінилася після аналізу чутливості. Однак для припиненняпадів відносний ризик майже подвоївся після виключення даних щодо дітей (ВР 4,04; 95% ДІ 1,52–10,73). Побічні ефекти, пов'язані з лакосамідом, включали: порушення координації (ВР 6,12; 99% ДІ 1,35–27,77), нечіткість зору (ВР 4,65; 99% ДІ 1,24–17,37), диплопію (ВР 5,59; 99% ДІ 2,27–13,79), запаморочення (ВР 2,96; 99% ДІ 2,09–4,20), нудоту (ВР 2,35; 99% ДІ 1,37–4,02), сонливість (ВР 2,04; 99% ДІ 1,22–3,41), блювання (ВР 2,94; 99% ДІ 1,54–5,64), а також кількість учасників, у яких виникло одне або кілька небажаних явищ (ВР 1,12; 99% ДІ 1,01–1,24). Несприятливі події, які були значними: запаморочення (ВР 3,71; 99% ДІ 0,86–15,95), висипка (ВР 0,58; 99% ДІ 0,17–1,89), назофарингіт (ВР 1,41; 99% ДІ 0,87–2,28), головний біль (ВР 0,58; 99% ДІ 0,17–1,89), ринофарингіт (ВР 1,41; 99% ДІ 0,87–2,28), втома (ВР 2,11; 99% ДІ 0,92–4,85), ністагм (ВР 1,47; 99% ДІ 0,61–3,52) та інфекції верхніх дихальних шляхів (ВР 0,70; 99% ДІ 0,43–1,15). У результаті проведеного аналізу авторами було зроблено наступні висновки:

— лакосамід ефективний і добре переноситься в короткостроковій перспективі для додаткового лікування резистентної фокальної епілепсії;

— лакосамід збільшує кількість випадків зниження на 50 % або більше частотипадів порівняно з плацебо і може привести до припиненняпадів;

— більш високі дози лакосаміду можуть бути пов'язані з більш високою частотою небажаних явищ і відміною лікування;

— потрібні додаткові докази для оцінки використання лакосаміду в дітей, а також для оцінки його довгострокової ефективності й переносимості.

Лакосамід використовують не лише при фокальній епілепсії. Так, у роботі S.V. Heavin із співавт. (2019) у реальних клінічних умовах було проаналізовано клінічні й генетичні предиктори відповіді на лакосамід у пацієнтів з генетично обумовленою генералізованою епілепсією. Зв'язки клінічних предикторів з відповіддю на лікування оцінювали за допомогою регресійного моделювання в когорті людей з рефрактерною епілепсією [13]. Генетична оцінка відповіді на лакосамід проводилася за допомогою повногеномних асоціативних досліджень і досліджень екзома, що включав 281 ген. Більшість пацієнтів (479/483) приймали лакосамід як додатковий препарат щодо інших протиепілептичних препаратів. Результати дослідження підтвердили попередні висновки, що пацієнти з рефрактерною генетично обумовленою генералізованою епілепсією можуть відповідати на лікування лакосамідом. Чітких клінічних предикторів виявлено не було. Було проведено порівняння 73 випадків успішного застосування лакосаміду в пацієнтів, у яких відзначалося зниження частотипадів більше ніж на 75 % або відсутністьпадів, із 495 випадками відсутності ефекту від лікування (зниження частотипадів менше ніж на 25 %). У результаті аналізу «випадок — контроль» жоден варіант не досягнув порога значущості для всього геному. Отже, генетичних предикторів відповіді на терапію лакосамідом виявлено не було. Авторами зроблено висновки про те, що пацієнтам з рефрактерною генетично обумовленою генералізованою епілепсією застосування лакосаміду може бути корисним.

Більшість даних про комбінації протиепілептичних препаратів, зокрема з включенням лакосаміду, подані в експериментальній роботі J.J. Luszczki із співавт. Встановлено, що лакосамід у поєднанні з ретигабіном має сприятливий доклінічний профіль (індекс користі коливався від 2,07 до 2,50) і цю комбінацію з 2 препаратів варто рекомендувати пацієнтам з фармакорезистентною епілепсією [14].

В експериментальному дослідженні K. Załuska-Ogryzek зі співавт. (2021) вивчалася актуальне питання взаємодії протиепілептичних препаратів різних поколінь [15]. Різні комбінації трьох протисудомних препаратів із включенням лакосаміду та їх взаємодія *in vivo* щодо протисудомної ефективності вивчалися на швейцарських мишах-альбіносах.

Були отримані наступні результати:

— синергія спостерігалася:

а) для комбінації лакосаміду, топірамату й прегабаліну;

б) комбінації лакосаміду, окскарбазепіну й прегабаліну;

— адитивність спостерігалася:

а) для комбінації лакосаміду, ламотриджину й топірамату;

- б) комбінації лакосаміду, ламотриджину й прегабаліну;  
 в) комбінації лакосаміду, ламотриджину й окскарбазепіну;  
 г) комбінації лакосаміду, окскарбазепіну й топірамату.

