

Эффективность и переносимость леветирацетама в лечении эпилепсии

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева,

Институт детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки, г. Москва

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные случаи составляют около 30% среди всех пациентов с эпилепсией (Vecerra et al., 2011; Uebachs et al., 2012). В связи со значительной долей резистентных случаев заболевания, в настоящее время особенно актуальны выбор эффективных методов лечения и создание новых антиэпилептических препаратов (АЭП), которые позволят решить проблему фармакорезистентности и снизить частоту приступов, а значит, повысить качество жизни больных (Panayotopoulos, 2007). Еще один из подходов – рациональные комбинации существующих АЭП с супрааддитивным и синергичным эффектом (Kwan, Brodie, 2006). Рациональная комбинация АЭП с учетом их механизмов действия может улучшить эффективность и переносимость терапии, даже у пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии (Villanueva et al., 2012). Длительное наблюдение показывает, что у 20-30% лиц с эпилепсией, резистентной к медикаментозному лечению, в дальнейшем удается достичь ремиссии при смене режима терапии (Elger, Schmidt, 2008).

За последнее время (начиная с 90-х гг. прошлого века) создан ряд так называемых новых АЭП, среди которых ламотриджин, окскарбазепин, эсикарбазепина ацетат, леветирацетам, лакосамид, топирамат, фелбамат, вигабатрин, габапентин, тиагабин, руфинамид, зонисамид, прегабалин, перампанел. В резистентных случаях эпилепсии особые надежды возлагаются на препараты с особенным, отличным от других АЭП, механизмом действия (например, леветирацетам, лакосамид и др.), а также обладающие широким терапевтическим эффектом.

Леветирацетам – производное пирролидона (S-энантиомер альфа-этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамида) – один из новых и перспективных АЭП с принципиально иным механизмом действия, отличным от других АЭП. Леветирацетам был синтезирован в 90-е гг. XX ст. на основе пирацетама (препарата ноотропного ряда) путем внедрения этиловой группы в семейство пирролидонов. Препарат начал применяться в США с 1999 г., в Европе – с 2000 г. С 2008 г. применяется форма леветирацетама с замедленным высвобождением (XR). Новая форма леветирацетама XR обеспечивает возможность приема препарата один раз в день, что удобно для пациентов и повышает комплаентность терапии. Препарат обеспечивает достаточно стабильную концентрацию в плазме в течение суток, что способствует снижению частоты побочных эффектов, связанных с колебаниями концентрации, по сравнению с традиционной формой с немедленным высвобождением (Peltola et al., 2009; Richy et al., 2009; Rouits et al., 2009; Ulloa et al., 2009; Sonmezturk, Azar, 2011; Chung et al., 2012).

Таким образом, леветирацетам широко применяется в клинической практике с начала века, и в настоящее время доказана его высокая эффективность при большинстве эпилептических приступов (парциальных и генерализованных) как в монотерапии, так и в качестве дополнительного препарата, а также хорошая переносимость у детей и взрослых (Panayiotopoulos, 2007).

Механизм действия леветирацетама до конца не известен. Предполагается, что принципиально отличающей чертой леветирацетама является его химическая структура: способность связываться с транспортным белком (SV2A) синаптических везикул в пресинаптических

терминалях. Препарат ингибирует высвобождение кальция из нейронов, уменьшает проводимость высоковольтных кальциевых каналов N-типа в гиппокампе, уменьшает действие цинка и бета-карболинов на ГАМК глициновые рецепторы. Таким образом, леветирацетам снижает активность негативных модуляторов ГАМК глициновых рецепторов, а также подавляет избыточную синхронизацию нейронов (Lyseng-Williamson, 2011).

По мнению многих авторов, леветирацетам имеет практически идеальную фармакокинетику (Мухин и соавт., 2014; Ulloa et al., 2009; Shorvon, 2010; Patsalos, Bourgeois, 2014). Фармакокинетические преимущества леветирацетама следующие: быстрая и практически полная абсорбция (прием препарата с пищей не снижает этот показатель), высокая биодоступность при пероральном использовании, минимальный метаболизм (около 34% дозы проходит метаболизм и 66% в неизменном виде выводится с мочой; у детей метаболизм на 30% выше, чем у взрослых), преимущественное выделение с мочой, отсутствие феномена аутоиндукции, низкий процент связывания с белками (< 10%), линейная фармакокинетика (нет необходимости в определении концентрации в плазме), длительное фармакодинамическое действие (что позволяет принимать препарат дважды в день) и высокий терапевтический индекс (Ulloa et al., 2009). Период полувыведения у взрослых здоровых добровольцев, взрослых, страдающих эпилепсией, у детей с эпилепсией и пожилых здоровых добровольцев составляет 6-8, 6-8, 5-7 и 10-11 часов соответственно (Patsalos, 2004). Поскольку леветирацетам имеет низкий процент связывания с белками плазмы и не метаболизируется в печени, для него характерен очень низкий потенциал лекарственных взаимодействий (с другими АЭП и средствами других групп, включая оральные контрацептивы) по сравнению с другими антиконвульсантами, что крайне важно при полифармакотерапии и является значительным преимуществом препарата (Ben-Menachem, 2003; Lyseng-Williamson, 2011). Однако другие АЭП могут влиять на уровень леветирацетама: при комбинации с АЭП – индукторами микросомальных ферментов печени (фенобарбиталом, фенитоином, карбамазепином) – распад леветирацетама может ускориться на 20-37% (Shorvon, 2010). Этот факт следует учитывать при полифармакотерапии.

Леветирацетам выпускается в форме таблеток (по 250, 500 и 1000 мг; допускается деление и измельчение таблеток), раствора для перорального применения (100 мг/мл – 300 мл во флаконе), разработана также жидкая форма для парентерального введения (концентрат для приготовления инъекционного раствора 100 мг/мл, 5 мл) для лечения эпилептического статуса и применения в тех ситуациях, когда пероральное введение невозможно. Средняя терапевтическая доза у взрослых варьирует от 1000 до 4000 мг/сут. У детей средняя терапевтическая доза составляет 20-60 мг/кг/сут. Препарат назначается в низкой дозе с дальнейшим постепенным повышением. Рекомендованный режим титрования – начиная с 20 мг/кг/сут, с повышением дозы на 20 мг/кг/сут каждые 14 дней. Второй возможный режим титрования: стартовая доза – 10 мг/кг/сут, с увеличением дозы на 10 мг/кг/сут каждые 7 дней. Режим приема – дважды в день после еды.

Леветирацетам одобрен для применения в дополнительной терапии парциальных приступов с/без вторичной генерализации во всем мире. Другие зарегистрированные показания к применению препарата включают монотерапию парциальных приступов с/без вторичной генерализации, дополнительную терапию миоклонических приступов при юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ), а также лечение генерализованных тонико-клонических приступов при идиопатической генерализованной эпилепсии (Lyseng-Williamson, 2011).

Основные показания для использования леветирацетама в Украине:

- монотерапия (в том числе инициальная) парциальных приступов (с/без вторичной генерализации) допустима с 16 лет;
- дополнительная терапия парциальных приступов (с/без вторичной генерализации) с 6 лет в таблетках и с 6 месяцев (при весе от 10 кг) в растворе, миоклонических при ЮМЭ с 12 лет и тонико-клонических при идиопатической генерализованной эпилепсии с 12 лет [1-3].

Эффективность леветирацетама в лечении эпилепсии

В лечении эпилепсии эффективность леветирацетама подтверждена в многочисленных рандомизированных контролируемых многоцентровых исследованиях. Леветирацетам в монотерапии и как дополнительный препарат снижает частоту приступов у взрослых и детей с резистентными фокальными приступами в достоверно большей степени, чем плацебо. Доказана не меньшая эффективность монотерапии леветирацетамом по сравнению с карбамазепином с контролируемым высвобождением у пациентов с недавно диагностированными фокальными приступами. Леветирацетам также достоверно эффективнее плацебо в сопутствующем лечении идиопатической генерализованной эпилепсии с миоклоническими и генерализованными судорожными приступами (Карлов, 2010; Мухин и соавт., 2009; Lyseng-Williamson, 2011). Кроме того, у пациентов, получавших леветирацетам, отмечено достоверное улучшение связанного со здоровьем качества жизни по сравнению с приемом плацебо (Lyseng-Williamson, 2011).

Международные рекомендации по применению леветирацетама

Современные показания к применению леветирацетама и других АЭП в качестве инициальной монотерапии при различных эпилептических приступах и эпилептических синдромах, основанные на принципах доказательной медицины, представлены в таблице 1.

В отчете Международной противоэпилептической лиги (ILAE) говорилось о том, что окончательный выбор АЭП для пациента с недавно диагностированной или нелеченой эпилепсией в каждом индивидуальном случае должен проводиться с учетом силы терапевтического действия и общей эффективности лечения каждым АЭП вместе с другими факторами, такими как безопасность и переносимость АЭП, фармакокинетические свойства, лекарственные формы и стоимость лечения (Glaser et al., 2006).

Таким образом, в соответствии с современными рекомендациями ILAE, леветирацетам имеет наиболее высокий уровень доказательности (А) при инициальной монотерапии фокальных приступов у взрослых, а также высокий доказательный уровень при стартовой монотерапии генерализованных тонико-клонических приступов и при идиопатической фокальной эпилепсии у детей. Вместе с тем, как отмечают Glaser et al. (2013) в своей публикации, отсутствие доказательной эффективности вовсе не означает, что препарат неэффективен.

Назначение АЭП – ответственность и прерогатива врача (Shorvon, 2006). Врач всегда может полагаться на свой опыт и принимать собственное решение при выборе АЭП, наиболее подходящего для каждого конкретного больного (Glaser et al., 2006). Однако принятие подобного решения требует значительных навыков и обширного запаса знаний в разных областях, постоянно обновляемого и совершенствуемого. Этими качествами может обладать только эксперт в клинической эпилептологии. Поэтому врач должен быть информирован о наиболее перспективных и эффективных доказательных подходах к применению АЭП в клинической практике, разработанных в настоящее время.

Рекомендации, основанные на данных доказательной медицины, введены в практику в 1991 г. и представляют собой наиболее рациональный и перспективный терапевтический подход. Они создаются и пересматриваются в результате интеграции знаний, полученных на основе наиболее достоверных результатов современных научных исследований и клинической экспертизы. Цель применения доказательной медицины в медицинской практике – выбор оптимальных методов лечения на основании наилучших, доступных в настоящее время доказательств, а также защита больного от методов терапии, основанных на непроверенных предположениях. Стратегией определения наилучшего метода лечения обычно является проведение правильно спланированных клинических исследований (как правило, с дизайном двойного слепого испытания). Если надежных доказательств недостаточно или они не могут быть непосредственно применимы к конкретному больному, данным присуждается более низкий уровень доказательности. В этих ситуациях особое значение имеют фундаментальные клинические навыки, логика клинического мышления и накопленный опыт врача (Panayotopoulos, 2010).

