

Карлов В.А., Власов П.Н., Жидкова И.А.

Кафедра нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Предварительные результаты эффективности генерического леветирацетама (эпитерра) в монотерапии эпилепсии у взрослых пациентов

Цель исследования – оценка эффективности и переносимости препарата леветирацетама – ЛЕВ (эпитерра, TEVA) у взрослых пациентов с фокальной (ФЭ) и ювенильной миоклонической (ЮМЭ) эпилепсией, которые на 15.12.2014 г. принимали его ≥ 6 мес.

Пациенты и методы. Проанализирована эффективность ЛЕВ в форме воспроизведенного препарата (эпитерра) в качестве монотерапии у 23 больных ФЭ и 4 пациенток с ЮМЭ, получавших препарат ≥ 6 мес. При ФЭ в 17 наблюдениях замена на эпитерру была проведена из-за высокой стоимости ЛЕВ, в 6 – вследствие недостаточной эффективности/плохой переносимости исходных противосудорожных препаратов (ПЭП). При ЮМЭ в 2 случаях эпитерра была назначена в виде стартовой терапии, еще в 2 – при изменении диагноза.

Результаты и обсуждение. В случае замены ЛЕВ на генерический препарат показатели эффективности, переносимости, качества жизни и обзорной электроэнцефалограммы (ЭЭГ) достоверно не менялись. При введении эпитерры взамен других ПЭП эффективность терапии также достоверно не менялась, а переносимость, качество жизни и характеристики ЭЭГ улучшались. Нежелательные реакции при назначении эпитерры наблюдались исключительно при переводе пациентов с другого ПЭП в виде сонливости ($n=1$) и повышения скорости психических процессов ($n=1$). Однако они были преходящими (2–3 нед) и отмечались в период подбора дозы либо на этапе переходной комбинированной терапии. Только в 1 наблюдении пациентке пришлось вести на битерапии (вальпроат + эпитерра).

Таким образом, применение препарата эпитерра у взрослых при ФЭ на протяжении 6 мес взамен исходного ЛЕВ не ухудшило клиническую картину заболевания (процент ремиссии, частота и тяжесть эпилептических приступов достоверно не изменились), исходную переносимость, качество жизни и показатели обзорной ЭЭГ.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой перспективности применения эпитерры в эпилептологии, в частности при ФЭ и ЮМЭ у взрослых.

Ключевые слова: фокальная эпилепсия; ювенильная миоклоническая эпилепсия; взрослые пациенты; леветирацетам; эпитерра; эффективность; нежелательные реакции; качество жизни; электроэнцефалограмма.

Контакты: Владимир Алексеевич Карлов; v_karlov@barnsly.ru

Для ссылки: Карлов ВА, Власов ПН, Жидкова ИА. Предварительные результаты эффективности генерического препарата леветирацетама (эпитерра) в монотерапии эпилепсии у взрослых пациентов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;(специвыпуск 1):36–40.

Efficacy of generic levetiracetam (epiterra) in monotherapy for epilepsy in adult patients: preliminary results

Karlov V.A., Vlasov P.N., Zhidkova I.A.

*Department of Nervous System Diseases, Faculty of Therapeutics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473*

Objective: to evaluate the efficacy and tolerability of levetiracetam (LEV) (epiterra, TEVA) in adult patients with focal epilepsy (FE) or juvenile myoclonic epilepsy (JME) who took the drug for ≥ 6 months as of December 15, 2014.

Patients and methods. The efficacy of LEV as a generic (epiterra) used in monotherapy was analyzed in 23 patients with FE and in 4 female patients with JME who had taken the drug for ≥ 6 months. In FE, LEV was switched to epiterra because of the high cost of the former and inadequate efficacy/poor tolerability of initial antiepileptic drugs (AEDs) in 17 and 6 cases, respectively. In JME, epiterra was prescribed as initial therapy in 2 cases and, with the diagnosis being changed, in 2 more patients.