Жодних побічних ефектів, пов'язаних з потрійними комбінаціями протиепілептичних препаратів, що містять лакосамід і протиепілептичні препарати другого покоління, не спостерігалось. Авторами був зроблений висновок про те, що комбінація лакосаміду, топірамату й прегабаліну була найбільш вигідною комбінацією

**Таблиця 1. Фармакокінетичні взаємодії між протиепілептичними препаратами. Вертикальні стовпці містять протиепілептичні препарати, які додаються. Комірки в кожному рядку ілюструють очікувані зміни сироваткових концентрацій уже існуючого препарату. Величина кожної взаємодії та її клінічна релевантність відображають судження авторів і потребують гнучкої інтерпретації [19]**

	Попередній протиепілептичний препарат	Протиепілептичні препарати першої генерації								Протиепілептичні препарати другої генерації															
		CBZ	CLB	CNP	ETS	PB	PHT	PRM	VPA	ESL	FBM	GBP	LEV	LTG	LCM	PER	PGB	OXC	RTG	RFN	STP	TGB	TPM	VGB	ZNS
Протиепілептичний препарат, що додається																									
CBZ			2	3		4					5	6					7								
CLB <sup>8</sup>			9																						
CNP <sup>10</sup>			11																						
ETS <sup>12</sup>						13	14																		
PB			15	16		17	18				19	20													
PHT			21			22					23	24					25								
PRM			26			27	28				29														
VPA			30			31												34						35	
ESL																	36								
FBM			37	38																					
GBP																									
LEV																									
LTG				39																					
LCM																									
PER <sup>42</sup>																									
PGB												43													
OXC			44						45																
RTG <sup>46</sup>													47												
RFN																									
STP <sup>48</sup>																									
TGB																									
TPM																									
VGB																									
ZNS																									

	Помітне підвищення концентрації в сироватці крові
	Від незначного до помірного підвищення концентрації в сироватці крові
	Без змін
	Ніяких змін не передбачається
	Легке або помірне зниження концентрації в сироватці крові
	Помітне зниження концентрації в сироватці крові
	Невідомо
	Складна або змінна взаємодія (див. примітку)

**Примітки:** CBZ – карбамазепін; CLB – клобазам; CNP – клоназепам; ETS – етосуксимід; PB – фенобарбітал; PHT – фенітоїн; PRM – примідон; VPA – вальпроєва кислота (вальпроат); ESL – еслікарбазепіну ацетат (сироваткові концентрації стосуються активного метаболіту еслікарбазепіну); FBM – фелбамат; GBP – габапентин; LEV – леветирацетам; LTG – ламотриджин; LCM – лакосамід; PGB – прегабалін; OXC – окскарбазепін (сироваткові концентрації стосуються активного метаболіту лікарбазепіну); RTG – ретигабін (езогабін); STP – стирипентол; TGB – тіагабін; TPM – топірамат; VGB – вігабатрин; ZNS – зонісамід; PER –

