

КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ епілепсії у дітей

Частота епілепсії в дорослій популяції орієнтовно сягає 0,5–0,8 %, а серед дітей – до 1 %. Як відомо, у 85 % пацієнтів епілепсія дебютує ще в дитячому та підлітковому віці. Її поширеність становить 1:50 – у дітей і від 1:100 до 1:200 – у дорослих (Pellock et al., 2008).

Леветирацетам – протиепілептичний препарат (ПЕП) другого покоління з високим профілем ефективності та безпеки, який посів одну з провідних позицій у лікуванні епілепсій не лише у дорослих пацієнтів, але і у дітей, починаючи з перших років життя. Сьогодні леветирацетам визнаний дієвим засобом монотерапії у дорослих і дітей віком від 16 років з ізольованими фокальними нападами у поєднанні з вторинною генералізацією. Варте окремої уваги питання ефективності леветирацетаму в лікуванні дітей від народження до 16 років.

Так, в метааналізі A. Weijenber et al. (2015) було проаналізовано 532 дослідження ефективності леветирацетаму в дитячій популяції, де загалом встановлено достовірну ефективність препарату як засобу початкової терапії при різних типах нападів і симптоматичній епілепсії.

Механізм дії

Леветирацетам (L)- α -етил-2-окси-1-піролідину ацетамід є лівообертальним енантіомером етилового аналогу пірацетаму. А завдяки хімічній структурі, подібній до пірацетаму, препарат має ноотропні властивості (Shorvon et al., 2001; Patsalos et al., 2004).

Зокрема, леветирацетаму притаманний унікальний, відмінний від інших ПЕП, механізм дії: він зв'язується із синаптичними везикулами протеїну SV2A. Наявність згаданого білка на пресинаптичних терміналях свідчить про те, що протиепілептична дія препарату реалізується шляхом регуляції вивільнення на рівні синапсу (Lynch et al., 2004). Попри те, що до кінця механізм дії леветирацетаму ще не встановлений, дослідники пов'язують його, крім протеїну SV2A, із синаптотагміном (так званим сліпим білком SV2A). Обидва білки відіграють важливу роль у синапсах, які залучені до механізму епілептичного нападу (Nowack et al., 2011).

Ефективність леветирацетаму пов'язана з блокадою Ca²⁺-рецепторів у нейронах гіпокампа та участю в гомеостазі іонів Ca²⁺ та K⁺. Тоді як його додаткова дія реалізується шляхом посилення γ -амінонасяної кислоти (ГАМК)-/гліцеринергічного гальмування та стабілізації мембранних нейронів, що блокують епілептичні розряди, викликані активацією іонотропного рецептора глутамату, селективно зв'язуючи N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецептори.

Фармакокінетика

Після орального введення леветирацетам повністю всмоктується, його біодоступність сягає 100 %, при цьому він не взаємодіє з їжею. Максимальною концентрацією препарату стає за годину після введення; стабільна концентрація досягається уже на 2-й день приймання за умови застосування леветирацетаму двічі на добу.

Фармакокінетичний профіль препарату є лінійним, досить стабільним щодо видозміни внаслідок дії різноманітних чинників і часу. Метаболізується леветирацетам протягом доби, 27 % виводиться у вигляді неактивних метаболітів. Препарат не залучений до метаболізму цитохрому P450 та не чинить вплив на функцію печінкових ферментів.

У дітей механізм виведення препарату на 30–40 % інтенсивніший, аніж у дорослих. Тому рекомендовано щоденно проводити оцінювання стану дитини та корекцію втручань відповідно до її маси тіла (20–60 мг/кг/добу), динамічно зважаючи на часові проміжки між двома прийманнями на день. Цей рівень фактично еквівалентний 130–140 % звичайного добового дозування для осіб дорослого віку (1000–3000 мг/добу). Як правило, препарат призначають у низькому дозуванні з подальшим поступовим його збільшенням. Рекомендований режим титрування, починаючи з 20 мг/кг/добу: стартова доза 10 мг/кг/добу двічі на добу зі збільшенням що сім днів. (Воронкова и соавт., 2011).