Results and discussion. When LEV was switched to its generic, the indicators of efficacy, tolerability, quality of life, and a plain electroencephalogram (EEG) were significantly unchanged. When epiterra was substituted for other AEDs, the efficiency of its therapy was also significantly unchanged and tolerance, quality of life, and EEG characteristics were improved. Epiterra's adverse reactions as sleepiness ($n = 1$) and a higher rate of mental processes ($n=1$) were observed exclusively when it was switched from another AED. However, they were transient (for 2–3 weeks) and seen during either dose adjustment or at the stage of transitional combined therapy. Dual therapy (valproate + epiterra) had to be used in only 1 female patient.

Thus, the 6-month use of epiterra in adult patients with FE as an alternative to brand LEV did not deteriorate the clinical picture of the disease

(remission rates and injury frequency and severity were significantly unchanged) baseline tolerability, quality of life, or plain EEG values. The findings suggest that the use of epiterra is highly promising in epileptology, particularly in FE and JME in adult patients.

Key words: focal epilepsy; juvenile myoclonic epilepsy; adult patients; levetiracetam; epiterra; efficacy; adverse reactions; quality of life; electroencephalogram.

Contact: Vladimir Alekseevich Karlov; v_karlov@barnsly.ru

For reference: Karlov VA, Vlasov PN, Zhidkova IA. Efficacy of generic levetiracetam (epiterra) in monotherapy for epilepsy in adult patients: Preliminary results. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;(special issue 1):36–40.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1S-36-40>

За последние 10 лет леветирацетам (ЛЕВ) получил широкое распространение как в моно-, так и в комплексной терапии фокальной (ФЭ) и генерализованной эпилепсии, хотя был внедрен в российскую клиническую практику лишь в 2003 г. Уникальные свойства препарата: высокая эффективность в отношении различных типов эпилептических припадков, хорошая переносимость, механизм действия, отличный от такового других противоэпилептических препаратов (ПЭП), близкий к идеальному фармакокинетический профиль, — все это свидетельствует о высоком терапевтическом потенциале ЛЕВ [1, 2]. ЛЕВ продемонстрировал эффективность даже в тех случаях, когда другие ПЭП уже себя исчерпали [3–6]. Препарат оказался высокоэффективен при эпилептических энцефалопатиях [7]. Примечательно, что ЛЕВ уже рекомендован Международной противоэпилептической лигой (ILAE) как препарат выбора для стартовой терапии ФЭ наряду с карбамазепином, фенитоином и зонисамидом [8]. Все эти годы в клинической практике применялась кеппра, однако с 2012 г. (по истечении патентного срока) в аптечной сети появился ряд генерических препаратов различных производителей: левегинол («Актавис» АО/«Герофарм» ООО), эпитерра (TEVA PHARMA LTD), комвирон (Abdi Ibrahim Пас Sanayi ve Ticaret A.S.), леветирацетам («Люпин» Лтд.), левицитам («Фарма Старт»), нормег («Зентива»), и этот список продолжает расширяться.

В соответствии с рекомендациями Российской противоэпилептической лиги следует максимально оберегать достигнутую медикаментозную ремиссию и не переключать пациента на другие ПЭП той же группы (различных фирм производителей) [9]. На практике это условие не всегда удается выполнить в силу ряда причин, основными из которых являются: доступность препарата в аптечной сети, стоимость, включение его в списки дополнительного лекарственного обеспечения и регионального льготного обеспечения и др. Поэтому врач порой не может продолжить применение исходно эффективного ПЭП у конкретного пациента независимо от того, брендовый это препарат или генерический.

Цель исследования — оценка эффективности и переносимости препарата ЛЕВ (эпитерра, TEVA) у взрослых пациентов с ФЭ и ювенильной миоклонической эпилепсией (ЮМЭ), которые на 15.12.2014 г. принимали его ≥ 6 мес.

Пациенты и методы. В анализ включено 27 больных 19–43 лет (Me — 26 лет). У 23 больных диагностирована ФЭ, у 4 пациенток — ЮМЭ. Критерием включения в исследование являлся прием генерического ЛЕВ (эпитерра) ≥ 6 мес. Все пациенты, получавшие препарат исключительно в виде монотерапии, были разделены на 2 подгруппы: пациенты 1-й подгруппы были переведены на эпитерру после лечения ЛЕВ других производителей (n=19), преимущественно по экономическим соображениям; пациентам 2-й подгруппы

эпитерра была назначена взамен другого ПЭП в связи с его недостаточной эффективностью либо развитием нежелательных реакций (НР; n=8).