перампанел; <sup>1</sup> — якщо не вказано інше, наведена інформація заснована на Johannessen Landmark and Patsalos (2010), Perucca (2006), Patsalos and Perucca (2003), Fattore and Perucca (2011), Patsalos (2013) і Tompson and Crean (2014); <sup>2</sup> — карбамазепін знижує концентрацію клобазаму в сироватці крові й підвищує концентрацію його активного метаболіту N-десметилклобазаму; <sup>3</sup> — Lai et al. (1978); <sup>4</sup> — карбамазепін може знижувати або підвищувати концентрацію фенітоїну в сироватці крові; <sup>5</sup> — Freitas-Lima et al. (2011); <sup>6</sup> — Contin et al. (2013); <sup>7</sup> — спостереження за результатами досліджень фази II свідчать про те, що фенітоїн і карбамазепін можуть викликати помірне зниження рівня ретигабіну в сироватці крові (езогабіну) (Fattore and Perucca, 2011); <sup>8</sup> — інформація про вплив клобазаму на інші ПЕП базується переважно на Walzer et al. (2012); <sup>9</sup> — зазвичай не призначають разом; <sup>10</sup> — інформація про вплив клоназепаму на інші ПЕП базується в основному на даних Greenblatt et al. (1987); <sup>11</sup> — зазвичай не призначають одночасно; <sup>12</sup> — інформація про вплив етосуксиміду на інші ПЕП базується в основному на даних Glauser et al. (2004); <sup>13</sup> — Dawson et al. (1978); <sup>14</sup> — Sälke-Kellermann et al. (1997); <sup>15</sup> — фенбарбітал знижує концентрацію клобазаму в сироватці крові й підвищує концентрацію його активного метаболіту N-десметилклобазаму; <sup>16</sup> — Lai et al. (1978); <sup>17</sup> — фенбарбітал може знижувати або підвищувати концентрацію фенітоїну в сироватці крові; <sup>18</sup> — зазвичай не призначають одночасно; <sup>19</sup> — Freitas-Lima et al. (2011); <sup>20</sup> — Contin et al. (2013); <sup>21</sup> — фенітоїн знижує концентрацію клобазаму в сироватці крові й підвищує концентрацію його активного метаболіту N-десметилклобазаму; <sup>22</sup> — фенітоїн знижує концентрацію примідону в сироватці крові й підвищує концентрацію його активного метаболіту фенбарбіталу; <sup>23</sup> — Freitas-Lima et al. (2011); <sup>24</sup> — Contin et al. (2013); <sup>25</sup> — спостереження з фази II досліджень показують, що фенітоїн і карбамазепін можуть спричинити помірне зниження рівня ретигабіну в сироватці крові (езогабіну) (Fattore and Perucca, 2011); <sup>26</sup> — примідон знижує концентрацію клобазаму в сироватці крові й підвищує концентрацію активного метаболіту N-десметилклобазаму; <sup>27</sup> — зазвичай не призначають одночасно; <sup>28</sup> — примідон може знижувати або підвищувати концентрацію фенітоїну в сироватці крові; <sup>29</sup> — Freitas-Lima et al. (2011); <sup>30</sup> — вальпроєва кислота підвищує концентрацію активного метаболіту карбамазепіну-10, 11-епоксиду в сироватці крові; <sup>31</sup> — вальпроєва кислота має різний вплив на концентрацію етосуксиміду, який може бути незначно підвищеним, зниженим або незмінним (Battino et al., 1995); <sup>32</sup> — вальпроєва кислота витісняє фенітоїн із місць зв'язування з білками плазми; унаслідок цієї взаємодії загальна концентрація фенітоїну в сироватці крові зазвичай знижується, тоді як концентрація вільного фенітоїну залишається незмінною або незначно підвищується; <sup>33</sup> — помітне підвищення концентрації фенбарбіталу, що одержується метаболічно, у сироватці крові; <sup>34</sup> — Fattore and Perucca (2011); <sup>35</sup> — Ragueneau-Majlessi et al. (2001); <sup>36</sup> — зазвичай не призначають одночасно; <sup>37</sup> — фелбамат підвищує концентрацію активного метаболіту карбамазепіну-10, 11-епоксиду в сироватці крові; <sup>38</sup> — фелбамат знижує концентрацію клобазаму в сироватці крові й підвищує концентрацію його активного метаболіту N-десметилклобазаму; <sup>39</sup> — Eriksson et al. (1996); <sup>40</sup> — взаємодія здається непослідовною (див. текст); <sup>41</sup> — взаємодія здається непослідовною (див. текст); <sup>42</sup> — Fycompra. Коротка характеристика продукту [онлайн]. [www.ema.europa.eu/ema/docs/en\\_GB/document\\_library/EPASR\\_Product\\_Information/human/002434/WC500130815.pdf](http://www.ema.europa.eu/ema/docs/en_GB/document_library/EPASR_Product_Information/human/002434/WC500130815.pdf) (доступ 23 січня 2014 р.); <sup>43</sup> — взаємодія здається непослідовною (див. текст); <sup>44</sup> — окскарбазепін знижує концентрацію карбамазепіну в сироватці крові на 0–20 % і підвищує концентрацію карбамазепіну-10, 11-епоксиду приблизно на 30 %; <sup>45</sup> — зазвичай не призначається одночасно; <sup>46</sup> — інформація про вплив ретигабіну (езогабіну) на інші ПЕП базується в основному на Fattore and Perucca (2011); <sup>47</sup> — Hermann et al. (2003); <sup>48</sup> — інформація про вплив стирипентолу на інші ПЕП базується переважно на Trojnar et al. (2005); <sup>49</sup> — концентрації клобазаму й активного метаболіту N-десметилклобазаму в сироватці крові підвищуються. Однак збільшення концентрації N-десметилклобазаму є набагато більш помітним.

серед протестованих у цьому дослідженні й передбачала синергетичне пригнічення тоніко-клонічних нападів у мишей.

Лакосамід зазвичай добре переноситься хворими. Так, у роботі С. Yang зі співавт. 83 дослідження за участю 12 268 хворих (11 рандомізованих клінічних досліджень, 16 когортних досліджень, 53 серії випадків і 3 повідомлення про випадки) були включені в дослідження [16]. Метааналіз установив загальну частоту побічних явищ лакосаміду — 38,7 % (95% ДІ 35,1–45,8 %; n = 75 досліджень). Частота відміни через побічні явища становила 10,8 % (95% ДІ 9,1–12,6 %; n = 56 досліджень), а частота серйозних побічних явищ становила 6,5 % (95% ДІ 4,0–8,9 %; n = 13 досліджень). Більшість побічних явищ були з боку нервової і травної системи. Найпоширенішими побічними ефектами були седация (15,8 %), запаморочення (15,7 %), втома (9,4 %) і нудота/блювання (9,3 %). Для дітей загальна частота побічних явищ становила 32,8 % (95% ДІ 21,6–44,0 %; n = 16 досліджень), а найбільш поширеними побічними ефектами були запаморочення (8,6 %), нудота/блювання (8,6 %) і сонливість (6,8 %). Авторами зроблено висновок, що лакосамід загалом безпечний і добре переноситься пацієнтами з епілепсією. Найбільш поширеними побічними ефектами є седация, запаморочення й втомлюваність. Автори наполягають на тому, що необхідно приділяти більше уваги профілактиці й лікуванню цих явищ, а також на необхідності проведення більш масштабних і якісних досліджень для моніторингу даних про безпеку.