Безпечність терапії

Окрім ефективності, леветирацетам має низку переваг над іншими препаратами згаданої групи щодо рівня виникнення побічних ефектів (Eleni et al., 2014). Важливо, що леветирацетам практично позбавлений гематотоксичної дії. Доказом цього є те, що під час дослідження зафіксовано лише поодинокі випадки лейкопенії в дитячому віці, а впливу на інші гематологічні параметри загалом не було виявлено (Dinopoulos et al., 2014). Як відомо, призначення вальпроатів протипоказано в разі порушень енергетичного метаболізму. Так, при певних уроджених патологіях із порушенням обміну речовин, що спричиняє дистрофію та дефіцит маси тіла, порушення з боку шкіри, призначення топірамату й ламотриджину є недопустимим. На відміну від інших ПЕП, леветирацетам можливо призначати при порушеннях метаболізму. Серед побічних ефектів вказаного препарату найпомітнішими є сонливість, астения та запаморочення, проте вказані реакції спостерігаються в період титрування дозування й минають самостійно. Тож леветирацетам є безпечним медикаментозним засобом для застосування у дітей з епілепсією.

Разом із такими перевагами леветирацетаму, як широкий спектр застосування та низький рівень виникнення побічних ефектів, його ключовими якостями є висока біодоступність і незалежність від прийому їжі, що дуже важливо в разі застосування препарату в осіб дитячого віку.

Ефективність застосування леветирацетаму в дитячому віці

Показаннями до застосування леветирацетаму є:

- монотерапія (перша лінія) — парціальні напади із вторинною генералізацією або без такої у дітей від 16 років з уперше діагностованою епілепсією;
- у складі комплексної терапії — парціальні напади із вторинною генералізацією або без такої у дітей із масою тіла від 7 кг, хворих на епілепсію (леветирацетам у формі розчину);
- міоклонічні судоми у дітей віком від 12 років із ювенільною міоклонічною епілепсією;
- первинногенералізовані судомні (тоніко-клонічні) напади у дітей віком від 12 років з ідіопатичною генералізованою епілепсією.

Вітчизняні науковці (Мартинюк та ін., 2013) довели ефективність леветирацетаму як засобу монотерапії та в поєднанні з іншими медикаментозними засобами при фокальній резистентній епілепсії у пацієнтів дитячого віку від 4 до 18 років. Тривалість дослідження становила близько 9 місяців: у 40 % спостерігали зниження частоти нападів, а у 17,8 % було встановлено достовірне зниження інтенсивності та тривалості нападів. Зокрема, медикаментозна ремісія тривалістю понад місяць була досягнута у 35,5 % дітей.

Леветирацетам також виявився ефективним при комбінованому лікуванні симптоматичної та криптогенної лобної епілепсії (Zhang et al., 2014). У 52 % дітей підтверджено високу клінічну ефективність.

Під час застосування леветирацетаму в комбінації з іншими препаратами у дітей раннього віку (від місяця до 4 років) встановлено позитивну відповідь на лікування у 43,1 % пацієнтів із резистентними до медикаментозної терапії фокальними нападами (Pina-Garza et al., 2009). Особливістю цього дослідження стало те, що дозування препарату було відмінним у дітей різних вікових категорій: 40 мг/кг/добу в період від 1 до 6 місяців та 50 мг/кг/добу — від 6 місяців до 4 років. Відмінності між групами дослідження становили 39,2 % (95 % довірчий інтервал 17,5–62,2; $p < 0,001$), що доводить доцільність корекції дозування леветирацетаму відповідно до вікового чинника.

В іншому дослідженні за участю дітей віком від 4 місяців до 4 років фокусом була резистентна епілепсія. Лікування розпочинали із 10 мг/кг/добу, титруючи щотижня на 10 мг/кг до досягнення дозування 20–40 мг/кг (Hu et al., 2009). Ефективність застосування леветирацетаму в комбінації з іншими препаратами була високою. Так, у 38,4 % спостерігали зниження частоти нападів більш ніж на 50 %, а у 12,5 % досліджуваних було досягнуто ремісії.

