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 (Becerra 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, эсликарбазепина 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 комплайентность 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 высоковольтажных кальциевых каналов N-типа в гиппокампе, уменьшает действие цинка и бета-карболинов на ГАМК- и глициновые рецепторы. Таким образом, леветирацетам снижает активность негативных модуляторов ГАМК- и 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 ускоряться 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 (Glauser 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 Glauser 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 (Glauser 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

Таблица 1. Новые рекомендации ILAE по инициальной монотерапии АЭП при различных типах эпилептических приступов и эпилептических синдромах (Glauser 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.

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 особенное значение имеют фундаментальные клинические навыки, логика клинического мышления и накопленный опыт врача (Panayotopoulos, 2010).

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 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%.

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
Карбамазепин	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
Габапентин	Эффективен	Эффективен	Неэффективен	Вызывает аггравацию	Вызывает аггравацию
Ламотриджин	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Вызывает аггравацию	Эффективен
Леветирацетам	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Эффективен?
Окскарбазепин	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Вызывает аггравацию	Вызывает аггравацию
Фенобарбитал	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Вызывает аггравацию?
Фенитоин	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Неэффективен	Вызывает аггравацию
Прегабалин	Эффективен	Эффективен	Неизвестно	Вызывает аггравацию	Неизвестно
Тиагабин	Эффективен	Эффективен	Неэффективен	Вызывает аггравацию	Вызывает аггравацию
Топирамат	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Эффективен?
Вальпроат	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Эффективен
Вигабатрин	Эффективен	Эффективен	Неэффективен	Вызывает аггравацию	Вызывает аггравацию
Зонисамид	Эффективен	Эффективен	Эффективен	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 *Леветирацетам, окскарбазепин, ламотриджин, топирамат*	Клобазам, вальпроат *Габапентин, зонисамид, прегабалин, тиагабин*
Изолированные первично ГТКП	Вальпроат, фенобарбитал, фенитоин *Леветирацетам, ламотриджин, топирамат*	Карбамазепин *Окскарбазепин*
Изолированные миоклонические приступы	Клоназепам, вальпроат, фенобарбитал *Леветирацетам*	Фенитоин, этосуксимид *Топирамат, зонисамид*
Изолированные абсансы (типичные и атипичные)	Вальпроат, этосуксимид *Ламотриджин*	Клоназепам *Зонисамид, топирамат*
Негативный миоклонус и атонические приступы	Этосуксимид, вальпроат *Леветирацетам*	Клоназепам *Зонисамид, топирамат*
Тонические приступы	Вальпроат, фенитоин, фенобарбитал *Топирамат, ламотриджин*	Клоназепам, клобазам, *Зонисамид*

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.

Coppola 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 моно- или 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 (ITT-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 (ITT-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 ± 2,77 года). Лечение леветирацетамом начиналось 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 контролируемыми 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 (Левицитам, «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 ± 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 ≥ 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.

Продолжение читайте в № 8 (63), 2014 г.