Зміни лікарського навантаження під час комбінованої терапії лакосамідом вивчалися в неінтервенційному обсерваційному дослідженні в німецькій і австрійській клінічній практиці [17]. Загалом 311 пацієнтів оцінювали на безпеку, 302 — на вимірювання лікарського навантаження і 240 — на ефективність. Відношення дози протиепілептичних препаратів до визначеної добової дози (визначена добова доза — розрахована середня підтримуюча добова доза лікарського засобу, що застосовується за основним показанням в дорослих масою тіла 70 кг, це формальна міжнародна одиниця вимірювання споживання лікарських засобів, яка встановлюється ВООЗ) зменшилося для супутніх протиепілептичних препаратів (–9,6 %) і зросло для всіх протиепілептичних препаратів (включно з лакосамідом; 15,5 %) [18]. Середнє зниження частоти фокальних судом за 28 днів становило 100 %, 70,4 і 61,7 % пацієнтів мали зниження частоти нападів на  $\geq 50$  % або  $\geq 75$  % відповідно, 50,8 % не мали нападів. У підгрупі блокаторів натрієвих каналів (карбамазепін, окскарбазепін, ескарбазепін, фенітоїн, ламотриджин, n = 149) відношення дози протиепілептичних препаратів до визначеної добової дози зменшилося для супутніх протиепілептичних препаратів (–15,0 %) і зросло для всіх протиепілептичних препаратів (10,7 %). У підгрупі, що не містила блокаторів натрієвих каналів (n = 153), відношення дози протиепілептичних препаратів до визначеної добової дози зменшилося для супутніх протиепілептичних препаратів (–4,4 %) і зросло для всіх протиепілептичних препаратів (20,2 %). П'ятдесят сім пацієнтів (18,3 %) по-

відомили про побічні реакції, найчастіше при призначенні в дозі > 400 мг/добу (7,1 %). Сімнадцять пацієнтів (5,5 %) мали побічні реакції, що призвели до припинення лікування. Авторами зроблено висновок про те, що додавання лакосаміду приводить до зменшення супутнього лікарського навантаження протиепілептичними препаратами, незалежно від того, чи є вони блокаторами натрієвих каналів, чи ні. Автори вважають, що додавання лакосаміду пацієнтам з фокальними судомома може дозволити клініцистам відмінити або зменшити дозу протиепілептичних препаратів, які не так добре переносяться або є менш ефективними.

Традиційно комбінації протиепілептичних препаратів складаються з протиепілептичних препаратів з різними механізмами дії, однак лакосамід можна використовувати в комбінації з препаратами, що також діють на натрієві канали. У роботі Н.В. Edwards із співавт. досліджувалось, чи можна мінімізувати фармакодинамічні взаємодії між високими дозами лакосаміду (400–800 мг/добу) і супутніми протиепілептичними препаратами, що діють на натрієві канали в пацієнтів із стійкими до лікування парціальними нападами [20]. Пацієнти швидко розпочали прийом високих доз лакосаміду (100 мг/тиждень; із збільшенням до 400–800 мг/добу), одночасно зменшуючи супутні протиепілептичні препарати, що впливають на натрієві канали. Частоту нападів і побічні ефекти оцінювали за шість моментів часу: на вихідному рівні, у період титрування, за 3, 6, 9 і 12 місяців. У двадцяти трьох пацієнтів середня частота нападів на вихідних рівнях становила 4 напади на місяць із тривалими парціальними нападами, незважаючи на попереднє лікування в середньому 6,8 протиепілептичного препарату. Середнє зниження щомісячної частоти нападів було таким: на 3-му місяці — 49,9 % ( $P = 0,011$ ), на 6-му місяці — 55,4 % ( $P = 0,010$ ), через 9 місяців — 60,8 % ( $P = 0,002$ ) і через 12 місяців — 58,2 % ( $P = 0,011$ ). Більшість побічних ефектів були легкими симптомами, пов'язаними з центральною нервовою системою (ЦНС), і виникали тимчасово лише під час титрування — не було значущого зв'язку ( $\chi^2 < 1,5$ ;  $P > 0,1$ ) між дозою лакосаміду й наявністю побічних ефектів на 3, 6, 9 або 12-му місяці. Авторами зроблено висновок, що пацієнти з резистентною епілепсією, яким швидко титрували дозу лакосаміду до високих доз з одночасним зменшенням традиційних протиепілептичних препаратів, які впливають на натрієві канали, мали помітне зменшення побічних ефектів, пов'язаних з ЦНС, порівняно з пацієнтами, які отримували лікування в трьох попередніх дослідженнях з використанням фіксованих доз супутніх протиепілептичних препаратів.