В группе ФЭ преобладали женщины (n=18; 78,3%), что было связано со спецификой научного направления кафедры. Лиц мужского пола было 5 (21,7%). Ведущий эпилептический очаг локализовался в височной доле у 13 (56,6%) пациентов, в лобной доле — у 7 (30,4%), в теменно-затылочной области — у 1 (4,3%). В 2 (8,7%) случаях идентификация эпилептического фокуса оказалась затруднительной из-за недостаточной информативности/противоречивости результатов нейровизуализационных методик и электроэнцефалограммы (ЭЭГ) либо их неполного применения при сложности клинической интерпретации припадков (табл. 1).

Таблица 1. Локализация эпилептического очага при ФЭ (n=23)

Локализация	n (%)
Лобная доля	7 (30,4)
Височная доля	13 (56,6)
Теменно-затылочная область	1 (4,3)
Очаг не идентифицирован	2 (8,7)

При ФЭ симптоматические формы были представлены преимущественно атрофически-пролиферативными (глиоз) изменениями головного мозга и составили 34,8%, криптогенные — 65,2%. Длительность заболевания в большинстве случаев (52,2%) составляла от 5 до 10 лет. Наиболее часто регистрировалось сочетание парциальных и вторично-генерализованных эпилептических припадков (56,5%), несколько реже отмечались мономорфные вторично-генерализованные припадки (34,8%) и значительно реже — парциальные припадки без вторичной генерализации (8,7%). Исходно, до перевода на препарат эпитерра, почти у 2/3 (73,9%) пациентов эпилептические припадки были купированы более чем на 6 мес, в остальных случаях приступы были редкими (табл. 2).

Как видно из табл. 3, подавляющее большинство пациентов исходно получали ЛЕВ. Причинами перевода с карбамазепина на ЛЕВ были: зуд в области предплечий без клинических признаков раздражения (n=1), заторможенность, которая мешала работе (n=2). Оба случая замены вальпроатов на ЛЕВ были обусловлены планированием беременности. Ламотриджин оказался недостаточно эффективным в дозе 200 мг/сут, однако повышение его суточной дозы приводило к сонливости. Таким образом, у подавляющего большинства пациентов с ФЭ диагностирована лобная и височная локализация эпилептического очага, средняя

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с ФЭ

Показатель	n (%)
Длительность заболевания, годы:	
<5	9 (39,1)
5–10	12 (52,2)
>10	2 (8,7)
Тип припадков:	
парциальные без вторичной генерализации	2 (8,7)
вторично-генерализованные	8* (34,8)
сочетание парциальных и генерализованных	13 (56,5)
Течение заболевания:	
отсутствие припадков более чем за 6 мес до исследования	17 (73,9)
единичные парциальные (в течение месяца) и единичные генерализованные приступы (в течение нескольких месяцев)	6 (26,1)

* – у 3 пациенток вторично-генерализованные мономорфные приступы регистрировались только во сне.

Таблица 3. Исходная (до назначения эпитерры) терапия при ФЭ

ПЭП	Доза, мг/сут	n (%)
ЛЕВ	750–2500	17 (73,9)
Карбамазепин	600–1200	3 (13,1)
Вальпроаты	1000 и 1500	2 (8,7)
Ламотриджин	200	1 (4,3)

длительность заболевания составила 5–10 лет, в 73,9% случаев наблюдалась медикаментозная ремиссия.

При ЮМЭ 2 пациенткам ЛЕВ был назначен впервые в связи с планированием беременности, 2 другие пациентки переведены с карбамазепина в связи с уточнением диагноза: ранее они наблюдались с диагнозом ФЭ, однако у них регистрировались утренние миоклонии, а в 1 случае – полипиковая активность на ЭЭГ.