Таблица 1. Новые рекомендации ILAE по инициальной монотерапии АЭП при различных типах эпилептических приступов и эпилептических синдромах (Glaser et al., 2013)*

Тип приступов или эпилептический синдром	Исследования класса I, n	Исследования класса II, n	Исследования класса III, n	Доказательный уровень эффективности препарата (в алфавитном порядке)
Фокальные приступы у взрослых	4	1	34	A: CBZ, LEV, PHT, ZNS, B: VPA C: GBP, LTG, OXC, PB, TPM, VGB D: CZP, PRM
Фокальные приступы у детей	1	0	19	A: OXC B: нет C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA VGB D: CLB, CZP, LTG, ZNS
Фокальные приступы у пациентов пожилого возраста	1	1	3	A: GBP, LTG B: нет C: CBZ D: TPM, VPA
Генерализованные тонико-клонические приступы у взрослых	0	0	27	A: нет B: нет C: CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA D: GBP, LEV, VGB
Генерализованные тонико-клонические приступы у детей	0	0	14	A: нет B: нет C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA D: OXC
Абсансы у детей	1	0	7	A: EXM, VPA B: нет C: LTG D: нет
Роландическая эпилепсия	0	0	3	A: нет B: нет C: CBZ, VPA D: GBP, LEV, OXC, STM
Юношеская миоклоническая эпилепсия	0	0	1	A: нет B: нет C: нет D: TPM, VPA

Примечания: CBZ – карбамазепин, LEV – леветирацетам, ZNS – зонисамид, VPA – вальпроат натрия, GBP – габапентин, LTG – ламотриджин, OXC – окскарбазепин, PB – фенобарбитал, TPM – топирамат, VGB – вигабатрин, EXM – этосуксимид, CZP – клоназепам, PRM – примидон.

Рекомендации экспертов в отношении эффективности АЭП

В таблицах 2 и 3 представлены показания к применению леветирацетама в сравнении с другими АЭП (Panayotopoulos, 2007, 2010).

Эффективность леветирацетама при резистентных фокальных приступах

Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность леветирацетама при симптоматической фокальной эпилепсии, резистентной к лечению. В клинических исследованиях комбинированной терапии леветирацетамом в дозе 1000-3000 мг/сут (объединенные данные) у 40-54% пациентов была достигнута редукция частоты приступов > 50%. В группе плацебо данный показатель составил 18-28%. Средний процент редукции частоты приступов от исходного уровня варьировал от 36 до 68% при приеме леветирацетама (по сравнению с 10-23% в группе

Таблица 2. Эффективность основных АЭП при разных типах эпилептических приступов (Panayotopoulos, 2007, 2010, с изменениями)

АЭП	Фокальные приступы (простые или сложные)	Вторично генерализованные тонико-клонические приступы	Первично генерализованные тонико-клонические приступы	Миоклонические приступы	Абсансы
<i>Карбамазепин</i>	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Вызывает аггравацию	Вызывает аггравацию
Клобазам	Эффективен	Эффективен	Эффективен?	Эффективен?	Эффективен?
Клоназепам	Эффективен?	Эффективен?	Вызывает аггравацию?	Эффективен?	Эффективен?
Этосуксимид	Неэффективен	Вызывает аггравацию?	Вызывает аггравацию?	Эффективен	Эффективен
<i>Габапентин</i>	Эффективен	Эффективен	Вызывает аггравацию?	Эффективен	Эффективен
Ламотриджин	Эффективен	Эффективен	Неэффективен	Вызывает аггравацию	Вызывает аггравацию
Леветирацетам	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Вызывает аггравацию	Эффективен
<i>Окскарбазепин</i>	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Вызывает аггравацию	Эффективен?
Фенобарбитал	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Эффективен?
Фенитоин	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Вызывает аггравацию	Вызывает аггравацию
<i>Прегабалин</i>	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Вызывает аггравацию	Вызывает аггравацию
<i>Тиагабин</i>	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Вызывает аггравацию?
Топирамат	Эффективен	Эффективен	Неизвестно	Неэффективен	Вызывает аггравацию?
Вальпроат	Эффективен	Эффективен	Неэффективен	Неэффективен	Вызывает аггравацию
<i>Вигабатрин</i>	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Вызывает аггравацию	Неизвестно
Зонисамид	Эффективен	Эффективен	Неэффективен	Вызывает аггравацию	Вызывает аггравацию
			Эффективен	Эффективен	Эффективен?
				Вызывает аггравацию	Вызывает аггравацию
				Эффективен	Эффективен?
				Эффективен	Эффективен
				Вызывает аггравацию	Вызывает аггравацию
				Эффективен	Эффективен?

Примечания: Препараты, выделенные курсивом, неэффективны или противопоказаны при идиопатических генерализованных эпилепсиях, однако карбамазепин, окскарбазепин и фенитоин могут применяться при изолированных первично генерализованных тонико-клонических приступах. ? – Недостаточно надежных данных, подтверждающих эффект препарата.

Таблица 3. Рекомендации по применению новых и старых АЭП в лечении эпилептических приступов и основных эпилептических синдромов (Panayotopoulos, 2007, с изменениями)*

Эпилептические приступы/синдромы	АЭП первого ряда выбора в порядке убывания значимости – в отдельности для старых и новых АЭП**	АЭП второго ряда выбора в порядке убывания значимости – в отдельности для старых и новых АЭП**
Фокальные (простые и сложные) приступы с/без вторичной генерализации в ГТКП	Карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал <i>Леветирацетам, окскарбазепин, ламотриджин, топирамат</i>	Клобазам, вальпроат <i>Габапентин, зонисамид, прегабалин, тиагабин</i>
Изолированные первично ГТКП	Вальпроат, фенобарбитал, фенитоин <i>Леветирацетам, ламотриджин, топирамат</i>	Карбамазепин <i>Окскарбазепин</i>
Изолированные миоклонические приступы	Клоназепам, вальпроат, фенобарбитал <i>Леветирацетам</i>	Фенитоин, этосуксимид <i>Топирамат, зонисамид</i>
Изолированные абсансы (типичные и атипичные)	Вальпроат, этосуксимид <i>Ламотриджин</i>	Клоназепам <i>Зонисамид, топирамат</i>
Негативный миоклонус и атонические приступы	Этосуксимид, вальпроат <i>Леветирацетам</i>	Клоназепам <i>Зонисамид, топирамат</i>
Тонические приступы	Вальпроат, фенитоин, фенобарбитал <i>Топирамат, ламотриджин</i>	Клоназепам, клобазам, <i>Зонисамид</i>

Примечания: ГТКП – генерализованные тонико-клонические приступы. * В публикации Panayotopoulos (2007) автор предлагает рекомендации, основанные на данных доказательной медицины, а также собственном опыте, и делает вывод о том, что леветирацетам – наиболее перспективный из новых АЭП в лечении фокальных и генерализованных эпилепсий. ** Новые АЭП выделены курсивом.

плацебо). Ремиссии приступов удалось добиться у 11-35% пациентов в группе леветирацетама и у 3-18% – плацебо. Все различия достигали статистически значимых результатов в отношении частоты простых парциальных, сложных парциальных и вторично генерализованных приступов, за исключением процента ремиссии простых парциальных приступов (Devinsky et al., 2003).

В открытом исследовании Glauser et al. (2002) с участием 24 больных в возрасте 6-12 лет с резистентной фокальной эпилепсией при введении леветирацетама в качестве дополнительного препарата ремиссия наблюдалась в 8% случаев, сокращение частоты приступов – в 52%.

Sorpona et al. (2004) включили в исследование 99 пациентов молодого возраста (в возрасте от 12 месяцев до 32 лет, средний возраст – 14 лет) с резистентной к терапии симптоматической, криптогенной парциальной или генерализованной эпилепсией. Леветирацетам применяли в качестве дополнительной терапии. После периода катамнестического наблюдения (от 3 недель до 29 месяцев, в среднем – 6,7 месяца) у 11 (11,1%) пациентов была достигнута ремиссия (криптогенная парциальная эпилепсия – у 5, симптоматическая парциальная эпилепсия – у 6). Снижение частоты приступов более чем на 75% зарегистрировано у 14 (14,1%) человек и > 50% – еще у 8 (8,1%). Таким образом, в целом уменьшение количества приступов на 50% и более отмечалось у 22% пациентов. Легкие и транзиторные побочные эффекты наблюдались в 17 (17,2%) случаях, преимущественно раздражительность и сонливость.

В нашем исследовании участвовало 114 больных симптоматической и предположительно симптоматической парциальной (фокальной) эпилепсией. Ремиссия достигнута у 17,5% пациентов, урежение приступов – у 52,5%, отсутствие эффекта – у 27,5%, аггравация – у 2,5%. В целом положительный эффект был отмечен в 70% случаев.

Gambardella et al. (2008) провели многоцентровое двойное слепое контролируемое плацебо рандомизированное исследование эффективности и переносимости леветирацетама в монотерапии у детей и взрослых при резистентной парциальной эпилепсии. Леветирацетам вызывал полную ремиссию приступов у 13% резистентных больных с сохранением эффективности в течение 6 месяцев и у 8% – в течение 1 года. Снижение частоты приступов на 50% и более наблюдалось у 45% человек. Побочные явления встречались крайне редко и носили транзиторный характер. Показатель приверженности терапии составил 60%.

Khurana et al. (2007) изучали эффективность и переносимость леветирацетама в монотерапии различных форм эпилепсии у 18 детей с эпилепсией (14 с симптоматической фокальной и 4 с идиопатической генерализованной эпилепсией). Препарат применяли в дозе 14-60 мг/кг/сут. Длительность наблюдения составила в среднем один год. Полная ремиссия наблюдалась у 11 больных (61%), снижение частоты приступов – у 1, отсутствие эффекта – у 6 (преимущественно с симптоматической фокальной эпилепсией). Побочные эффекты носили транзиторный характер и были отмечены у 4 больных (22%).

В исследовании Евтушенко и соавт. (2012) 30 детей в возрасте 5-15 лет с фокальными формами эпилепсии получали леветирацетам (Левицитам, «Фарма Старт», Украина) в дозах 750-2500 мг/сут дважды в день с постепенной титрацией дозы в режиме комбинированной терапии. Существенное сокращение частоты приступов было зарегистрировано у 43,3% больных. Побочные действия отмечены в 16,7% случаев (ни в одном не было зарегистрировано серьезных, угрожающих жизни побочных эффектов). Авторы сделали вывод об эффективности и хорошей переносимости Левицитама в качестве дополнительного препарата в лечении фокальных приступов.

В исследовании Мартынюка и соавт. (2013) приняли участие 45 пациентов от 4 до 18 лет (средний возраст – 7,4 года) с фокальными формами эпилепсии, резистентными к предшествующей антиэпилептической терапии; период наблюдения в среднем составил 9,6 месяца. Больные получали леветирацетам в дозе 500-1500 мг/сут в два приема в моноили политерапии. Медикаментозная ремиссия более одного месяца была достигнута у 35,5% человек, снижение частоты приступов на 50% и более – у 40%, уменьшение интенсивности и длительности приступов – у 17,8%. У 6,7% пациентов существенного эффекта не отмечалось. Транзиторные

побочные явления возникали у 6,7% пациентов (возбудимость, нарушение сна). Ни в одном случае не было отмены препаратов в связи с побочными реакциями. Авторы сделали вывод о том, леветирацетам является эффективным и хорошо переносимым АЭП в лечении фокальной эпилепсии у детей.

В проспективном исследовании Zhang et al. (2014) принимали участие 105 детей с симптоматической или криптогенной лобной эпилепсией. Леветирацетам применяли в комбинированной терапии в дозе 30-40 мг/кг/сут. Высокая клиническая эффективность (50-100%) отмечалась у 52% больных. Важно, что регрессирование эпилептиформной активности на электроэнцефалограммах (ЭЭГ) зарегистрировано у 52,5% пациентов. Побочные эффекты были минимально выражены и не требовали отмены препарата.