Liyan Hou із співавт. для оцінки безпеки й ефективності лакосаміду як додаткового лікування в дорослих з рефрактерною епілепсією було проведено систематичний огляд і метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень і реальних досліджень [21]. Усі дослідження були ідентифіковані з електронних баз даних. Були включені як рандомізовані контрольовані дослідження, так і обсерваційні проспективні дослідження. Основні результати включали частоту реагування, побічні

ефекти й частоту відміни. Були розраховані об'єднані показники з відповідними 95% довірчими інтервалами. Упередженість публікації оцінювали за допомогою тестів Begg або Egger. Усього було включено 16 досліджень (3191 пацієнт), включно з 5 рандомізованими контрольованими й 11 реальними дослідженнями. Об'єднана 50% частота реагування і частота відсутності судом у всіх дослідженнях становила 48 % (95% ДІ 0,42–0,54) і 9 % (95% ДІ 0,06–0,11) відповідно. Аналіз підгруп показав, що загальна 50% частота відповідей становила 53 % (95% ДІ 0,44–0,62) за результатами обсерваційних досліджень і 38 % (95% ДІ 0,35–0,42) за результатами рандомізованих контрольованих досліджень відповідно, загальна частота відсутності судомних нападів становила 13 % (95% ДІ 0,09–0,18) за результатами обсерваційних досліджень і 4 % (95% ДІ 0,06–0,11) за даними рандомізованих контрольованих досліджень відповідно. Про подібну частоту повідомляли в реальних дослідженнях (0,57; 95% ДІ 0,43–0,72) і рандомізованих контрольованих дослідженнях (0,59; 95% ДІ 0,42–0,76). Нарешті, загалом 13 % (95% ДІ 0,09–0,16) і 13 % (95% ДІ 0,08–0,16) усіх пацієнтів, яким призначали лакосамід, були вилучені з рандомізованих клінічних досліджень і реальних досліджень відповідно через виникнення побічних явищ. У цих дослідженнях не було виявлено упередженості публікацій. Авторами зроблено висновок, що додаткова терапія лакосамідом навіть при тривалому лікуванні була ефективною і добре переносилася дорослими з рефрактерною епілепсією.

При призначенні лакосаміду слід враховувати, що з лакосамідом взаємодіють загалом 111 препаратів, взаємодії поділяються на 7 суттєвих, 99 помірних і 4 мінімальних [22]. До суттєвих взаємодій належать такі:

1. Атазанавір подовжує інтервал PR на електрокардіограмі в деяких пацієнтів. Теоретично одночасний прийом з іншими агентами, що подовжують інтервал PR (наприклад, з бета-адреноблокаторами, дигоксином, лакосамідом, мефлохіном, верапамілом), може призвести до підвищеного ризику порушень провідності й атріовентрикулярної блокади. У фармакокінетичному дослідженні не спостерігалось істотного адитивного ефекту на інтервал PR при одночасному застосуванні атазанавіру (400 мг один раз на день) і атенололу (50 мг один раз на день). Однак не можна виключити адитивний ефект, оскільки дані обмежені, а атазанавір не вивчався в поєднанні з іншими агентами, які подовжують інтервал PR [23].

2. Одночасний прийом церитинібу з іншими препаратами, які можуть сповільнювати частоту серцевих скорочень, може збільшити ризик брадикардії, що може призвести до блокади серця й подовження інтервалу QT. Тому слід уникати одночасного застосування церитинібу з іншими препаратами, які викликають брадикардію. Усім пацієнтам, які приймають церитиніб, слід регулярно контролювати частоту серцевих скорочень і артеріальний тиск [24].

3. Було показано, що доласетрон викликає дозозалежне подовження інтервалів PR і QRS. Повідомляло-

ся про атріовентрикулярну блокаду другого і третього ступеня, зупинку серця й серйозні шлуночкові аритмії, включно з летальними наслідками як у дорослих, так і в дітей. Теоретично спільне застосування з іншими агентами, що подовжують інтервал PR (наприклад, з бета-блокаторами; блокаторами кальцієвих каналів; деякими інгібіторами протеаз, такими як атазанавір, лопінавір і саквінавір; дигіталісом; лакосамідом; мефлохіном; морицизином; хінідіном), може викликати адитивні ефекти й підвищувати ризик брадикардії і серцевої блокади. Слід бути обережними, якщо доласетрон використовується одночасно з іншими агентами, що подовжують інтервал PR або QRS, особливо в людей похилого віку і пацієнтів з відомими факторами ризику. Цим пацієнтам перед початком прийому доласетрону і періодично під час лікування слід виконувати електрокардіографію. Пацієнтам слід рекомендувати повідомити своєму лікарю, якщо вони відчувають запаморочення, нудоту, непритомність або нерегулярне серцебиття. Слід уникати призначення доласетрону пацієнтам з повною блокадою серця або ризиком повної блокади серця, якщо вони не мають імплантованого кардіостимулятора [25].