Доза ЛЕВ составляла 750–3000 мг/сут. Если у пациента была ремиссия, то при переводе на эпитерру дозу ЛЕВ не меняли, если же ЛЕВ назначали вместо другого ПЭП, то подбирали его эффективную дозу, в этих случаях первоначально вводили ЛЕВ (начальная доза ЛЕВ – 1000 мг/сут при двукратном приеме), а после достижения терапевтической дозы отменяли исходный ПЭП. Нарастивание дозы проводилось еженедельно по 500–1000 мг в зависимости от переносимости. Средняя эффективная терапевтическая доза ЛЕВ при ФЭ составила 1500 (750–3000) мг/сут; при ЮМЭ – 1250 (1000–2000) мг/сут, только в 1 наблюдении при ЮМЭ потребовалась суточная доза 3000 мг. При припадках сна суточная доза ЛЕВ была распределена неравномерно: максимальную дозу пациенты получали вечером (на ночь). Проанализированы эффективность, переносимость ЛЕВ (эпитерра) и качество жизни пациентов (по 5-балльной аналоговой шкале).

Результаты. За период наблюдения, составивший >6 мес, в группе ФЭ (n=23) и ЮМЭ (n=4) ни у одного пациента препарат не был отменен. Прежде всего обращает на себя внимание хорошая переносимость ЛЕВ. Нежелательные реакции наблюдались только в 2 случаях при ФЭ. В одном из них после перевода с карбамазепина (при приеме которого возникал зуд на предплечьях с двух сторон без высыпаний и признаков раздражения) на ЛЕВ отмечалось существенное повышение скорости психических реакций, в ре-

зультате чего пациента стали раздражать подчиненные своей медлительностью, а также начались конфликты с начальством. Однако этот эффект был кратковременным и наблюдался только в первые 2 нед после отмены карбамазепина. В другом случае после введения ЛЕВ в дополнение к ламотриджину пациентка пожаловалась на усилившуюся сонливость, которая отмечалась только на этапе комбинированной терапии (ламотриджин + ЛЕВ), что потребовало более медленной титрации ЛЕВ, в последующем при монотерапии ЛЕВ сонливость регрессировала менее чем за месяц. У остальных 25 больных нежелательных реакций не было.

Эффективность монотерапии ЛЕВ оказалась очень высокой: во всех наблюдениях замены ЛЕВ (в абсолютном большинстве случаев это была кеппра, которую пациенты заменяли сами из-за более высокой стоимости) на эпитерру за 6 мес наблюдения рецидива припадков при исходной медикаментозной ремиссии либо учащения припадков на фоне исходных редких приступов не произошло. В одном наблюдении при переводе с вальпроатов пролонгированного действия на фоне однократного пропуска приема ЛЕВ развился фокальный приступ с переходом во вторично-генерализованный приступ, чего не наблюдалось при лечении препаратами вальпроевой кислоты. Хотя пациент и раньше допускал погрешности в медикаментозном режиме, однако при пропуске однократной дозы вальпроата припадков не регистрировалось. У этого пациента доза ЛЕВ была повышена до 2000 мг/сут, распределенных на 2 равных приема. В другом наблюдении при назначении ЛЕВ и последующей попытке отмены вальпроевой кислоты путем уменьшения дозы было отмечено учащение фокальных приступов, в результате чего пациентка стала получать комбинированную терапию: вальпроат 250 мг 2 раза в день + ЛЕВ 750 мг 2 раза в день (утром и вечером), состояние стабилизировалось.

Эффективность терапии через 6 мес применения ЛЕВ отражена в табл. 4.

При ЮМЭ у всех 4 пациенток за 6 мес наблюдения приступов не зарегистрировано. Только у 1 пациентки, ранее получавшей ЛЕВ, его доза составляла 3000 мг/сут в 2 приема, в остальных случаях суточная доза была меньше.