Применение леветирацетама у детей раннего возраста

Целью многоцентрового двойного слепого рандомизированного контролируемого плацебо испытания Pina-Garza et al. (2009) являлась оценка эффективности и переносимости леветирацетама в качестве дополнительного препарата у детей раннего возраста (от 1 месяца жизни до 4 лет) с резистентными к медикаментозной терапии фокальными приступами (отсутствие удовлетворительного контроля над приступами на фоне лечения одним или двумя АЭП). Пациентам, включенным в исследование, проводился 48-часовой ЭЭГ-видеомониторинг в условиях стационара до и в конце 5-дневного периода наблюдения после назначения леветирацетама или плацебо. Детей, у которых было зарегистрировано не менее двух фокальных приступов при проведении первичного ЭЭГ-видеомониторинга, рандомизировали для приема леветирацетама (доза препарата в зависимости от возраста: 40 мг/кг/сут в период от 1 до 6 месяцев и 50 мг/кг/сут – от 6 месяцев до 4 лет) или плацебо. Из 175 пациентов, прошедших период скрининга, 116 были рандомизированы (60 получали леветирацетам и 56 плацебо) и включены в популяцию для анализа в зависимости от назначенного лечения (ИТТ-анализа); 111 человек завершили исследование. Доля респондеров (детей с уменьшением средней суточной частоты фокальных приступов) при проведении 48-часового ЭЭГ-видеомониторинга (первичный параметр эффективности) составила 43,1% для леветирацетама и 19,6% для плацебо ($p = 0,013$); отношение шансов (ответ на лечение) – 3,11 (95% доверительный интервал [ДИ] 1,22-8,26). Средний процент редукции ежедневной частоты фокальных приступов в сравнении с исходным уровнем составил 43,6% для леветирацетама и 7,1% для плацебо; различия между лечебными группами – 39,2% (95% ДИ 17,5-62,2; $p < 0,001$). Была отмечена хорошая переносимость леветирацетама у детей раннего возраста. Побочные эффекты, связанные с терапией, зарегистрированы у 55% пациентов, получавших леветирацетам, и у 44,6% – плацебо (ИТТ-популяция). Из побочных явлений чаще наблюдались сонливость (13,3% – леветирацетам, 1,8% – плацебо) и раздражительность (11,7% – леветирацетам, 0% – плацебо).

Hu et al. (2009) провели исследование с целью оценки эффективности и безопасности дополнительной терапии леветирацетамом у 112 детей в возрасте от 4 месяцев до 4 лет с резистентной эпилепсией. Стартовая доза леветирацетама составила 10 мг/кг/сут. В дальнейшем доза повышалась на 10 мг/кг каждую неделю до достижения терапевтической (20-40 мг/кг). Средний период наблюдения составил 13 месяцев (диапазон – 6-22 месяца). Лечение леветирацетамом было эффективным у 43 детей (38,4%) – имело место снижение частоты приступов на 50% или более, у 14 (12,5%) была достигнута ремиссия. Связанные с терапией нежелательные явления расценивались как легкие и включали беспокойство, уменьшение длительности сна, ночные страхи, сонливость, тошноту и рвоту. У большинства детей побочные эффекты легко переносились или исчезали при уменьшении дозы, и только в 3 случаях возникла необходимость в отмене препарата. Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что леветирацетам эффективен и хорошо переносится в дополнительной терапии резистентной эпилепсии у детей младше 4 лет.

Неонатальные эпилептические приступы

Леветирацетам рассматривается как потенциально эффективное и безопасное средство для лечения приступов у новорожденных и отличается лучшей переносимостью, чем фенобарбитал, сохраняющий статус препарата первого выбора в этой возрастной группе во всем мире (Shorvon, 2010). ГАМК-ергические АЭП по сравнению с леветирацетамом менее эффективны и могут вызывать серьезные осложнения в данном возрасте (Vesoulis, Mathur, 2014). Получено лишь одно казуистически редкое сообщение о развитии анафилактического шока в период новорожденности при внутривенном введении леветирацетама с целью купирования неонатальных приступов (Koklu et al., 2014).

Синдром Веста

Леветирацетам также может быть эффективен в лечении синдрома Веста (Gumus et al., 2007; Riikonen, 2014). Gumus et al. (2007) представили результаты применения леветирацетама в монотерапии у детей с синдромом Веста. Препарат был назначен в качестве инициальной терапии 5 пациентам с криптогенной формой данного синдрома. Леветирацетам в дозе 30 мг/кг/сут назначался сразу после поступления больного в стационар; таблетки измельчались и вводились через назогастральный зонд. У 2 пациентов эпилептические приступы прекратились, у 2 их частота снизилась на 50% и у одного улучшение отсутствовало. В 2 случаях после достижения ремиссии в процессе 6-месячного катамнестического наблюдения приступы отсутствовали. Результаты исследования показали, что леветирацетам может быть эффективен в инициальной терапии у отдельных пациентов с криптогенным синдромом Веста. С введением в клиническую практику раствора леветирацетама для перорального применения дозировать препарат у детей раннего возраста стало значительно проще.

Идиопатическая парциальная эпилепсия

Целью открытого проспективного пилотного испытания Verrotti et al. (2009) была оценка эффективности и переносимости леветирацетама в инициальной монотерапии при идиопатической затылочной эпилепсии детства с поздним дебютом (форма Гасто). В исследование были включены 12 пациентов с синдромом Гасто. Средний возраст дебюта приступов варьировал от 6,1 до 16,2 года (с максимумом в $10,54 \pm 2,77$ года). Лечение леветирацетамом началось со стартовой дозы 10 мг/кг/сут; терапевтическая доза была достигнута после периода титрования в течение 4 недель и составила 20,7-45,2 мг/кг/сут. Через 6 месяцев лечения у 11 (91,6%) из 12 пациентов наблюдалась ремиссия, а у одного (8,3%) сохранялись редкие приступы. При проведении ЭЭГ нормальный результат был получен у 6 (54,5%) детей, у 2 результат не изменился (18,1%) и у 4 (33,3%) сохранялись спорадические ЭЭГ-аномалии в затылочных отведениях. Через 12 месяцев терапии ремиссия была достигнута во всех случаях. У 4 пациентов (33,3%) сохранялись незначительно выраженные изменения на ЭЭГ, тогда как у 8 (72,8%) получен нормальный результат. При обследовании через 18 месяцев лечения ремиссия сохранялась у всех пациентов, у 10 (83,3%) отмечена полная нормализация ЭЭГ. Результаты исследования показали высокую эффективность и хорошую переносимость монотерапии леветирацетамом у детей с идиопатической затылочной эпилепсией.

Различные формы идиопатической генерализованной эпилепсии

К настоящему времени накоплены многочисленные данные, свидетельствующие об избирательной эффективности леветирацетама при идиопатической генерализованной эпилепсии, в частности при ювенильной миоклонической.

Цель исследования Rosenfeld et al. (2009) состояла в определении эффективности и переносимости леветирацетама в дополнительной терапии у больных идиопатической генерализованной эпилепсией с дебютом в подростковом возрасте, включая юношескую абсансную (ЮАЭ), ЮМЭ и эпилепсию с изолированными генерализованными судорожными приступами (ЭГСП). Исследователи представили результаты анализа двух двойных слепых контролируемых плацебо

испытаний. В ходе наблюдения пациенты получали леветирацетам в терапевтической дозе 3000 мг/сут у взрослых и 60 мг/кг/сут у детей, а также плацебо. У больных в 15 случаях констатировалась ЮАЭ, в 78 – ЮМЭ и в 22 – ЭГСП, а в группе плацебо – в 12, 89 и 27 соответственно. Пациентам назначалась комбинированная терапия (в сочетании с одним или двумя другими АЭП). Длительность лечения составила 16-24 недели, включая 4-недельный период титрования. Доля респондеров (пациентов с редукцией частоты приступов на 50% или более) была достоверно выше в группе леветирацетама по сравнению с таковой плацебо у пациентов с ЮАЭ (53,3 vs. 25%; $p = 0,004$), ЮМЭ (61 vs. 24,7%; $p < 0,001$) и ЭГСП (61,9 vs. 29,6%; $p = 0,024$). Доля лиц с достигнутой ремиссией была достоверно выше в группе леветирацетама по сравнению с группой плацебо у пациентов с ЮАЭ (20,8 vs. 3,4%; $p = 0,002$); различия между лечебными группами у пациентов с ЮМЭ (33,3 vs. 8,3%; $p = 0,15$) и ЭГСП (23,8 vs. 11,1%; $p = 0,45$) были клинически значимыми, однако не достигали статистически достоверных значений. Среди наиболее распространенных побочных эффектов отмечены головная боль (леветирацетам – 16,8%, плацебо – 14,8%) и сонливость (леветирацетам – 9,7%, плацебо – 3,9%).

Таким образом, показана хорошая переносимость и высокая эффективность леветирацетама в дополнительной терапии у больных различными формами идиопатической генерализованной эпилепсии (ЮАЭ, ЮМЭ и ЭГСП) с плохо контролируруемыми приступами. Результаты исследования подтверждают широкий спектр терапевтической эффективности леветирацетама, в том числе при различных формах идиопатической генерализованной эпилепсии (Мухин и соавт., 2008).

Юношеская миоклоническая эпилепсия

Sharpe et al. (2008) изучали леветирацетам в лечении ЮМЭ у 30 пациентов. Препарат назначался в монотерапии (в 12 случаях – стартовое лечение) в дозе 500-3000 мг/сут (10-59 мг/кг/сут). Средняя продолжительность терапии составила 27 месяцев. В результате монотерапии леветирацетамом у 24 (80%) из 30 больных была достигнута стойкая медикаментозная ремиссия и еще у 2 – существенное снижение частоты приступов. Авторы отмечают, что среди 20% пациентов, у которых ремиссия не наблюдалась, преобладали случаи с атипичным течением заболевания. Кроме того, терапевтический эффект был хуже в небольшой группе больных с абсансными приступами. В результате исследования авторы получили еще один важный вывод: эффективность леветирацетама не зависит от эффекта предшествующей терапии. Большинство пациентов до назначения леветирацетама получали вальпроаты. Побочное явление при приеме леветирацетама в виде нарушения поведения наблюдалось лишь в одном случае из 30.

В исследовании Specchio et al. (2008) изучалось влияние леветирацетама на интериктальную эпилептиформную активность и фотопароксизмальный ответ на ЭЭГ у больных ЮМЭ. Было обследовано 48 пациентов, из них 10 с впервые установленным диагнозом ЮМЭ. Средняя доза леветирацетама составила 2200 мг/сут, средний период наблюдения – 19,3 месяца. До начала лечения межприступная эпилептиформная активность на ЭЭГ констатировалась у 91% больных, а фотопароксизмальный ответ – у 35%. На фоне терапии леветирацетамом полная нормализация ЭЭГ имела место в 56% случаев, блокирование или выраженная редукция фотопароксизмальной реакции – в 76%. В результате исследования был сделан вывод о высокой эффективности леветирацетама в блокировании или выраженном уменьшении интериктальных эпилептиформных разрядов и фотопароксизмального ответа на ЭЭГ. Ранее Kasteleijn-Nolst Trenite et al. (1996) показали положительный эффект леветирацетама в блокировании фотосенситивности у больных эпилепсией.