4. Ризик тяжкої брадикардії та атріовентрикулярної блокади може підвищуватися під час початку лікування понесимодом у пацієнтів, які отримують інші препарати, що уповільнюють частоту серцевих скорочень або атріовентрикулярну провідність. Пацієнтам, які приймають інші препарати, що знижують частоту серцевих скорочень, лікування понесимодом, як правило, не слід розпочинати без консультації кардіолога [26].

5. Було показано, що саквінавір у поєднанні з ритонавіром подовжує інтервал PR на електрокардіограмі в деяких пацієнтів. Теоретично спільне введення з іншими агентами, які збільшують інтервал PR (наприклад, з бета-блокаторами, дигоксином, дилтіаземом, лакосамідом, мефлохіном, верапамілом), може призвести до адитивних ефектів і підвищення ризику брадикардії і блокади серця. Саквінавір, посилений ритонавіром, не слід використовувати з іншими агентами, які подовжують інтервал PR [27].

6. Ризик тяжкої брадикардії та атріовентрикулярної блокади може збільшуватися під час початку лікування сипонідомом у пацієнтів, які отримують інші препарати, що уповільнюють частоту серцевих скорочень або атріовентрикулярну провідність. Сипонідом недостатньо вивчений у пацієнтів, які отримують супутню терапію препаратами, що знижують частоту серцевих скорочень. Лікування сипонідомом, як правило, не слід починати в пацієнтів, які одночасно отримують препарати, що знижують частоту серцевих скорочень. Якщо розглядається можливість одночасного прийому сипонідому й препаратів, що уповільнюють частоту серцевих скорочень або атріовентрикулярну провідність, слід звернутися по консультацію до кардіолога [28].

7. Пригнічуюча дія оксидату натрію, що являє собою натрієву сіль гамма-гідроксипутирату, на ЦНС і

респіраторну систему може посилюватися при одночасному застосуванні інших агентів, що пригнічують ЦНС. Слід враховувати підвищений ризик серйозних побічних реакцій, таких як пригнічення дихання, гіпотонія, глибока седация, непритомність, кома і навіть смерть. По змозі слід уникати одночасного застосування оксидату натрію з іншими депресантами ЦНС [29].

Лакосамід найбільшою мірою впливає на низку патологічних станів, наявність яких слід активно виявляти й враховувати при його призначенні.

**Істотна дія** (висока потенційна небезпека, середня вірогідність). Протиепілептичні препарати можуть посилювати депресію і суїцидальні думки або поведінку в пацієнтів, які отримують ці препарати за будь-якими показаннями. Пацієнти повинні перебувати під спостереженням щодо появи або загострення депресії, суїцидальних думок і незвичайних змін настрою або поведінки. Опікуни і члени сім'ї повинні бути уважними до появи або погіршення симптомів. Про поведінку, що викликає занепокоєння, слід негайно повідомляти медичних працівників.

**Помірний вплив на серцево-судинні захворювання** (помірна потенційна небезпека, середня вірогідність). При застосуванні лакосаміду спостерігалось дозозалежне подовження інтервалу PR. Цей препарат слід використовувати з обережністю у пацієнтів з відомими порушеннями провідності (атріовентрикулярна блокада, синдром слабкості синусового вузла), у пацієнтів з натрієвими каналопатіями (наприклад, синдромом Бругада), тяжкими серцевими захворюваннями (ішемія міокарда, серцева недостатність, структурні захворювання) або при лікуванні іншими препаратами, що також подовжують інтервал PR. Перед початком лікування і після титрування дози до постійної підтримуючої рекомендується зробити електрокардіограму.

**Помірний вплив на печінкові функції** (помірна потенційна небезпека, середня вірогідність). За пацієнтами з порушенням функції печінки легкого й середнього ступеня тяжкості слід уважно спостерігати під час титрування дози лакосаміду. Цим пацієнтам рекомендується максимальна доза 300 мг на день. При застосуванні разом із сильними інгібіторами СYP3A4 або СYP2C9 системна дія лакосаміду може збільшуватися, у зв'язку з цим необхідно розглянути можливість зниження дози лакосаміду [30]. Серед ферментів СYP3A4 не тільки є найбільш поширеним ферментом СYP у печінці, але й використовується більш ніж 50 % наявних на ринку ліків для їх метаболізму й виведення з організму.

Помірні інгібітори СYP3A4 включають: аміодарон, еритроміцин, флуконазол, міконазол, дилтіазем, верапаміл, делавірдин, ампренавір, фосампренавір, коніваптан.

Сильні інгібітори СYP3A4 включають: кларитроміцин, телітроміцин, нефазодон, кетавіронавірон, ітравіронавірон, ритонавір, саквінавір, типранавір.

До помірних інгібіторів СYP2C9 належать: аміодарон, флуконазол, флювоксамін, міконазол, оксандролон, вориконазол [31].

Лакосамід не оцінювався у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю, тому його застосування не рекомендується в цій групі пацієнтів [32].