При ФЭ анализ рутинной ЭЭГ до и после замены ЛЕВ на эпитерру достоверных изменений в фоновой записи и изменения индекса пароксизмальной активности не выявил. Ни в одном случае не получено ухудшения показателей ЭЭГ как в фоновой записи, так и при функциональных

Таблица 4. Сравнительная эффективность ЛЕВ (эпитерра) при ФЭ исходно и через 6 мес применения (n=23)

Группа пациентов	Ремиссия	Редкие приступы	Динамика
Переведены с ЛЕВ	До перевода, n=15 (65,2) После перевода, n=14 (60,8)	До перевода, n=2 (8,7) После перевода, n=3 (13,1)	Н/д
Переведены с других ПЭП	До перевода, n=2 (8,7) После перевода, n=4 (17,4)	До перевода, n=4 (13,1)* После перевода, n=2 (8,7)**	То же
Всего	До перевода, n=17 (73,9) После перевода, n=18 (78,3)	До перевода, n=6 (26,1) После перевода, n=5 (21,8)	« «

Примечание. Н/д – недостоверно. * – 1 пациентка начала принимать битерапию вальпроатами в уменьшенной суточной дозе в комбинации с ЛЕВ; ** – ухудшение произошло из-за пропуска приема очередной дозы у пациента, ранее получавшего пролонгированный препарат вальпроата натрия и допускавшего регулярные пропуски приема очередной дозы. В скобках – процент больных.

нагрузках. При замене других ПЭП на эпитерру ухудшения на ЭЭГ также не отмечено. При переводе с карбамазепина на ЛЕВ в 1 наблюдении удалось исключить феномен вторичной билатеральной синхронии: генерализованная эпилептиформная патологическая активность была замещена фокальной. При ФЭ ни в одном наблюдении не зарегистрировано появления вторичной билатеральной синхронии, даже при переводе с вальпроатов.

При ЮМЭ первичное назначение ЛЕВ (n=2) у одной больной привело к стойкому подавлению патологической полипик-волновой активности, а у другой удалось снизить только индекс пароксизмальности. В случае перевода с карбамазепина на ЛЕВ (n=2) в 1 случае продолжала регистрироваться патологическая генерализованная полипик-волновая активность при проведении гипервентиляции, что потребовало увеличения дозы эпитерры до 3000 мг/сут.

Во всех наблюдениях качество жизни пациентов было стабильным и оценивалось в 4–5 баллов по 5-балльной аналоговой шкале. Недостоверное изменение качества жизни отмечено во всех случаях при переводе с других препаратов ЛЕВ на эпитерру. При замене эпитеррой других ПЭП отмечен положительный клинический эффект, что, вероятно, можно объяснить исчезновением НР, которые наблюдались при применении исходных ПЭП, и ноотропным действием препарата.

Обсуждение. Таким образом, резюмируя результаты анализа эффективности и переносимости генерического ЛЕВ эпитерры у взрослых можно констатировать его высокую, сопоставимую с исходной (т. е. препарата другой фирмы-производителя) эффективность в отношении ФЭ и ЮМЭ. В литературе всегда приводится определенный процент декомпенсации заболевания при переводе на генерические ПЭП [10], однако настоящее исследование свидетельствует о высокой суммарной эффективности эпитерры при ФЭ и ЮМЭ на протяжении 6 мес после назначения этого препарата либо перевода на него пациентов. Эффективность была сопоставима с исходной, к тому же мы дополнительно наблюдали 1 случай ремиссии за анализируемый период. Только 1 пациентка с ФЭ начала получать битерапию вальпроатом и эпитеррой при существенном снижении суточной дозы вальпроата. Применение эпитерры при ЮМЭ во всех 4 наблюдениях позволило достигнуть ремиссии припадков в течение 6 мес. При вынужденном переводе на ЛЕВ после лечения препаратами других групп следует обязательно учитывать исходную фармакокинетику базового ПЭП: в частности, пролонгированная форма вальпроата позволяла допускать периодический пропуск приема очередной дозы. Назначение ЛЕВ с периодом полувыведения 8 ч [2], даже при однократном пропуске разовой дозы, привело к развитию припадков. При генерической замене суточная доза эпитерры полностью соответствовала исходной дозе ЛЕВ, а в случае перевода с другого ПЭП использовали минимальные и средние терапевтические дозы. По последним данным [11], терапевтическая концентрация ЛЕВ составляет 20–40 мкг/мл, а при применении ЛЕВ в составе политерапии уровень препарата в крови может снижаться.