Исследование Мухина и соавт. (2009) включало предварительные результаты, основанные на применении леветирацетама в лечении 12 больных ЮМЭ. В общей группе стойкое купирование эпилептических приступов было констатировано в 100% случаев, а полное блокирование или выраженное уменьшение индекса интериктальных эпилептиформных разрядов на ЭЭГ – в 75%. У 5 из 6 пациентов леветирацетам достоверно уменьшал проявления фотосенситивности как по клиническим проявлениям, так и по данным ЭЭГ. Влияние леветирацетама на эпилептиформную активность было менее выражено у больных, получавших политерапию (комбинацию

с вальпроатами или суксилепом), и у 2 пациентов при наличии абсансов. Это согласуется с результатами исследования Sharpe et al. (2008), показавшего недостаточный эффект леветирацетама при атипичном течении ЮМЭ и наличии у больных абсансных приступов.

Синдром Дживонса

Parissis et al. (2014) описали случай эффективности леветирацетама при синдроме Дживонса – у 25-летней пациентки синдром был диагностирован в детском возрасте. Несмотря на то, что препарат вальпроевой кислоты вызвал ремиссию приступов, в дальнейшем он был отменен в связи с формированием выраженных нейроэндокринных нарушений и заменен на леветирацетам. Терапия леветирацетамом способствовала сохранению ремиссии и привела к регрессу и исчезновению нейроэндокринных нарушений. Данный случай подтверждает эффективность и целесообразность применения леветирацетама при синдроме Дживонса, особенно у женщин.

Эффективность леветирацетама в лечении эпилепсии при наследственно-дегенеративных заболеваниях

Specchio et al. (2010) описали выраженный терапевтический эффект у 8 девочек с синдромом Ретта и резистентной к лечению эпилепсией.

Леветирацетам может быть эффективен в дополнительной терапии прогрессирующей миоклонической эпилепсии (болезнь Унферрихта – Лундборга) преимущественно в отношении миоклоний (Мухин и соавт., 2014; Roivainen et al., 2014).

Cho и Lee (2014) описали эффективное купирование ритмичного миоклонуса правой стопы у 72-летней пациентки с кортикобазальной дегенерацией. По мнению авторов, антимиоклонический эффект леветирацетама опосредован подавлением патологической корковой возбудимости, поскольку купирование миоклонуса сопровождалось нормализацией ранее повышенной амплитуды соматосенсорных вызванных потенциалов.

Belcastro et al. (2007) сообщают о монотерапии леветирацетамом в суточной дозе 1000-1500 мг у пациентов с болезнью Альцгеймера с поздним началом приступов. В 72% случаев отмечалась ремиссия в течение одного года, 16% больных прекратили прием леветирацетама из-за непереносимости препарата, 8% не ответили на проводимую терапию, 4% преждевременно выбыли из исследования (Belcastro et al., 2007).

Электрический эпилептический статус медленного сна

Леветирацетам может быть эффективен в лечении эпилепсии с электрическим эпилептическим статусом медленного сна (Chen et al., 2014; Sanchez Fernandez et al., 2014). Chen et al. (2014) провели многоцентровое ретроспективное открытое исследование при участии 73 детей (средний возраст – 8 лет), у которых был выявлен электрический эпилептический статус медленного сна. Критериями эффективности являлись уменьшение частоты приступов или достижение ремиссии и купирование эпилептиформной активности на ЭЭГ. После лечения леветирацетамом (средняя длительность приема – 19 месяцев, диапазон – 6-24 месяца) у 33 (63,5%) из 52 пациентов с эпилептическими приступами наблюдались ремиссия или статистически значимое снижение частоты приступов. У 41 (56,2%) из 73 больных отмечено исчезновение электрического эпилептического статуса сна на ЭЭГ. Эффективность леветирацетама в отношении патологических изменений на ЭЭГ имела место как в группе монотерапии (61,9%), так и при комбинированном лечении (53,9%). Клинический (67,7%) и электроэнцефалографический (64,3%) ответ на терапию был выше в группе идиопатического варианта электрического статуса, чем симптоматического (57,1 и 45,2% соответственно). Ни один из пациентов не выбыл из исследования в связи с плохой переносимостью или побочными эффектами препарата.

Тем не менее, данные об эффективности леветирацетама при данной патологии противоречивы, поскольку существуют единичные исследования об аггравации электрического эпилептического статуса медленного сна при введении леветирацетама (Atefy, Tettenborn, 2005; Caraballo et al., 2010).

Эффективность леветирацетама при эпилептическом статусе

Леветирацетам с успехом применяется в лечении эпилептического статуса, особенно в случаях резистентности к бензодиазепиновым препаратам или при аллергических реакциях на фенитоин. Благоприятный фармакокинетический профиль, отсутствие угнетающего эффекта на центральную нервную систему, низкая частота лекарственных взаимодействий, а также уникальный механизм действия – свойства препарата, определяющие его преимущество в лечении эпилептического статуса (Deshpande, Delorenzo, 2014).

Эффективность длительного лечения леветирацетамом

В ретроспективное многоцентровое обсервационное исследование Peake (2007) было включено 200 детей в возрасте от 3 месяцев до 19 лет с различными резистентными формами эпилепсии. Доза леветирацетама варьировала от 8 до 100 мг/кг/сут (средняя доза – 39 мг/кг/сут). Положительный эффект был достигнут в 60% случаев. Процент удержания на терапии через один год составил 49% (с учетом того, что исследование включало только детей с тяжелыми резистентными формами эпилепсии, данный показатель очень высок).

Целью исследования Kuba et al. (2010) являлась оценка эффективности и переносимости длительной терапии леветирацетамом в клинической практике. Был проведен ретроспективный анализ результатов лечения 218 пациентов, преимущественно взрослых, в большинстве случаев страдающих фокальными формами эпилепсии. Больные получали леветирацетам как дополнительное средство или в монотерапии в течение длительного времени (более 36 месяцев). Исследователи оценивали показатель приверженности терапии, причины отмены леветирацетама и частоту достижения ремиссии. Показатель удержания на терапии на 6, 12, 24 и 36-м месяце после начала лечения леветирацетамом составил 91,7, 75,2, 60,1 и 53,7% соответственно. Леветирацетам был отменен у 67 (30,7%) пациентов: в 53 случаях (79,1%) из-за недостаточной эффективности, в 14 (20,9%) – нежелательных реакций. В целом у 24 из 218 пациентов (11%) была достигнута ремиссия продолжительностью 36 месяцев.

Исследование Литовченко и Гасюк (2012) проводилось для оценки эффективности и долгосрочной переносимости леветирацетама (Левититам, «Фарма Старт», Украина) в стартовой монотерапии у больных молодого возраста с парциальной эпилепсией. Кроме того, изучали эффективность препарата при переводе с других АЭП при их неэффективности или плохой переносимости. Было обследовано 68 пациентов в возрасте от 16 до 27 лет (средний возраст – 22 года), среди которых 36 мужчин и 32 женщины, с верифицированным диагнозом симптоматической парциальной эпилепсии. Из общего числа больных 32 получали леветирацетам в качестве стартовой монотерапии и 36 были переведены на монотерапию леветирацетамом с других АЭП вследствие недостаточной эффективности или плохой переносимости. В 31% случаев наблюдались простые и сложные парциальные приступы, в 26% – парциальные приступы с вторичной генерализацией, в 43% – сочетание парциальных и вторично генерализованных приступов. Пациенты получали препарат в терапевтических дозировках от 1000 до 2500 мг/сут (в среднем – 1480 мг/сут). Наблюдение проводилось 9-12 месяцев (в среднем – $10 \pm 0,5$ месяцев). У 32 пациентов с диагнозом парциальной эпилепсии леветирацетам при монотерапии назначали в суточной дозировке 1000 мг в два приема, при недостаточной эффективности повышая до 2500 мг/сут. Частоту приступов оценивали через 6, 9 и 12 месяцев. Кроме того, была проведена оценка эффективности препарата при переходе на монотерапию леветирацетамом с других АЭП. Для получения сопоставимых данных обследовано 36 больных с длительностью заболевания 2-7 лет, ранее получавших один или два АЭП в монотерапии. Через 12 месяцев после начала исследования у 56% пациентов наблюдалось снижение частоты приступов на $\geq 75\%$. Необходимо отметить, что эффективность препарата обычно была выше у больных, ранее получавших терапию одним АЭП, а также зависела от длительности предшествовавшего лечения. Клиническая эффективность препарата была подтверждена данными электроэнцефалографии. У больных обеих групп ($n = 68$)

в межприступный период на фоне приема леветирацетама наблюдалось уменьшение эпилептиформной активности в 72% случаев. Серьезные побочные эффекты, требующие отмены препарата, не зарегистрированы.

При обследовании больных с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) через 6, 9 и 12 месяцев после начала лечения ни в одном случае ухудшения показателей не отмечено. У 3 пациентов при переводе с бензобарбитала (бензонала) и у 7 – с карбамазепина выявлена тенденция к улучшению показателей краткосрочной памяти через 9 месяцев терапии леветирацетамом.

Только у 5 больных были отмечены нежелательные явления: у одного – проявления диспепсии, у 2 – умеренная головная боль, у одного – бессонница, у одного – сонливость. Эти нарушения были выражены незначительно, практически не влияли на повседневную активность и в течение нескольких дней купировались с помощью сопутствующей терапии. Не было отмечено значимых изменений лабораторных показателей (клинический и биохимический анализ крови, клинический анализ мочи, УЗИ внутренних органов).

Таким образом, авторы сделали вывод об эффективности и хорошей переносимости длительной терапии леветирацетамом, а также отсутствии негативного влияния препарата на когнитивные функции.

Безопасность и переносимость леветирацетама

В ходе клинических исследований побочные эффекты, связанные с леветирацетамом, как правило, были легко или умеренно выраженными. Применение препарата не вызывало когнитивных нарушений и повышения веса, однако было ассоциировано с возникновением поведенческих расстройств у некоторых пациентов (Lyseng-Williamson, 2011).

Хорошая переносимость леветирацетама в клинической практике отмечается многими авторами (Воронкова и соавт., 2008; Мухин и соавт., 2007; Bergey, 2004; Ben-Menachem, 2003; Harden, 2003; Abou-Khalil et al., 2003; Opp et al., 2005; Kuba, Novotna, 2006). Результаты многих исследований подтверждают, что по переносимости леветирацетам имеет преимущества перед старыми и новыми АЭП. Наиболее распространенными побочными эффектами, связанными с леветирацетамом, являются сонливость, раздражительность, тошнота и рвота, головокружение, головная боль, тремор, гиперкинезы, эмоциональная лабильность, бессонница, тревога, потеря аппетита и двоение в глазах. Нежелательные реакции обычно выражены незначительно и не требуют отмены препарата (Воронкова и соавт., 2010). Для леветирацетама характерен низкий уровень системной токсичности. Кроме того, авторы подчеркивают отсутствие системных реакций идиосинкразии, токсического действия на печень, гематотоксического эффекта и эндокринных нарушений (Ben-Menachem, 2003).

По данным Eleni (2014), применение леветирацетама связано с низким риском развития реакций идиосинкразии, в отличие от карбамазепина, ламотриджина и фенитоина, непереносимость которых встречается наиболее часто (кожная сыпь возникает у 10-20% больных) (Мухин и соавт., 1997; Glauser, 2000).

Более того, леветирацетам практически не обладает гематотоксическим действием. В литературе встречается лишь единичное описание лейкопении в детском возрасте (Dinopoulos et al., 2014). Воздействия на другие гематологические параметры не выявлено.

Согласно результатам описания острого панкреатита и повышения уровня трансаминаз у взрослой пациентки, представленного Azar и Aune (2013), леветирацетам не влияет на функцию печени и поджелудочной железы.

В дополнение, леветирацетам не оказывает эффект на рост волос и не вызывает косметических побочных явлений. В современной литературе найдено лишь одно сообщение о редких случаях выпадения волос, связанных с введением препарата. Zou et al. (2014) описали пять случаев обратимой алопеции, возникшей спустя 2 месяца после введения леветирацетама. Ни в одном случае алопеция не стала причиной отмены препарата, однако у одного пациента этот побочный

эффект привел к принятию решения о снижении дозы. Алопеция – крайне редкий побочный эффект леветирацетама – носит обратимый характер (при снижении дозы или отмене препарата).

Леветирацетам также не вызывает обменных и метаболических нарушений. Описан единственный случай развития симптоматической гипокальциемии и гипомагнемии у 23-летней пациентки с эпилепсией через месяц после замены вальпроата на леветирацетам (Aksoy et al., 2014).

По мнению Panayotopoulos (2007), основными нежелательными эффектами леветирацетама являются раздражительность, поведенческие нарушения, астения и головокружение. Принципиально важно, что леветирацетам не ассоциируется с побочными реакциями, которые бы угрожали жизни пациентов.

Прием леветирацетама (наряду с ламотриджином) не влияет на гормональный статус, поэтому масса тела остается стабильной, что повышает комплаентность больных к этим препаратам (особенно у женщин в препубертатный и пубертатный период), и позволяет избежать многих осложнений, связанных с развитием ожирения: гормональных изменений, нарушения менструального цикла и повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (Жидкова и соавт., 2012; Мухин и соавт., 2007; Stanaway et al., 1985; Devinsky et al., 2000; Panayotopoulos, 2007). Согласно мнению многих авторов, изменение веса при длительной терапии часто ассоциируется со снижением качества жизни больных и может привести к нарушению комплаентности терапии и даже к самопроизвольной отмене препарата. Поэтому выбор лекарственного средства, не влияющего на массу тела (например, ламотрижина и леветирацетама), имеет несомненное преимущество для пациентов (Biton, 2006; Devinsky et al., 2000; Stanaway et al., 1985; Pack, 2005).

По мнению Ben-Menachem (2007), малоподвижный образ жизни и погрешности в питании у пациентов с эпилепсией являются факторами риска в повышении веса на фоне терапии. Вместе с тем по наблюдениям автора существуют АЭП, не воздействующие на массу тела, а именно ламотрижин, леветирацетам и фенитоин. Однако в последнее годы появились данные о том, что леветирацетам также может влиять на увеличение или уменьшение массы тела (Pickrell et al., 2013; Gelisse et al., 2008). Тем не менее, эти единичные исследования не позволяют опровергать полученные ранее выводы о том, что леветирацетам не оказывает значительного эффекта на вес.

Помимо прочего, авторы отмечают, что леветирацетам (наряду с ламотриджином и габапентином) не имеет выраженного влияния на качество сна пациентов, как старые АЭП, и даже приводит к нормализации сна у больных эпилепсией (Legros, Bazil, 2003; Bazil, 2003; Placidi, 2000; Foldvary, 2001; Cicolin et al., 2006; Bell et al., 2002).

Влияние леветирацетама на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение

Многие исследователи отмечают положительное действие леветирацетама на когнитивные функции (Мухин и соавт., 2005; Bergey, 2004; Ben-Menachem, 2003; Opp et al., 2005; Neuwirth et al., 2006; Gomer et al., 2007). В испытаниях Neuwirth et al. (2006) леветирацетам положительно влиял на высшую психическую сферу у 30% пациентов. Однако было описано изменение когнитивных функций в виде нарушения памяти и внимания, а также легкое замедление мышления (Biton, 2002).

На фоне приема леветирацетама нарушения поведения встречаются с частотой 10-51% и включают тревогу, эмоциональную лабильность, невротические реакции, апатию и депрессию (Beran et al., 2005; Tsai et al., 2006; Opp et al., 2005; Kuba et al., 2006; Kayani, Sirsi, 2012). Также леветирацетам может вызывать или усиливать возбудимость, раздражительность, агрессивность и колебания настроения (Mula et al., 2004; Cook, Shorvon, 2013). Основные побочные реакции, приводящие к отмене леветирацетама, – нарушение поведения и враждебность. Крайне редко встречаются психотические проявления, в том числе феномен «насиленной нормализации», или синдром Ландольта, который является разновидностью интериктального эпилептического психоза и может рассматриваться как осложнение терапии (Kossoff et al., 2001; Chouinard et al., 2006; Kayani, Sirsi, 2012; Park et al., 2014; Kikuchi et al., 2013; Anzellotti et al., 2014). По мнению многих исследователей, частота поведенческих побочных эффектов при приеме леветирацетама

выше у детей, чем у взрослых, а также выше у детей с предшествующими поведенческими или когнитивными нарушениями (Kossoff et al., 2001; Gustafson et al., 2002; Kayani, Sirsi, 2012). Однако согласно собственному клиническому опыту, нарушения поведения при приеме леветирацетама встречаются чаще у подростков и взрослых, чем у пациентов детского возраста (Мухин и соавт., 2007).

Schiemann-Delgado et al. (2011) провели многоцентровое несравнительное исследование длительной (48 недель) терапии леветирацетамом для оценки когнитивных функций и поведения у 103 детей в возрасте 4-16 лет с фокальными приступами. Авторы отметили хорошую переносимость лечения. Из побочных эффектов наиболее часто встречались головная боль (24,3%), агрессия (7,8%) и раздражительность (7,8%), однако лишь у 4,9% пациентов препарат был отменен в связи с нежелательными явлениями.

В исследовании Gustafson et al. (2002) при участии 155 детей, получавших леветирацетам, была выявлена закономерность развития поведенческих расстройств в зависимости от предшествующих. Так, из 63 пациентов с предшествующими поведенческими нарушениями в 18 случаях отмечено их усугубление, в 25 изменения отсутствовали и в 20 выявлено улучшение. Из 52 детей без предшествующих расстройств поведения у 42 изменения отсутствовали, у 5 наблюдалось улучшение и еще у 5 таковые появились после начала лечения. В 30% случаев у детей с расстройством поведения, связанным с терапией леветирацетамом, поведенческие нарушения имели место и при приеме других АЭП.

В литературе встречаются единичные данные о том, что введение пиридоксина в средней дозе 7 мг/кг/сут уменьшает выраженность поведенческих нарушений, возникших в связи с лечением леветирацетамом, однако механизм остается неизвестным (Miller et al., 2002).

Целью исследования Levisohn et al. (2009) являлось изучение потенциального влияния леветирацетама на когнитивные функции в дополнительной терапии у детей с фокальными плохо контролируруемыми приступами. В рандомизированное двойное слепое контролируемое плацебо исследование было включено 99 детей в возрасте 4-16 лет (тест IQ \geq 65), у которых зарегистрировали не менее одного фокального приступа в течение 4 недель, предшествовавших скрининговому периоду обследования, несмотря на лечение одним или двумя АЭП. Детей рандомизировали в соотношении 2 : 1 для приема леветирацетама в дозе 20-60 мг/кг/сут или плацебо на протяжении 12 недель. Анализ результатов проводился в двух популяциях пациентов: в ИТТ-анализ вошло 98 человек (64 получавших леветирацетам и 34 – плацебо), а в анализ данных больных, завершивших исследование в соответствии с протоколом (PP-анализ), – 73 (46 – леветирацетам и 27 – плацебо). Оценка когнитивных функций проводилась с помощью батареи тестов для оценки памяти и внимания по международной шкале действия Лейтер (LIPS). Изменение показателя памяти по LIPS (в сравнении с исходным уровнем) рассматривалось в качестве первичной конечной точки. При проведении PP-анализа методом наименьших квадратов (стандартная ошибка) были получены значения: 5,36 (1,78) для леветирацетама и 5,17 (2,33) для плацебо; что касается различий, двусторонний 90% ДИ составил 0,19 (-4,69, 5,08). Выявлено, что леветирацетам не уступал плацебо по изучаемым показателям, поскольку нижняя граница при 90% ДИ превышала установленное пограничное значение (-9,0). Это доказывает, что плацебо не имеет преимуществ перед леветирацетамом по отсутствию негативного влияния на когнитивные функции пациентов. Кроме того, не обнаружены статистически значимые различия между группами леветирацетама и плацебо по результатам обширного теста для оценки памяти и обучения (WRAML) и показателю по LIPS для оценки исследователем. Средняя редукция частоты фокальных приступов по сравнению с исходным уровнем составила 91,5% для леветирацетама и 26,5% для плацебо. Доля пациентов, у которых отмечалось снижение частоты приступов \geq 50% на фоне лечения, составила 62,5 и 41,2% для леветирацетама и плацебо соответственно; ремиссия приступов была достигнута в 46,9% случаев при приеме леветирацетама и в 8,8% – плацебо (ИТТ-анализ). Побочные реакции зарегистрированы у 89,1% пациентов, получавших леветирацетам, и у 85,3% – плацебо. Нежелательные эффекты, встречавшиеся с частотой \geq 10%

в группе леветирацетама, которые чаще имели место при приеме леветирацетама по сравнению с плацебо, включали головную боль, назофарингит, усталость, рвоту, сонливость и агрессию.

Таким образом, у детей с фокальными плохо контролируруемыми приступами влияние леветирацетама или плацебо в дополнительной терапии на познавательные функции не отличалось. Леветирацетам не оказывал негативного воздействия на когнитивное функционирование детей с эпилепсией. В целом результаты исследования продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость леветирацетама.

В современной литературе существует двоякое мнение в отношении позитивного или негативного влияния леветирацетама у лиц, страдающих синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) и эпилепсией. Имеются отдельные сообщения о положительном эффекте леветирацетама при сочетании эпилепсии и СДВГ. Кроме того, описана эффективность препарата у пациента с хроническими тикоидными гиперкинезами, роландической эпилепсией и СДВГ (Fernandez-Mayoralas et al., 2009). Сообщается также об уменьшении гиперактивности, импульсивности, лабильности настроения и агрессивности у детей с аутистическими расстройствами при применении леветирацетама (Rugino, Samsock, 2002). С другой стороны, в отечественной литературе описан случай развития СДВГ при введении леветирацетама (Воронкова и соавт., 2011). В зарубежных изданиях при приеме препарата упоминаются случаи усиления возбудимости, раздражительности, колебаний настроения и периодической агрессивности (Beran et al., 2005; Tsai et al., 2006; Opp et al., 2005; Kuba et al., 2006; Schiemann-Delgado et al., 2011; Cook, Shorvon, 2013). Важно иметь в виду, что нарастание раздражительности и возбудимости может усиливать проявления СДВГ у больных эпилепсией (Воронкова и соавт., 2011).