**Помірний вплив на функцію нирок** (помірна потенційна небезпека, середня вірогідність). Максимальна доза лакосаміду 300 мг/день рекомендується пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (CrCl < 30 мл/хв) і пацієнтам з термінальною стадією ниркової недостатності. Лакосамід ефективно видаляється з плазми при гемодіалізі, і після цієї процедури слід розглянути можливість додавання 50 % дози. Титування дози слід проводити з обережністю в усіх пацієнтів з нирковою недостатністю [33].

**Лакосамід і вагітність.** Немає адекватних даних щодо ризиків розвитку, пов'язаних з використанням у вагітних жінок; токсичність, пов'язана з розвитком (наприклад, підвищена ембріофетальна і перинатальна смертність, дефіцит зростання), спостерігалася у дослідженнях на тваринах. В. López-Escobar із співавт. в експериментальному дослідженні на тваринах виявив високу частоту ембріональної летальності і вад розвитку в мишей, що зазнали впливу лакосаміду під час ембріонального розвитку. Новонароджені миші, народжені від самок, які отримували лакосамід під час вагітності, демонстрували чітку психомоторну затримку і поведінкові й морфологічні зміни в префронтальній корі, гіпокампі й мигдаліні, які пов'язані з поведінковими розладами шизофренічного спектра в дорослому віці. Авторами зроблено висновок, що лакосамід і його метаболіти можуть мати тератогенний вплив на ембріони, що проявляється в ембріональній летальності та вадах розвитку, а також у поведінкових і гістологічних змінах у дорослих мишей, які нагадують ті, що спостерігаються в пацієнтів з шизофренією [34]. Відповідно до рекомендацій FDA у США при вагітності не призначається [35].

## Висновки

1. Лакосамід є ПЕП нової генерації для лікування фокальної епілепсії з унікальними характеристиками механізму дії та хорошим фармакокінетичним профілем.

2. Використання лакосаміду для додаткового лікування в дорослих з резистентною фокальною епілепсією при тривалому лікуванні є ефективним і зазвичай добре переноситься. Найбільш поширеними побічними ефектами є седация, запаморочення й втомлюваність.

3. При призначенні лакосаміду слід враховувати його вплив на провідну систему серця, функцію нирок і печінки (помірна потенційна небезпека, середня ймовірність) і з обережністю призначати його пацієнтам з депресією.

4. Додавання лакосаміду призводить до зменшення супутнього лікарського навантаження протиепілептичними препаратами, незалежно від того, чи є вони блокаторами натрієвих каналів, чи ні.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

## Список літератури

1. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T., Brodie M.J., Allen Hauser W., Mathern G. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010. 51. P. 1069-1077.
2. Shorvon S.D., Goodridge D.M.G. Longitudinal cohort studies of the prognosis of epilepsy: contribution of the National General Practice Study of Epilepsy and other studies. *Brain*. 2013. 136. P. 3497-3510.
3. Doty P., Hebert D., Mathy F.X., Byrnes W., Zackheim J., Simontacchi K. Development of lacosamide for the treatment of partial-onset seizures. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2013. 1291(1). 56-68. doi:10.1111/nyas.12213.
4. Інструкція для медичного застосування препарату Левіцетам. Р.П. МОЗ України. Табл.: № UA/11396/01/01, UA/11396/01/02, Наказ МОЗ від 01.02.2016 № 53.
5. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2278/smpc#gref>.
6. <https://www.ucb.com/stories-media/Press-Releases/article/New-indication-for-VIMPAT-lacosamide-UCB-s-anti-epileptic-drug-approved-by-FDA-as-mono-therapy-in-the-treatment-of-patients-with-partial-onset-seizures>.
7. Curia G., Biagini G., Perucca E., Avoli M. Lacosamide: a new approach to target voltage-gated sodium currents in epileptic disorders. *CNS Drugs*. 2009. 23. 7. 555-568.
8. Errington A.C., Coyne L., Stohr T. et al. Seeking a mechanism of action for the novel anti-convulsant lacosamide. *Neuropharmacology*. 2006. 50. 8. 1016-1029.
9. Panayiotopoulos C.P. Principles of therapy in the epilepsies. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. Springer London, 2010. P. 173-235.
10. Verrotti A., Lattanzi S., Brigo F., Zaccara G. Pharmacodynamic interactions of antiepileptic drugs: From bench to clinical practice. *Epilepsy Behav.* 2020 Mar. 104(Pt A). 106939. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.106939. Epub 2020 Feb 10. PMID: 32058303.
11. Bares G., Szűcs A., Horváth A. Gyógyszeres kezelési előzmények tükrében. *Klinikai tapasztalatok felnőttkori parciális epilepsziában*. *Ideggyogy Sz.* 2015 Jan 30. 68(1-2). 23-9. PMID: 25842913.
12. Babar R.K., Bresnahan R., Gillespie C.S., Michael B.D. Lacosamide add-on therapy for focal epilepsy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021 May 17. 5(5). CD008841. doi: 10.1002/14651858.CD008841.pub3. PMID: 33998660; PMCID: PMC8127139.
13. Heavin S.B., McCormack M., Wolkong S. et al. Genomic and clinic predictors of lacosamide response in refractory epilepsies. *Epilepsia Open*. 2019. 4(4). 563-571. Published 2019 Sep 25. doi:10.1002/epi4.12360.
14. Luszczki J.J., Zagaja M., Miziak B., Kondrat-Wrobel M.W., Zaluska K., Wroblewska-Luczka P. et al. Beneficial Combination of Lacosamide with Retigabine in Experimental Animals: An Isobolographic Analysis. *Pharmacology*. 2018. 101(1-2). 22-28. doi: 10.1159/000480019. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28926841.
15. Zaluska-Ogryzek K., Marzeda P., Wroblewska-Luczka P., Florek-Luszczki M., Plewa Z., Bojar H. et al. Interactions among Lacosamide and Second-Generation Antiepileptic Drugs in the Tonic-Clonic Seizure Model in Mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. 22. 5537. <https://doi.org/10.3390/ijms22115537>.
16. Yang C., Peng Y., Zhang L., Zhao L. Safety and Tolerability of Lacosamide in Patients With Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2021 Sep 20. 12. 694381. doi: 10.3389/fphar.2021.694381. PMID: 34616294; PMCID: PMC8488108.