У світі леветирацетам визнаний препаратом першого вибору для лікування новонароджених. Науковці

зназначають його перевагу над фенобарбіталом для згаданої вікової категорії, яка реалізується не лише завдяки вищій ефективності леветирацетаму, але й мінімальному ризику розвитку побічних ефектів (Shorvon, 2010; Vesoulis, Mathur, 2014; Koklu et al., 2014).

Згаданий препарат рекомендують також застосовувати при епілептичному статусі в дітей. Це особливо актуально в разі непереносимості фенітоїну чи резистентності до бензодіазепінів. Така перевага леветирацетаму зумовлена його сприятливим фармакокінетичним профілем, відсутністю пригнічувального ефекту на центральну нервову систему, низькою частотою виникнення побічних ефектів, а також унікальними властивостями його молекули, що відіграють важливу роль при епілептичному статусі (Deshpande and Delorenzo, 2014).

Комбінована терапія епілепсії

При міоклонічних формах епілепсії та синдромі Леннокса–Гастро леветирацетам є препаратом першого вибору (Мартинюк та ін., 2012). Вказаний препарат однаково ефективний як у монотерапії, так і в поєднанні з іншими ПЕП, оскільки не взаємодіє з ними. Крім того, леветирацетам застосовують майже при всіх формах епілепсій: генералізованих і парціальних, специфічних синдромах дитячого віку — роландичній епілепсії, синдромальній епілепсії, а також при резистентних епілепсіях (Kanemura et al., 2012; Incesik et al., 2012).

Дослідники, які застосовували леветирацетам в Україні у пацієнтів дитячого віку, дійшли висновку, що додавання вказаного препарату до основного лікування у дітей із резистентними формами фокальної епілепсії зменшувало частоту нападів та полегшувало перебіг захворювання (Євтушенко та ін., 2012). Учені не виявили статистично значущої відмінності між добовим дозуванням, концентрацією препарату в крові, ефективністю та переносимістю, що дає змогу застосовувати терапію без моніторингу концентрації леветирацетаму в крові. Зокрема, у вітчизняних дослідженнях вивчали ефективність тривалої терапії леветирацетамом в осіб молодого віку при переведенні з інших ПЕП у разі неефективності та поганої переносимості останніх (Литовченко і Гасюк, 2012). Через 12 місяців у 56 % таких пацієнтів спостерігали зниження частоти нападів на ≥ 75 %. Науковці помітили важливу особливість: ефективність леветирацетаму була вищою у тих осіб, які раніше отримували терапію одним ПЕП, аніж у пацієнтів, які приймали декілька ПЕП. Так, у 72 % випадків у пацієнтів підтверджено зменшення епілептиформної активності.

Було також доведено ефективність стратегії додавання леветирацетаму до основного лікування у дітей із генералізованою епілепсією з міоклонічними та первинногенералізованими тоніко-клонічними нападами. У досліджуваній групі фіксували клінічно значуще зростання якості життя дітей. Окрім того, при додаванні леветирацетаму до попереднього лікування епілепсії знижувалася частота нападів у дітей із рефрактерною парціальною епілепсією (Lyseng-Williamson et al., 2011).

Як припускають дослідники, леветирацетам може бути ефективним як засіб додаткової терапії при прогресуючій

міоклонічної епілепсії (хвороба Унферрихта–Лундборга) переважно щодо міоклоній (Мухин и соавт., 2014; Roivainen et al., 2014).

В іншому дослідженні вивчали ефективність поєднання леветирацетаму з іншим ПЕП при ідіопатичній генералізованій епілепсії з дебютом у підлітковому віці. Пацієнтам призначали леветирацетам у дозуванні 3000 мг/добу (дорослим) та 60 мг/кг/добу (дітям). У групі використання леветирацетаму частка пацієнтів із поліпшенням стану більш ніж на 50 % і досягненням ремісії була клінічно значущою, ніж у групі застосування плацебо (Rosenfeld et al., 2009).

У дослідженнях також було встановлено хорошу переносимість та ефективність леветирацетаму у вигляді комбінованої терапії різних форм генералізованої епілепсії (Мухин и соавт., 2008).