При назначении эпитерры были зарегистрированы НР со стороны ЦНС: сонливость и повышение скорости психических реакций, которые наблюдались только на этапе комбинированной терапии и регрессировали через 2–3 нед после отмены исходного ПЭП. Препарат ЛЕВ, относящийся к группе так называемых неметаболизирующихся лекарственных средств, не влияет на фармакокинетику сопутствующих ПЭП [2], соответственно, при переводе на него была избрана тактика первичного наращивания дозы ЛЕВ с последующей отменой исходного ПЭП другой группы. Минимальное сродство ЛЕВ к транспортным протеинам приводит к тому, что при совместном назначении с другими ПЭП он не вытесняет их из связи с белками крови [2]. Такие, казалось бы, разнонаправленные НР ЛЕВ объясняются индивидуальной чувствительностью к препарату – сонливость, по данным литературы [2], наблюдается в 2–3% случаев, а повышение скорости психических реакций объясняется ноотропным действием ЛЕВ. Препарат не влиял на здоровье женщин: характеристики менструального цикла не изменились, соответственно, эпитерра может широко применяться у женщин. Препарат относится к категории С (по FDA), при использовании ЛЕВ у женщин детородного возраста в качестве монотерапии отмечен низкий процент врожденных мальформаций, сопоставимый с популяционным – 0,70 (95% ДИ 0,19–2,51) [12]. Следует признать его назначение у данной группы пациенток высокоперспективным, в ряду вальпроат – карбамазепин – ламотриджин – топирамат ЛЕВ показал близкую эффективность при сравнении с карбамазепином и вальпроатом и существенно более высокую при сравнении с топираматом и ламотриджином у беременных [13].

Во всех наблюдениях качество жизни пациентов не ухудшилось, а при переводе с других ПЭП даже наблюдалась тенденция к его улучшению благодаря лучшей переносимости, положительному эмоциональному настрою (планирование беременности, повышение скорости мышле-

ния), что мы отмечаем и ранее [5]. Применение ЛЕВ привело к улучшению качества жизни у большинства пациентов, а также к снижению уровня тревоги и депрессии и коррелировало с клиническим улучшением [14].

При ФЭ в случаях перевода на эпитерру после использования ПЭП другой группы на обзорной ЭЭГ в нескольких наблюдениях зафиксировано улучшение в виде снижения индекса пароксизмальной активности и замены феномена вторичной билатеральной синхронии на фокальную (при переводе с карбамазепина на ЛЕВ). В этой группе ни у кого из пациентов не отмечено появления вторичной билатеральной синхронии, даже при переводе с вальпроатов. В группе пациентов с ФЭ, у которых произошла генерическая замена ЛЕВ на эпитерру, ни в одном случае не было ухудшения показателей ЭЭГ как в фоновой записи, так и при проведении функциональных нагрузок. В исследовани-

ях последних лет отмечается высокая положительная корреляция клинической эффективности и характеристик ЭЭГ ($p=0,0012$) [15] при различных формах эпилепсии и эпилептических энцефалопатиях [3].