17. Reinhardt F., Weber Y.G., Mayer T., Luef G., Joeres L., Tenigkeit F. et al. Changes in drug load during lacosamide combination therapy: A noninterventional, observational study in German and Austrian clinical practice. *Epilepsia Open*. 2019 Jun 22. 4(3). 409-419. doi: 10.1002/epi4.12346. PMID: 31440722; PMCID: PMC6698692.
18. <https://ips.ligazakon.net/document/TM049917>.
19. Gaetano Z., Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic disorders: International epilepsy journal with videotape*. 2014. 16(4). 409-31.
20. Edwards H.B., Cole A.G., Griffiths A.S., Lin B., Bean A., Krauss G.L. Minimizing pharmacodynamic interactions of high doses of lacosamide. *Acta Neurol. Scand*. 2012 Apr. 125(4). 228-33. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01619.x. Epub 2011 Nov 10. PMID: 22070525.
21. Hou L., Peng B., Zhang D., Yang J., Wang Y., Tong L. et al. Clinical Efficacy and Safety of Lacosamide as an Adjunctive Treatment in Adults With Refractory Epilepsy. *Front. Neurol*. 2021 Dec 3. 12. 712717. doi: 10.3389/fneur.2021.712717. PMID: 34925202; PMCID: PMC8677652.
22. <https://www.drugs.com/drug-interactions/lacosamide,vimpat.html>.
23. <https://www.drugs.com/drug-interactions/atazanavir-with-vimpat-272-0-2961-13389.html?professional=1>.
24. <https://www.drugs.com/drug-interactions/ceritinib-with-vimpat-3527-0-2961-13389.html?professional=1>.
25. <https://www.drugs.com/drug-interactions/dolasetron-with-vimpat-926-0-2961-13389.html?professional=1>.
26. <https://www.drugs.com/drug-interactions/ponesimod-with-vimpat-4247-0-2961-13389.html?professional=1>.
27. <https://www.drugs.com/drug-interactions/saquinavir-with-vimpat-2044-0-2961-13389.html?professional=1>.
28. <https://www.drugs.com/drug-interactions/siponimod-with-vimpat-4001-0-2961-13389.html?professional=1>.
29. <https://www.drugs.com/drug-interactions/sodium-oxybate-with-vimpat-2091-0-2961-13389.html?professional=1>.
30. <https://reference.medscape.com/drug/vimpat-lacosamide-343026>.
31. <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>.
32. <https://www.ebmconsult.com/articles/medications-inhibitors-cyp3a4-enzyme>.
33. <https://www.drugs.com/disease-interactions/lacosamide,vimpat.html#depression>.
34. López-Escobar B., Fernández-Torres R., Vargas-López V. et al. Lacosamide intake during pregnancy increases the incidence of foetal malformations and symptoms associated with schizophrenia in the offspring of mice. *Sci Rep*. 2020. 10. 7615. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64626-9>.
35. <https://www.drugs.com/pregnancy/lacosamide.html>.

Отримано/Received 03.07.2022

Рецензовано/Revised 16.07.2022

Прийнято до друку/Accepted 02.08.2022

UA-LACO-PUB-082022-007 ■

I.I. Goranskyi, V.N. Hertsev, M.I. Sergeeva  
Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

### Clinical features of the treatment of focal resistant epilepsy

**Abstract.** As a result of information search, it was found that only a few combinations of antiepileptic drugs have been proven to be effective in specific types of epilepsy/seizures. Currently, there is no clear and conclusive evidence in terms of effective combinations of antiepileptic drugs, in particular with the participation of lacosamide, based

on the principles of evidence-based medicine. The use of lacosamide for additional treatment in adults with resistant focal epilepsy in long-term treatment is effective and usually well tolerated.

**Keywords:** resistant focal epilepsy; combinations of antiepileptic drugs; lacosamide