Альтернативні мішені призначення леветирацетаму

Вчені виявили, що леветирацетам ефективний у лікуванні дисморфоманії (Wang et al., 2014). Згаданий стан досить поширений саме в юнацькому віці, а леветирацетам є препаратом вибору при епілептичних нападах у поєднанні з розладами харчової поведінки. Іншими станами, за яких призначають леветирацетам, є нейропатичний біль, пароксизмальна кінезіогенна дискінезія, фіброміалгія, тики та синдром Туретта (Bermejo et al., 2013; Mathew et al., 2012; Uceyler et al., 2013; Cavanna and Nani, 2013).

Установлено, що леветирацетам може бути дієвим у лікуванні таких симптомів розладів аутистичного спектра (РАС), як гіперактивність, імпульсивність, емоційна нестабільність та агресивність (Rugino et al., 2009). Отримані результати потребують певного уточнення, та дослідники рекомендують не відмінити попереднє лікування, яке отримувала дитина (Rugino and Samsok, 2002). У 32 % пацієнтів з епілепсією спостерігали симптоми РАС, а, за різними даними, у 5–46 % пацієнтів із РАС діагностують епілепсію (Spence et al., 2009). Зважаючи на те, що епілепсія та зміни епілептичного генезу на енцефалограмі тісно пов'язані з РАС, вибір препарату, який чинить вплив на обидва стани, є оптимальним. Доведено, що леветирацетам у поєднанні із психоосвітніми заходами зменшує епілептиформну активність і поліпшує поведінкові й когнітивні ознаки у дітей із РАС (Wang et al., 2017). Рівень когнітивного функціонування був достовірно більш значущим у групі, де отримували леветирацетам.

Це дозволяє зробити висновок, що вказаний препарат може поліпшувати когнітивне функціонування. Зокрема, дослідники рекомендують застосовувати леветирацетам у дозуванні 60 мг/кг/добу терапевтичним курсом тривалістю 6 місяців. Отримавши попередні позитивні дані, вчені припускають, що превентивне призначення ПЕП (наприклад, леветирацетаму) може запобігти розвитку епілептиформної активності, а в перспективі — поліпшити когнітивні, поведінкові та мовленнєві навички у дітей із РАС.

Науковці зазначили, що леветирацетам у дозуванні 30 мг/кг/добу ефективний при синдромі Веста та ідіопатичній потиличній епілепсії з пізнім дебютом, так званий форми Гасто, у дозуванні 20,7–45,2 мг/кг/добу (Gumus

et al., 2007; Riikonen, 2014; Verrotti et al., 2009). В обох дослідженнях автори оцінювали лікування на ініціальних періодах розвитку захворювання. Описано клінічний випадок ефективності леветирацетаму в пацієнтки із синдромом Дживонса, яка раніше отримувала солі вальпроєвої кислоти, однак, незважаючи на високу ефективність вальпроатів при епілептичних нападах, у неї спостерігали формування нейроендокринних порушень. Зокрема, після призначення леветирацетаму в пацієнтки збереглася ремісія і зникли нейроендокринні симптоми. Хоча отримані дані є поодинокими, проте вони дають підстави для припущення, що терапія леветирацетамом здатна поліпшити якість життя пацієнтів. Цей факт був підтверджений в іншому дослідженні, де встановлено ефективність леветирацетаму при епілепсії та спадково-дегенеративних захворюваннях у дівчаток із синдромом Рета (Specchio et al., 2010).

Відзначено ефективність леветирацетаму й щодо епілептичного статусу повільного сну (Chen et al., 2014; Sanchez Fernandez et al., 2014). Після лікування вказаним препаратом протягом 19 місяців у дітей спостерігали купірування епілептиформної активності на електроенцефалограмі. А у 56,2 % пацієнтів припинялася електрична епілептична активність. У згаданому дослідженні переносимість препарату була високою, оскільки побічні ефекти траплялися вкрай рідко і жоден з учасників не припинив його достроково.

Висновок

Підсумовуючи результати досліджень щодо ефективності та переносимості леветирацетаму, слід зазначити, що він є сучасним ПЕП, який визнаний еталонним препаратом при монотерапії у дорослих та дітей від 16 років з ізольованими фокальними нападами у поєднанні з вторинною генералізацією. Крім того, препарат має ноотропні властивості та унікальний механізм дії, його біодоступність становить 100 %. Він не взаємодіє з їжею, має лінійний фармакокінетичний профіль і швидку дію.