Таким образом, применение эпитерры у взрослых пациентов с ФЭ на протяжении 6 мес при генерической замене в той же суточной дозе не ухудшило клиническую картину заболевания (процент ремиссии, частота и тяжесть эпилептических припадков достоверно не изменились), полностью соответствовало исходной переносимости, качеству жизни и не влияло на характеристики обзорной ЭЭГ. В случае перевода на эпитерру с другого ПЭП использовали минимальные и средние терапевтические дозы. Полученные результаты свидетельствуют о высокой перспективности применения эпитерры при ФЭ и ЮМЭ у взрослых пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Perucca E, Johannessen SI. The ideal pharmacokinetic properties of an antiepileptic drug: how close does levetiracetam come? *Epileptic Disord.* 2003 May;5 Suppl 1:S17–26.
2. Shorvon SD. Levetiracetam. In: Handbook of epilepsy treatment. Oxford: Blackwell Sci. Ltd; 2000. P. 186–99.
3. Зенков ЛР. Изменения ЭЭГ в процессе лечения эпилепсии леветирацетамом (Кеппра). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009;(11;2):70–7. [Zenkov LR. The EEG changes during treatment of epilepsy levetiracetam (Keppra). *Zhurnal neurologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova.* 2009;(11;2):70–7. (In Russ.)].
4. Карлов ВА, Власов ПН. Эффективность кеппры в составе комплексной терапии при фармакорезистентной эпилепсии у взрослых. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;105(7):38–44. [Karlov VA, Vlasov PN. The effectiveness of keppra in the complex therapy with drug-resistant epilepsy in adults. *Zhurnal neurologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova.* 2005;105(7):38–44. (In Russ.)].
5. Карлов ВА, Власов ПН, Камелькова ЕГ, Шахабасова ЗС. Длительная монотерапия леветирацетамом парциальной эпилепсии у взрослых. Неврология нейропсихиатрия психосоматика. 2012;(S1):43–7. [Karlov VA, Vlasov PN, Kamel'kova EG, Shakhbasova ZS. Long-term levetiracetam monotherapy for partial epilepsy in adults. *Neurologiya neiropsikhiatriya psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2012;(S1):43–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2498>
6. Мухин КЮ, Пилия СВ, Чадаев ВА и др. Кеппра в лечении эпилепсии: эффективность и переносимость. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;105(1):49–51. [Mukhin KYu, Piliya SV, Chadaev VA, et al. Keppra in the treatment of epilepsy: efficacy and tolerability. *Zhurnal neurologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova.* 2005;105(1):49–51. (In Russ.)].
7. Зенков ЛР. Нейропатология эпилептических энцефалопатий и пароксизмальных эпилептических расстройств и принципы их лечения. Неврология нейропсихиатрия психосоматика. 2010;(2):26–32. [Zenkov LR. Neuropathology of epileptic encephalopathies and non-paroxysmal epileptic disorders and principles of their treatment. *Neurologiya neiropsikhiatriya psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2010;(2):26–32. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2010-80>
8. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2013 Mar;54(3):551–63. DOI: 10.1111/epi.12074. Epub 2013 Jan 25.
9. Рекомендации Экспертного совета Российской Противозлептической Лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков) для лечения эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011;(1):17–9. [Recommendations of the Expert Council of the Russian Antiepileptic League on the application of original and reproduced pharmaceuticals (generics) for the treatment of epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2011;(1):17–9. (In Russ.)].
10. Fitzgerald CL, Jacobson MP. Generic substitution of levetiracetam resulting in increased incidence of breakthrough seizures. *Ann Pharmacother.* 2011 May;45(5):e27. DOI: 10.1345/aph.1P765. Epub 2011 Apr 26.
11. Stepanova D, Beran RG. Measurement of levetiracetam drug levels to assist with seizure control and monitoring of drug interactions with other anti-epileptic medications (AEMs). *Seizure.* 2014 May;23(5):371–6. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.02.003. Epub 2014 Feb 17.
12. Mawhinney E, Craig J, Morrow J, et al. Levetiracetam in pregnancy. Results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology.* 2013 Jan 22;80(4):400–5. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827f0874. Epub 2013 Jan 9.
13. Vajda FJ, O'Brien T, Lander C, et al. The efficacy of the newer antiepileptic drugs in controlling seizures in pregnancy. *Epilepsia.* 2014 Aug;55(8):1229–34. DOI: 10.1111/epi.12711. Epub 2014 Jul 3.
14. Hagemann A, May TW, Nieder E, et al. Quality of life, anxiety and depression in adult patients after add-on of levetiracetam and conversion to levetiracetam monotherapy. *Epilepsy Res.* 2013 Mar;104(1–2):140–50. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2012.08.005. Epub 2012 Sep 6.
15. Goldberg-Stern H, Feldman L, Eidlitz-Markus T, et al. Levetiracetam in children, adolescents and young adults with intractable epilepsy: efficacy, tolerability and effect on electroencephalogram – a pilot study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013 May;17(3):248–53. DOI: 10.1016/j.ejpn.2012.10.008. Epub 2012 Nov 16.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.