Kanemura et al. (2014) изучали связь между поведенческими нарушениями, локализацией пароксизмальных аномалий на ЭЭГ и применением леветирацетама у 12 детей с первазивными расстройствами развития (качественное отклонение в социальном взаимодействии и общении, которое сопровождается ограниченностью интересов и деятельной активности, стереотипностью и монотонной повторяемостью действий и поведения) и эпилепсией. В 8 случаях на ЭЭГ регистрировалась фокальная эпилептиформная активность (спайки) в лобных отведениях, в 3 – «роландические комплексы» и в одном – генерализованная эпилептиформная активность. У 8 из 12 (66,7%) пациентов получен четкий терапевтический ответ в отношении редукции частоты приступов и эпилептиформных нарушений на ЭЭГ ($\geq 50\%$ редукция как частоты приступов, так и выраженности эпилептиформных аномалий). У 6 из 8 (75%) этих больных отмечено улучшение поведенческих нарушений ($\geq 50\%$ редукция панического и/или агрессивного поведения), а эпилептиформная активность на ЭЭГ выявлялась в лобной области. Таким образом, у детей с эпилептиформной активностью в лобной области была получена статистически значимая корреляция между редукцией эпилептиформной активности на ЭЭГ, уменьшением частоты эпилептических приступов и улучшением поведения на фоне лечения леветирацетамом ($p < 0,05$).

В фундаментальной работе Mula и Sander (2007) все АЭП разделены по риску развития депрессии. Наибольшая вероятность развития симптомов депрессии зарегистрирована на фоне терапии барбитуратами, вигабатрином и топираматом, достигая 10%, однако она еще более высока у пациентов из группы риска развития данных нарушений. На фоне приема зонисамида депрессия наблюдалась примерно у 7% пациентов с эпилепсией. Тиагабин, леветирацетам и фелбамат занимают промежуточное положение, распространенность депрессии при их применении – примерно $\leq 4\%$. Фенитоин, этосуксимид, карбамазепин, окскарбазепин, габапентин, вальпроат натрия, прегабалин и ламотриджин ассоциируются с низким риском развития депрессии ($< 1\%$). Таким образом, по данным авторов, леветирацетам относится к АЭП с промежуточным риском развития депрессии (около 4%). Vande Griend et al. (2009) описали два случая развития депрессии при введении леветирацетама у пожилых пациентов с эпилепсией. В литературе встречаются единичные случаи появления суицидальных мыслей, связанных с терапией леветирацетамом (Mula, Sander, 2007; Cramer et al., 2003; Givon et al., 2011).

Безопасность леветирацетама во время беременности

Согласно экспериментальным исследованиям на животных и данным регистров беременности, прием леветирацетама достаточно безопасен во время беременности и имеет низкий тератогенный риск.

Леветирацетам обладает благоприятным профилем применения у женщин:

- сочетается со всеми видами контрацепции;
- не имеет косметических побочных эффектов;
- не вызывает остеопороз;
- не снижает фертильность;
- не вызывает нейроэндокринных нарушений, в том числе аменореи;
- имеет минимальный тератогенный риск – 2,7-3,1% (Shorvon, 2010).

Несмотря на то, что препарат проникает в грудное молоко, большинство авторов рекомендуют не прерывать грудного вскармливания (Tomson et al., 2007; Johannessen, 2005; Westin et al., 2008).

Исследования на животных показали отсутствие негативного влияния леветирацетама во время беременности. Kim et al. (2007) изучали проапоптозное действие АЭП (фениитоина, вальпроата и фенобарбитала в сравнении с леветирацетамом) в незрелом мозге животных, а также эффекты индуцированных (электрошоком) судорожных приступов. Каждый из этих препаратов вызывал выраженную клеточную гибель нейронов в специфических регионах мозга, тогда как леветирацетам даже в высоких дозах (до 1,500 мг/кг) не оказывал подобного эффекта. Программируемая клеточная гибель, индуцированная вальпроатами, не изменялась после предварительного электросудорожного воздействия. Исследование показало, что некоторые АЭП смещают программируемую клеточную гибель и провоцируют избыточную гибель нейронов. Авторы идентифицировали, по крайней мере, один АЭП – леветирацетам, который был лишен проапоптозного эффекта в головном мозге новорожденных животных даже в высоких дозах (Kim et al., 2007).

Целью другого исследования, проведенного Kim et al. (2007), было изучение потенциальной нейротоксичности трех АЭП (карбамазепина, топирамата и леветирацетама) при их воздействии на развивающийся мозг крыс в монотерапии или в комбинациях. Выраженность клеточной гибели, индуцированной АЭП, оценивалась в нескольких участках головного мозга детенышей крыс (на 8-й день жизни) при помощи метода определения апоптоза в гистологических срезах (TUNEL-метод) через 24 часа после введения медикамента. Карбамазепин в монотерапии не усиливал нейродегенерацию в дозах до 50 мг/кг, однако значительно усиливал клеточную гибель в дозе 100 мг/кг. В комбинации с фениитоин-карбамазепин по 50 мг/кг (но не 25 мг/кг) существенно повышал фениитоин-индуцированную клеточную гибель. Хотя топирамат (20-80 мг/кг) в монотерапии не усиливал нейродегенерацию, во всех дозах он вызывал эксацербацию фениитоин-индуцированной нейродегенерации.

Леветирацетам в дозе 250-1000 мг/кг в монотерапии не индуцировал клеточную гибель и эксацербацию фениитоин-индуцированной нейродегенерации. Из всех изучаемых комбинаций препаратов только леветирацетам (250 мг/кг) в сочетании с карбамазепином (50 мг/кг) не усиливал нейродегенерацию. Эти данные подтверждают важность оценки безопасности дозирования и различных комбинаций АЭП, вводимых в раннем возрасте в период активного развития, и подчеркивают неправомерность экстраполяции (суммации) эффектов отдельных АЭП. Хотя карбамазепин и топирамат в монотерапии не индуцировали гибель нейронов, оба препарата при комбинированном лечении способствовали эксацербации фениитоин-индуцированной клеточной гибели. Напротив, в связи с тем, что сопутствующий прием леветирацетама и карбамазепина не приводил к усилению клеточной гибели в развивающемся мозге, представляется возможным избежать проявлений проапоптозного эффекта даже при монотерапии путем правильного подбора комбинаций АЭП. Следует отметить, что эти препараты, в монотерапии или в комбинации, могут рассматриваться как перспективные АЭП для лечения женщин во время беременности, а также для терапии эпилепсии у недоношенных и новорожденных (Kim et al., 2007).

Так, в исследовании Hunt et al. (2009) получены данные по исходам беременностей у 263 женщин, которые получали леветирацетам в монои политерапии во время беременности по поводу эпилепсии с фокальными приступами с/без вторичной генерализации, а также по поводу миоклонуса и генерализованных судорожных приступов в рамках идиопатической генерализованной эпилепсии. Основным критерием исхода беременности была оценка вероятности возникновения выраженных врожденных аномалий развития. В итоге родилось 249 живых новорожденных. У 5 из них отмечались тяжелые врожденные аномалии развития (их матери принимали леветирацетам в политерапии). У всех 95 женщин, применявших леветирацетам в монотерапии, дети родились без грубых врожденных аномалий развития. В целом полученные данные достаточно обнадеживающие, несмотря на относительно небольшую выборку исследования.

Необходимо подчеркнуть, что во время беременности возможно снижение концентрации леветирацетама в сыворотке крови (Harden et al., 2009). По результатам исследований, проблему может представлять повышение клиренса леветирацетама во время беременности, что в некоторых случаях требует коррекции дозы.

В ходе исследования Hoeritzauer et al. (2012) 39 женщин с частыми эпилептическими приступами получали монотерапию леветирацетамом во время беременности. Согласно полученным данным, улучшение течения эпилепсии во время беременности (ремиссия приступов или значительное их урежение) было зарегистрировано в 17,9% случаев, без изменений – в 51,3%, ухудшение – в 30,8%. Авторы подтвердили предположение о том, что метаболизм леветирацетама может увеличиваться во время беременности с падением концентрации, и дозу препарата следует повышать при учащении приступов, что и было выполнено у 48,7% пациентов.

В исследовании Mawhinney et al. (2013) обобщаются данные об исходе беременностей, вошедшие в регистр эпилепсии и беременности в период с октября 2000 по август 2011 гг. Анализ включал 671 беременность, из них 304 женщины получали леветирацетам в монотерапии и 367 – в комбинации с другими АЭП. В результате зарегистрировано только 2 случая врожденных пороков развития в группе монотерапии (0,70%; 95% ДИ 0,19-2,51%) и 19 – в группе политерапии (5,56%; 95% ДИ 3,54-8,56%). Частота пороков развития в группе политерапии зависела от совместно принимаемых препаратов и была наименьшей при комбинации с ламотриджином (1,77%; 95% ДИ 0,49-6,22%) по сравнению с вальпроатом (6,90%; 95% ДИ 1,91-21,96%) и карбамазепином (9,38%; 95% ДИ 4,37-18,98%).

Chaudhry et al. (2014) опубликовали систематический обзор доступных данных литературы о безопасности применения леветирацетама во время беременности. В обзоре представлено 8 испытаний, отвечавших критериям включения, пять регистров беременностей и одно популяционное когортное исследование. В целом из 1213 беременных женщин, включенных в анализ, было диагностировано 27 случаев врожденных пороков развития на монотерапии леветирацетамом. Таким образом, общая частота врожденных пороков развития составила 2,2% (95% ДИ 1,53-3,22). Напротив, политерапия с включением леветирацетама была ассоциирована с более высокой частотой врожденных мальформаций – 6,3% (34/541; 95% ДИ 4,53-8,65; $p < 0,001$). В двух дополнительных исследованиях изучалось влияние леветирацетама во время беременности на развитие детей. Согласно полученным данным, показатели были значительно лучше, чем при воздействии вальпроевой кислоты во время беременности, и соответствовали таковым в контрольной группе (дети, матери которых не принимали АЭП во время беременности).

Таким образом, проведенный анализ показал, что в целом риск врожденной патологии плода в результате влияния леветирацетама в первом триместре беременности не отличается от популяционного риска 1-3%, и препарат не оказывает негативный эффект на развитие ребенка (Жидкова и соавт., 2012).

Что касается применения АЭП при грудном вскармливании, леветирацетам, а также этосуксимид, вигабатрин, габапентин и прегабалин практически не связываются с белками плазмы крови, поэтому могут поступать в грудное молоко в больших количествах. Помимо этого,

их концентрация в грудном молоке может быть эквивалентна таковой в плазме крови матери. Однако плазменный уровень АЭП у новорожденных на грудном вскармливании во всех случаях ниже ожидаемого в связи с высокими показателями элиминации (Tomson et al., 2007; Johannessen, 2005; Westin et al., 2008). Таким образом, большинство авторов считают, что нет необходимости прерывать грудное вскармливание при приеме матерью леветирацетама.

Безопасность и переносимость леветирацетама у пожилых пациентов

Сравнительная эффективность и переносимость АЭП у лиц пожилого возраста, страдающих фокальной эпилепсией, рассматривалась в испытании Werhahn et al. (2012). В исследовании принимали участие пациенты ≥ 60 лет с впервые выявленной фокальной эпилепсией с назначением монотерапии. Применялись следующие АЭП: карбамазепин CR (200-1200 мг/сут), леветирацетам (500-3000 мг/сут) и ламотриджин (50-300 мг/сут). Титрование дозы проводили в течение 6 недель. Результаты исследования показали, что карбамазепин CR уступает по эффективности леветирацетаму и ламотриджину, причем леветирацетам переносится лучше остальных препаратов. Авторы сделали вывод о том, что леветирацетам по критериям эффективности/переносимости может быть рекомендован в качестве стартовой монотерапии фокальной эпилепсии у пожилых больных. В таблице 4 подробно представлена переносимость АЭП у пациентов пожилого возраста с впервые выявленной фокальной эпилепсией.

Belcastro et al. (2007) опубликовали результаты применения леветирацетама в монотерапии у пожилых пациентов с болезнью Альцгеймера и эпилепсией. Авторы отметили высокий показатель ремиссии приступов (72% больных) и хорошую переносимость лечения.

Еще один анализ переносимости АЭП у пациентов пожилого возраста провел Groselj (2005). Наименьший процент отмены АЭП в связи с плохой переносимостью зарегистрирован при приеме топирамата, далее следуют ламотриджин и леветирацетам; менее благоприятные показатели выявлены для окскарбазепина и, особенно, карбамазепина.

Агgravация эпилепсии

К настоящему времени получен целый ряд сообщений зарубежных и отечественных авторов о возможности агgravации эпилептических припадков при приеме леветирацетама (Somerville et al., 2002; Nakken et al., 2003; Gayatri et al., 2006; Giroux et al., 2009; Caraballo et al., 2010; Холин и соавт., 2014). Кроме того, в качестве проявления агgravации описано развитие бессудорожного эпилептического статуса (Atefy, Tettenborn, 2005; Isoda et al., 2012), а также негативного эпилептического миоклонуса, постоянной спайк-волновой активности во время медленного сна (Caraballo et al., 2010) и абсансов при различных формах эпилепсии у детей (Auvin et al., 2011). В целом следует отметить, что агgravация чаще встречается у детей. Однако к настоящему времени получены лишь отдельные сообщения с небольшим числом наблюдений, что не позволяет утверждать о наличии повышенного риска агgravации приступов определенного типа. По данным обзора Somerville (2002), в клинических исследованиях леветирацетама агgravация фокальных приступов при применении препарата встречалась не чаще, чем при приеме плацебо. Автор предполагает, что агgravация может быть связана со спонтанным ухудшением в течение заболевания, а не с использованием АЭП.

Холин и соавт. (2014) подробно проанализировали 28 клинических случаев агgravации приступов на фоне введения в терапию леветирацетама у 183 детей, больных эпилепсией. Частота агgravации составила 15,3% ($n = 28$), включая возникновение эпилептического статуса в 3,3% случаев ($n = 6$). Согласно полученным данным, леветирацетам способен агgravировать следующие типы эпилептических приступов: тонические эпилептические спазмы и миоклонические приступы, атипичные абсансы с присоединением негативного эпилептического миоклонуса *de novo*, реже – фокальные приступы и генерализованные тонико-клонические приступы. В отдельных случаях (3,3%) отмечалось возникновение эпилептического статуса атипичных абсансов, миоклонических, тонических, гемиконвульсивных и генерализованных тонико-клонических

Таблица 4. Процент пожилых пациентов, прекративших прием АЭП в связи с плохой переносимостью

АЭП	% пациентов	Источник
Топирамат	14	Grosecj et al. (2005)
Ламотриджин	18-20	Nieto-Barrera et al. (2001), Brodie et al. (1999)
Леветирацетам	19	Ferendelli et al. (2003)
Окскарбазепин	27	Kutluay et al. (2003)
Карбамазепин	42-52	Nieto-Barrera et al. (2001), Brodie et al. (1999)

приступов. С особой осторожностью авторы рекомендуют назначать леветирацетам у детей раннего возраста с тяжелыми резистентными, злокачественными формами эпилепсии, как, например, синдром Марканда–Блюме–Отахара. В качестве профилактики аггравации целесообразно постепенно титровать дозу препарата, а также избегать совместного назначения с другими АЭП, потенциально вызывающими аггравацию эпилептических приступов (карбамазепин, ламотриджин) (Холин и соавт., 2014).

Леветирацетам в растворе для приема внутрь

Леветирацетам в растворе представляет собой новую удобную для применения лекарственную форму. В 1 мл раствора содержится 100 мг препарата. Средние дозировки составляют 30-80 мг/кг/сут. Рекомендован прием три раза в день. Леветирацетам в растворе для перорального применения имеет несомненные преимущества у детей раннего возраста, а также у пациентов с ДЦП и тяжелой умственной отсталостью. Раствор леветирацетама не содержит алкоголя и сахара. Все формы препарата для использования перорально биоэквивалентны и взаимозаменяемы. У детей с весом менее 20 кг Wheless (2007) рекомендует начинать терапию леветирацетамом с раствора, чтобы титровать препарат с требуемых безопасных низких доз. Раствор можно принимать как с пищей, так и вне ее приема.

В проведенных исследованиях была показана биоэквивалентность раствора и таблетированной формы леветирацетама. В одноцентровом рандомизированном открытом перекрестном испытании фазы I Soupez et al. (2003) каждый из 24 здоровых добровольцев получал однократно 750 мг леветирацетама в растворе или таблетках в зависимости от группы рандомизации (7,5 мл 10% раствора или 750 мг в таблетках) в 1-й день исследования и аналогичную дозу в другой форме препарата на 8-й день наблюдения. Через 36 часов после каждого введения препарата проводилась серия заборов крови для оценки фармакокинетических параметров. В итоге, полученные результаты показали полную биоэквивалентность двух форм леветирацетама по основным фармакокинетическим параметрам; различия таких показателей, как площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) и максимальная концентрация в плазме (C_{max}) не выходили за пределы 80-125%, что указывает на биоэквивалентность. Кроме того, была отмечена одинаково хорошая переносимость обеих лекарственных форм препарата.

Помимо прочего, изучались фармакокинетические особенности леветирацетама в растворе и различия фармакокинетики препарата, связанные с возрастом. Glauser et al. (2007) оценивали фармакокинетические параметры леветирацетама и его основного метаболита у 12 пациентов младенческого и детского возраста (от 2,3 до 46,2 месяца) в течение 24 часов после однократного приема раствора леветирацетама для перорального введения в дозе 20 мг/кг. Леветирацетам быстро всасывался и достигал C_{max} через 1,4 часа \pm 0,9 часа после введения. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) составил 5,3 \pm 1,3 часа, клиренс – 1,46 \pm 0,42 мл/мин/кг соответственно. Значимых различий фармакокинетики в зависимости от пола пациентов не выявлено. Нежелательные явления зарегистрировали у 3 пациентов, однако они не ассоциировались

с приемом леветирацетама. Авторы сделали вывод о том, что $T_{1/2}$ леветирацетама короче, а клиренс выше у младенцев и детей, чем у взрослых (в соответствии с ранее опубликованными данными). Следует обратить внимание на то, что при определении терапевтической дозы необходимо учитывать особенности клиренса, связанные с возрастом пациента. Таким образом, результаты исследования показали, что в этой возрастной группе доза леветирацетама должна быть выше, чем у взрослых. Помимо этого, была доказана хорошая переносимость леветирацетама в растворе у младенцев.

В целом результаты испытаний продемонстрировали благоприятные органолептические свойства, легкость и удобство применения раствора леветирацетама для перорального введения, хорошую переносимость и высокую приемлемость терапии.

В перекрестном обсервационном исследовании Matias-Guiu et al. (2010) изучали эффективность использования раствора леветирацетама в клинической практике. Пациенты в возрасте 16 лет и старше, получавшие леветирацетам в растворе не менее 28 дней, заполняли опросники для оценки удобства применения данной лекарственной формы препарата и переносимости (побочные эффекты). В исследовании приняли участие 389 пациентов, из которых 92,8% (361/389) оценили удобство использования препарата и удовлетворенность терапией, а также переносимость препарата. Было показано, что 65,3% (236/361) больных отметили приемлемость и удобство применения раствора леветирацетама; 41,5% (150/361) оценили органолептические свойства препарата как «приятные» или «очень приятные»; 54,3% (196/361) подчеркнули, что послевкусие после приема леветирацетама не вызывало неприятных ощущений; 75,3% отметили, что препарат «простой в применении» или «очень простой в применении»; 61,8% оценили препарат как «удобный в применении» или «очень удобный в применении». Кроме того, отмечена положительная взаимосвязь между оценкой приемлемости препарата, благоприятными органолептическими характеристиками, легкостью и удобством в использовании, а также оценкой пациентом комплаентности терапии ($p < 0,0001$ для каждого из параметров). Из 176/353 пациентов, которые ранее принимали другой АЭП и отметили преимущества леветирацетама, 72,2% (127/176) отдавали предпочтение раствору леветирацетама. Побочные эффекты зарегистрированы у 39/389 (10%) больных. Таким образом, взрослые пациенты с парциальными приступами отметили высокую приемлемость и хорошую переносимость леветирацетама в растворе для перорального применения.

Леветирацетам в таблетках с замедленным высвобождением

Новая форма леветирацетама с замедленным высвобождением (XR), применяемая с 2008 г., обеспечивает возможность приема препарата один раз в день, что удобно для пациентов и, несомненно, повышает комплаентность терапии. При приеме леветирацетама XR отмечается достаточно стабильная его концентрация в плазме крови в течение суток, что способствует снижению частоты побочных эффектов, связанных с колебаниями концентрации, по сравнению с традиционной формой препарата с немедленным высвобождением (Peltola et al., 2009; Richy et al., 2009; Rouits et al., 2009; Ulloa et al., 2009; Sonmez Turk, Azar, 2011; Chung et al., 2012).

По результатам проведенных испытаний, была продемонстрирована биоэквивалентность леветирацетама XR и обычной таблетированной формы препарата по основным фармакокинетическим параметрам, включая AUC и C_{max} , а также время достижения равновесного состояния. Медиана периода полувыведения была увеличена для пролонгированной формы по сравнению с обычной примерно в четыре раза. В исследованиях зависимости фармакокинетических параметров от дозы препарата показатели AUC и C_{max} линейно увеличивались при повышении дозы. При этом была отмечена хорошая переносимость леветирацетама XR (Rouits et al., 2009; Peltola et al., 2009). В испытании Rouits et al. (2009) наблюдалась биоэквивалентность леветирацетама XR в дозе 1000 мг/сут при однократном приеме и обычной его формы в таблетках по 500 мг дважды в день. Так, не было отмечено влияния употребления пищи

на фармакотерапевтические параметры, а абсорбция леветирацетама XR изменялась пропорционально дозе в интервале 1000-3000 мг/сут.

В двойном слепом исследовании Peltola et al. (2009) леветирацетам XR в дозе 1000 мг/сут применяли в качестве дополнительного средства у лиц в возрасте 12-70 лет с резистентными к лечению парциальными приступами. Все 158 пациентов были рандомизированы для приема леветирацетама XR ($n = 79$) или плацебо ($n = 79$). Полученные результаты показали эффективность и хорошую переносимость леветирацетама XR в монотерапии. У 10 (10,1%) больных при приеме леветирацетама XR и только у одного (1,3%) пациента, получавшего плацебо, была достигнута ремиссия.

В двойном слепом рандомизированном многоцентровом испытании изучали переход на монотерапию леветирацетамом XR в дозе 2000 мг/сут однократно при лечении лиц с парциальными приступами по сравнению с контрольной группой (Chung et al., 2012). В исследование были включены пациенты в возрасте 12-75 лет, принимавшие 1-2 АЭП, которых рандомизировали в соотношении 3 : 1 для приема леветирацетама XR в дозах 2000 или 1000 мг/сут. В процессе наблюдения общей продолжительностью около 27 недель больные были переведены на монотерапию леветирацетамом. Из 171 пациента, рандомизированного для приема 2000 мг/сут леветирацетама, и 57 больных, получавших по 1000 мг/сут, исследование завершили 141 (82,5%) и 50 (87,7%) соответственно. Общая частота приступов среди участников, получавших леветирацетам в дозе 2000 мг/сут (0,375; 95% ДИ 0,297-0,453), была достоверно ниже по сравнению с контрольной группой (0,653). Кроме того, отмечалась хорошая переносимость двух доз леветирацетама. Среди побочных эффектов наиболее часто встречались сонливость (21,9%) и головная боль (19,7%).

Таким образом, в проведенных клинических исследованиях основные побочные эффекты леветирацетама XR включали сонливость, раздражительность, головокружение и тошноту (Ulloa et al., 2009).

Richy et al. (2009) выполнили анализ, с помощью которого была проведена оценка профиля безопасности дополнительной терапии леветирацетамом XR в дозе 1000 мг/сут и обычной таблетированной формы препарата по 500 мг дважды в день. В анализ включены данные трех рандомизированных контролируемых плацебо исследований фазы III при участии 555 пациентов старше 16 лет с фокальными приступами (традиционную форму леветирацетама принимали 204 человека, леветирацетам XR – 70, плацебо – 281). Так, была показана достоверно более низкая частота побочных реакций, связанных с лечением леветирацетамом XR (по сравнению с его традиционной формой) со стороны нервной системы ($p = 0,03$), психических нарушений ($p = 0,08$), а также метаболических нарушений и расстройств питания ($p = 0,08$). Полученные результаты позволяют предположить, что дополнительная терапия леветирацетамом XR, вероятно, ассоциирована с более низкой частотой нежелательных эффектов (со стороны нервной системы, психических и метаболических нарушений) по сравнению с традиционной формой препарата.

В дополнение, интересны данные об успешном применении леветирацетама XR в лечении алкогольной зависимости (Fertig et al., 2012).

Применение леветирацетама у пациентов с сопутствующими заболеваниями

По данным исследований, длительное лечение леветирацетамом хорошо переносится и не ассоциируется со значительными лекарственными взаимодействиями. Это имеет особое значение у лиц с эпилепсией, получающих политерапию, а также у пациентов с сопутствующими заболеваниями, которые кроме АЭП принимают препараты других групп. Siegla-Marcos et al. (2011) в своей работе акцентируют внимание на частом сочетании эпилепсии с другими болезнями. При этом больные получают многочисленные препараты других групп в комбинации с АЭП, что повышает риск лекарственных взаимодействий и может ухудшать как эффективность, так и, особенно, переносимость терапии. АЭП нового поколения, имеющие линейный

фармакокинетический профиль, обладают явным преимуществом перед старыми АЭП в лечении лиц с эпилепсией и сопутствующей патологией.

АЭП широко применяются в лечении различных неэпилептических синдромов в неврологии и психиатрии. В статье Johannessen Landmark (2008) представлен обзор клинической эффективности АЭП при заболеваниях неэпилептического спектра, основанный на недавно опубликованных результатах доклинических и клинических исследований. Автор предпринимает попытку установить связь между терапевтической эффективностью АЭП и механизмом действия препаратов, а также патофизиологическими процессами, ассоциированными с этими болезнями.

Следует отметить, что существуют доказательства эффективности леветирацетама при некоторых других заболеваниях нервной системы (которые могут быть также представлены сопутствующими патологиями у больных эпилепсией). Представлены работы, посвященные эффективности леветирацетама в лечении нейропатической боли (Bermejo et al., 2013) и пароксизмальной кинезиогенной дискинезии (Mathew et al., 2012), фибромиалгии (Uceyler et al., 2013), тиков и синдрома Туретта (с хорошим эффектом – уменьшение тиков и улучшение школьной успеваемости детей) (Cavanna, Nani, 2013), однако результаты других исследований противоречивы.

Помимо прочего, в недавно проведенном исследовании была продемонстрирована эффективность леветирацетама в лечении дисморфомании (Wang et al., 2014).

В последние годы получены интересные данные, позволяющие предположить эффективность леветирацетама в лечении алкоголизма (Pietrzak et al., 2008; Sarid-Segal et al., 2008; Le Strat, 2012; Fertig et al., 2012). Кроме того, рассматриваются возможности применения леветирацетама XR в режиме приема один раз в день для лечения алкогольной зависимости (Le Strat, 2012; Fertig et al., 2012). В исследовании Pietrzak et al. (2008) использовался фармако-электроэнцефалографический метод для изучения взаимодействия между этанолом и леветирацетамом. Помимо этого, рассматривалось влияние леветирацетама на эффекты, которые оказывает алкоголь на ЭЭГ кроликов (электрическая активность регистрировалась в ретикулярной формации среднего мозга, гиппокампах, коре лобных долей). Леветирацетам применялся перорально однократно (в дозах 50 или 200 мг/кг) или повторно по 100 мг/кг/сут в течение 14 дней. Этанол (этиловый спирт) вводился внутривенно в дозе 0,8 г/кг через 60 минут после приема леветирацетама. Этанол вызывал усиление низкочастотной активности (в диапазоне 0,5-4 Гц), а также выраженное снижение колебаний высокой частоты (13-30 и 30-45 Гц). Изменения ЭЭГ на фоне изолированного введения леветирацетама были более выраженными после многократного применения препарата. При сочетанном введении этанола и леветирацетама (200 мг/кг) наблюдалось снижение чувствительности гиппокампа к алкоголю, что может играть важную роль в лечении алкогольной зависимости и уменьшении токсического воздействия этанола на мозг.

Целью открытого пилотного испытания Sarid-Segal et al. (2008) являлась оценка эффективности и безопасности леветирацетама в лечении алкогольной зависимости. В исследовании принимали участие 20 пациентов, страдавших алкоголизмом. Препарат вводился в течение 10 дней. Максимальная суточная доза леветирацетама составила 2000 мг. Лечение леветирацетамом приводило к статистически достоверному снижению потребления алкоголя (в среднем отмечено уменьшение количества ежедневно принимаемых стандартных алкогольных единиц с 5,3 до 1,7); в большинстве случаев препарат хорошо переносился.

Таким образом, клинические исследования продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость леветирацетама у пациентов с эпилепсией и некоторыми сопутствующими заболеваниями. Леветирацетам эффективен и хорошо переносится у разных категорий пациентов, в том числе у детей/подростков, женщин (детородного возраста и беременных) и лиц пожилого возраста.

Принципиально важен благоприятный фармакокинетический профиль леветирацетама, включая линейную кинетику и незначительную выраженность лекарственных взаимодействий, что отличает леветирацетам от других средств, особенно традиционных АЭП. Полученные

результаты исследований позволяют сделать вывод о том, что леветирацетам – хорошо изученный и перспективный препарат для лечения фокальных и генерализованных форм эпилепсии, а также резистентных эпилепсий как в монотерапии, так и при комбинированном лечении. Леветирацетам имеет один из наиболее благоприятных профилей переносимости среди всех существующих АЭП.

Литература

1. Воронкова К.В., Петрухин А.С., Пылаева О.А., Холин А.А. Рациональная антиэпилептическая фармакотерапия. – М: Бином, 2008. – 192 с.
2. Воронкова К.В., Пылаева О.А., Косякова Е.С., Мазальская О.В., Голосная Г.С., Проваторова М.А., Королева Н.Ю., Ахмедов Т.М., Ананьева Т.В., Петрухин А.С. Современные принципы терапии эпилепсии // Журн. неврол. психиатр. – 2010. – № 6. – С. 24-36.
3. Воронкова К.В., Пылаева О.А., Федин А.И. Современные принципы лечения фокальных эпилепсий // Эпилепсия. – 2011. – № 1 (4). – С. 214.
4. Евтушенко С.К., Омеляненко А.А., Евтушенко И.С. Оценка эффективности и безопасности леветирацетама в качестве дополнительной терапии у детей с резистентными фокальными эпилепсиями // НейроNews. – 2012. – № 7 (42).
5. Жидкова И., Карлов В., Адамян Л. Эпилепсия и репродуктивное здоровье женщины. Клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. – Россия: Palmarium Academic Publishing. – 2012. – 278 с.
6. Карлов В.А. Лечение эпилепсии // В книге ред.: В.А. Карлов / Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. – М: Медицина. – 2010. – С. 631-659.
7. Мухин К.Ю., Тысячина М.Д., Петрухин А.С. Леветирацетам в лечении юношеской миоклонической эпилепсии(предварительные результаты) // Русский журнал детской неврологии. – 2009. – № 4(1). – С. 3-10.
8. Мухин К.Ю., Тысячина М.Д., Петрухин А.С. Применение Кеппры в лечении эпилепсии у детей и молодых взрослых (Материалы симпозиума «Леветирацетам в современной эпилептологии») // Consilium Medicum (спецвыпуск). – 2008.
9. Пылаева О.А., Воронкова К.В., Петрухин А.С. и др. Эпилепсия и синдром дефицита внимания и гиперактивности (обзор литературы) // Вестник эпилептологии. – 2011. – № 1. – С. 3-16.
10. Холин А.А., Ильина Е.С. Сочетание эпилепсии с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (клинические примеры) // Вестник эпилептологии. – 2011. – №1. – С. 16-22.
11. Холин А.А., Федонюк И.Д., Колпакчи Л.М. и др. Агравация эпилепсии при терапии леветирацетамом: наблюдение 28 клинических случаев, факторы риска и профилактика // Русский журнал детской неврологии. – 2014. – № 8(4)-9(1). – 5-22.
12. Aksoy D., Cevik B., Kurt S. et al. Hypokalemia and hypomagnesaemia related to levetiracetam use // J Clin Neurosci. – 2014. – № 21(11). – P. 1989-90.
13. Atefy R., Tettenborn B. Nonconvulsive status epilepticus on treatment with levetiracetam. Epilepsy Behav. – 2005. – № 6(4) – P. 613-6.
14. Auvin S., Chhun S., Berquin P. et al // Aggravation of absence seizure related to levetiracetam. Eur J Paediatr Neurol. – 2011. – № 15(6). – P. 508-11.
15. Azar N.J., Aune P. Acute pancreatitis and elevated liver transaminases after rapid titration of oral levetiracetam // J Clin Neurosci. – 2014. – № 21(6). – P. 1053-4.
16. 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). – P. 3-16.
17. Belcastro V., Costa C., Galletti F. et al. Levetiracetam monotherapy in Alzheimer patients with late-onset seizures: a prospective observational study // Eur J Neurol. – 2007. – № 14(10). – P. 1176-8.
18. Ben-Menachem E. Levetiracetam: treatment in epilepsy // Expert Opin Pharmacother. – 2003. – № 4(11). – P. 2079-88.
19. Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy – a review // Epilepsia. – 2007. – № 48 (Suppl 9). – P. 42-5.
20. Beran R.G., Berkovic S.F., Black A.B. et al. Efficacy and safety of levetiracetam 1000–3000 mg/day in patients with refractory partial-onset seizures: a multicenter, open-label single-arm study. Epilepsy Res. – 2005. – № 63(1). – P. 1-9.
21. Carballo R.H., Cersósimo R., De los Santos C. Levetiracetam-induced seizure aggravation associated with continuous spikes and waves during slow sleep in children with refractory epilepsies. Epileptic Disord. – 2010. – № 12(2). – P. 146-50.

Список литературы, включающий 98 пунктов, находится в редакции.