Леветирацетаму притаманна низка переваг над іншими препаратами цієї групи щодо профілю безпеки, адже він практично не чинить гематотоксичної дії. Застосовують препарат майже при всіх формах епілепсії. Ефективний вказаний медикаментозний засіб як при монотерапії, так і у поєднанні з іншими ПЕП, оскільки леветирацетам не взаємодіє з ними. Його рекомендовано для застосування у пацієнтів раннього віку та у новонароджених, а також при резистентних епілепсіях та щодо альтернативних мішеней призначення.

Один із препаратів леветирацетаму, що представлений сьогодні на фармацевтичному ринку України є препарат Левіцитам (АСІНО Україна). Важливим є той факт, що компанія АСІНО Україна забезпечує весь цикл створення лікарських засобів, від розробки та виробництва (завод сертифікований GMP) до реєстрації, постачання і продажу згідно з міжнародними стандартами якості.

Підготувала **Юлія Крамар**



Приборкай енергію ХВИЛІ



ЛЕВІЦИТАМ

Леветирацетам

- Доведена ефективність при парціальних і генералізованих (у тому числі міоклонічних) типах епілептичних нападів ^{1,2}
- Достовірно зменшує частоту нападів у дорослих та дітей у комплексній терапії рефрактерної епілепсії ³⁻⁵
- Один з найдоступніших за ціною леветирацетамів в Україні ⁶



Препарат року 2017

 **acino**

Швейцарські стандарти якості

UA-LEVIMF-042019-016

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛЕВІЦИТАМ

Діюча речовина. Леветирацетам. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг або 500 мг. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Леветирацетам. **Фармакологічні властивості.** Леветирацетам впливає на внутрішньоклітинний рівень Ca^{2+} шляхом часткового пригнічення току через Ca^{2+} канали N-типу і зниження вивільнення Ca^{2+} з інтраєрихтальних джерел, частково нівелює пригнічення ГАМК- і гліцин-регульованого току, зумовлене дією цинку і β -карболінами, а також зв'язується зі специфічними ділянками в тканинах мозку, місцем зв'язування є білок синапсических везикул 2A, який бере участь у злитті везикул і вивільненні нейротрансмітерів. **Показання.** Монотерапія (препарат першого вибору) при лікуванні: парціальних нападів з/без вторинної генералізації у дорослих і дітей віком від 16 років, у яких вперше діагностовано епілепсію. Як додаткова терапія при лікуванні - парціальних нападів з/без вторинної генералізації у дорослих і дітей віком від 6 років, хворих на епілепсію, міоклонічних судом у дорослих і дітей віком від 12 років, хворих на ідіопатичну генералізовану епілепсію. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до леветирацетаму або інших похідних піролідону, а також до будь-яких компонентів препарату. **Побічні реакції.** Сонливість, головний біль, запаморочення, летаргія, судороги, тремор, порушення рівноваги, депресія, ворожість, агресивність, тривожність, безсоння, знервованість, дратівливість, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, нудота, блювання, анорексія (ризики підвищуються при одночасному застосуванні з топіраматом), вартіго, назофарингіт, кашель, шкірні висипання, астенія/стомлованість тощо. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України.** Таблетки: №UA/11396/01/01, №UA/11396/01/02. Наказ МОЗ України від 01.02.2016 № 53. Розчин оральної: №UA/11396/02/01. Наказ МОЗ України від 16.03.2016 № 197. **Виробник:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Lyseng-Williamson K.A, Drugs, 2011 Mar 5; 71(4):489-514. 2. Kojovic M, et al. Ther Adv Neurol Disord, 2011 Jan;4(1):47-62. 3. French J., Arrigo C. Epilepsia, 2005 Feb;46(2):324-6. 4. Tonekaboni S.H, et al. 2010 Aug; 90(3):273-7. 5. Chen J, et al. The clinical efficacy and safety of levetiracetam add-on therapy for child refractory epilepsy, Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016 Jun;20(12):2689-94. 6. Тижневик «Аптека», <http://www.apteka.ua>.

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua