

А.Ю.ЕРМАКОВ, к.м.н., ФГУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии «Росмедтехнологий»,
С.В.БАЛКАНСКАЯ, к.м.н., НЦЗД РАМН, Москва

Выбор противо- эпилептического препарата:

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И КОГНИТИВНЫЙ ПРОФИЛЬ

Успешное применение со второй половины XIX в. в практике лечения эпилепсии бромидов, а затем с 1912 г. — фенобарбитала сформировало у врачей представление о связи противосудорожного и седативного эффектов. Однако введение в лечебную практику в 1938 г. фенитоина показало, что выраженный седативный эффект не является обязательным свойством противоэпилептического препарата. К 60—70 гг. XX в. не была решена и другая проблема противоэпилептической терапии — лекарственные взаимодействия.

Б арбитураты, фенитоин, карбамазепин усиливают метаболизм сопутствующих препаратов за счет индукции ферментов системы цитохром Р450, вальпроат подавляет метаболизм ряда препаратов. Препараты II поколения уже характеризуются минимальными лекарственными взаимодействиями и в целом лучшей по сравнению с традиционными препаратами переносимостью при близкой эффективности. Назначение противоэпилептического препарата с благоприятным когнитивным профилем при прочих равных условиях положительно сказывается на качестве жизни пациента.

Одним из новых, зарегистрированных в РФ противоэпилептических препаратов, в наибольшей степени отвечающих требованиям, предъявляемым к препаратам II поколения, является леветирацетам (кепра, ЮСБ СА, Бельгия).

Леветирацетам, как и пирацетам, представляет собой производное пирролидина (S-энантиомер α-этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамид) [1]. Препарат обладает уникальным механизмом действия, отличным от механизма действия любого другого противоэпилептического препарата, он связывается с протеином синаптических пузырьков SV2A и модифицирует его действие [2].

Леветирацетам обладает линейной фармакокинетикой. Препарат связывается с белками плазмы менее чем на 10%, не стимулирует и не ингибирует печеночные ферменты, что обеспечивает минимальный риск лекарственных взаимодействий с другими препаратами. Это было подтверждено в исследованиях.

Как и большинство новых противоэпилептических средств, препарат кепра испытывался в режиме дополнительной терапии при криптогенных и симптоматических парциальных эпилепсиях (КСПЭ) у

взрослых больных (у пациентов 16 лет и старше). В таком качестве леветирацетам на момент написания этой статьи зарегистрирован в РФ. Доступные лекарственные формы — таблетки по 250, 500, 1000 мг. В США препарат разрешен для применения при фокальных эпилепсиях у детей с 4-летнего возраста, выпускается раствор для орального применения 100 мг в мл, удобный в педиатрической практике. Снижение разрешенного возраста и появление детской формы препарата (раствора для орального применения) ожидается и в РФ.

ДОЗИРОВКИ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Леветирацетам относится к препаратам, не требующим длительной титрации. Рекомендованные дозировки у взрослых 1000—3000 мг/сут., разделенные на два приема, в рамках клинических испытаний доза достигала 4000 мг/сут. Препарат может быть сразу назначен в минимальной терапевтической дозе (1000 мг/сут.), через 2 нед. доза может быть увеличена до 2000, еще через 2 нед. — до 3000 мг/сут. Детям препарат назначается в дозе от 20 до 60 мг/кг массы тела. Действие препарата начинается уже в первый день применения [3].

ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ ПРИ КРИПТОГЕННЫХ И СИМПТОМАТИЧЕСКИХ ФОКАЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЯХ

Одним из масштабных исследований эффективности леветирацетама как дополнительной терапии было исследование КЕЕПЕРИЦ. В открытое мультицентровое исследование были включены 1030 пациентов в возрасте 16 лет и старше с КСПЭ, резистентных к предшествующей терапии. Препарат назначался в дозе 500 мг 2 раза в сутки, затем в конце второй и четвертой недели доза увеличивалась на 500 мг. Максимальная доза составила 1500 мг 2 раза в сутки. Затем доза оставалась неизменной в течение 12 нед. Сниже-

■ Эпилепсия — одно из наиболее часто встречающихся нарушений функции мозга.

ние частоты приступов на 50% было достигнуто у 57,9% пациентов, на 75% — у 40,1%. У 20% пациентов приступы прекратились. Наиболее частыми побочными действиями были сонливость, астения, головная боль, которые оценивались как умеренные или средние. Результаты исследования КЕЕПЕРИЦ подтверждают результаты проведенных ранее двойных слепых исследований эффективности и переносимости леветирацетама [4].

Кеппра как дополнительная терапия резистентных парциальных эпилепсий у детей изучался Glauser T.A. et al. (2002). В открытое исследование были включены 24 ребенка в возрасте от 6 до 12 лет. Базовый период составил 4 нед., затем за 6 нед. доза титровалась до 40 мг/кг массы тела в сутки, и следовал 8-недельный период наблюдения. У 52% детей частота приступов снизилась более чем на 50%, у 2 пациентов за период наблюдения приступов не было. Не отмечено влияния леветирацетама на концентрацию других препаратов. Наиболее частыми побочными действиями были головная боль, инфекция, снижение аппетита, сонливость [5].

В исследование Lagaе et al. (2005) были включены 67 детей от 6 мес. до 16 лет, получавших леветирацетам как дополнительную терапию, и 10 детей от 4 до 16 лет — как монотерапию. Препарат назначался как при парциальных, так и при генерализованных приступах. Дозы варьировали от 12 до 62 мг/кг массы тела в сутки, в среднем 33 мг/кг/сут. Через 20 нед. после начала лечения леветирацетамом частота приступов снизилась в среднем на 60% (50% в группе получавших дополнительную терапию, 81% — в группе монотерапии). Показана одинаковая эффективность леветирацетама при генерализованных и парциальных приступах. Наиболее частыми побочными эффектами были утомляемость (7,8%) и агрессивность (5%), частота побочных эффектов была ниже в режиме монотерапии [6].

ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ЭПИЛЕПСИЯХ

Эффективность применения леветирацетама при идиопатических генерализованных эпилепсиях (ИГЭ) исследовалась Krauss G.L. et al. (2003) и Di Bonaventura et al. (2005) [7,8]. В первом исследовании препарат был назначен 55 больным, резистентным к предшествующей терапии, в стандартных дозах в режиме дополнительной терапии, а в ряде случаев — с последующим переводом на монотерапию. Снижение частоты приступов более чем на 50% было достигнуто у 76% пациентов, полная ремиссия наступила у 40% пациентов, а у 15% препарат был отменен из-за побочных действий (в основном сонливости). Авторы отмечают, что леветирацетам может быть назначен пациентам с ИГЭ, у которых предшествующая терапия вальпроатами, топиратамом или ламотриджином оказалась либо не-

эффективной, либо непереносимой, и подчеркивают, что эффективность ламотриджина, по предварительным данным, при юношеской миоклонической эпилепсии сохраняется более 5 лет. В другом исследовании были включены 19 пациентов в возрасте от 8 до 42 лет со следующими формами ИГЭ: юношеской миоклонической эпилепсией (8 пациентов), юношеской абсансной эпилепсией (5), детской абсансной эпилепсией (4) и миоклонией век с абсансами (2). В 11 случаях леветирацетам был назначен как монотерапия, в 8 — как дополнительная терапия. Суточные дозы составляли от 1500 до 3000 мг, срок наблюдения составлял от 6 до 10 мес. У 13 пациентов приступы прекратились, у 5 было достигнуто значительное снижение их частоты, и только у 1 пациента с миоклонией век с абсансами частота приступов не изменилась. Препарат хорошо переносился, ни один из пациентов не сообщил о побочных действиях.

АНТИМИОКЛОНИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМА

Для лечения миоклонических приступов традиционно применяются препараты вальпроевой кислоты и клоназепам. При прогрессирующих миоклонус-эпилепсиях, в частности болезни Унверрихта—Лундборга, дополнительно для коррекции затрудняющего повседневную двигательную активность миоклонуса действия используются высокие дозы пирацетама (ноотропил, ЮСБ, Бельгия). Эффективная доза препарата у взрослых составляет от 9 до 30 г в сутки. Структурное сходство леветирацетама и пирацетама позволяет рассчитывать на наличие антимиклолонического эффекта у последнего. Magauda A. et al. назначили леветирацетам 13 пациентам (14—42 лет) с болезнью Унверрихта—Лундборга. Значительное улучшение было достигнуто у 8 пациентов, у 1 препарат был отменен из-за побочных действий и неэффективности. У части пациентов полностью заменить пирацетам на леветирацетам не удалось. Рекомендовано раннее начало терапии и использование сочетания леветирацетама и пирацетама [9]. Подобная схема позволяет снизить необходимую дозу пирацетама.

Леветирацетам официально зарегистрирован FDA (США) как препарат для лечения миоклонических приступов при юношеской миоклонической эпилепсии у взрослых и подростков 12 лет и старше.

ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ ПРИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯХ

В предлагаемой «диагностической схеме для людей с эпилептическими приступами и эпилепсией» [10] вводится новый термин «эпилептические энцефалопатии» — состояния, при которых нарушения функций мозга вызваны эпилептиформной активностью самой по себе. В группу эпилептических энцефалопатий предложено включить ряд педиатричес-

ких эпилептических синдромов, таких как синдромы Веста, Леннокса—Гастро, Ландау—Клеффнера и некоторые другие.

Леветирацетам представляется перспективным препаратом для лечения эпилептических энцефалопатий из-за благоприятного когнитивного профиля и возможности быстрого наращивания дозы. В настоящее время в литературе имеются отдельные сообщения об успешном применении кеппры при эпилептических энцефалопатиях. Так Lawlor K.M. et al. [11] описали 11-месячного ребенка с 5-месячной историей эпилепсии и 3-месячной историей инфантильных спазмов, резистентных к клобазаму. Леветирацетам привел к клинической ремиссии и исчезновению

эпилептической активности на ЭЭГ. Kossoff E.H. et al. сообщили об успешном купировании приступов и восстановлении речи у девочки 5 лет с синдромом Ландау—Клеффнера на фоне монотерапии кеппррой в дозе 60 мг/кг/сут. [12]. Однако роль леветирацетама в лечении потенциально курабельных эпилептических энцефалопатий, таких как синдром Веста или заболевания, сочетающиеся с электрическим эпилептическим статусом ночного сна, нуждается в уточнении, и препарат может быть назначен только при безуспешности традиционной терапии (гормоны, вальпроаты, бензодиазепины, вигабатрин, сульгиам).

Синдром Леннокса—Гастро протекает как хроническая резистентная эпилепсия с несколькими типами приступов и когнитивными нарушениями.

Целью лечения является снижение количества приступов (достижение полной ремиссии при синдроме Леннокса—Гастро маловероятно) и улучшение качества жизни. De Los Reyes E.C. et al. назначили леветирацетам в качестве дополнительной терапии 6 детям с синдромом Леннокса—Гастро. Количество миоклонических приступов снизилось на 100% у 4 больных, число атонических приступов уменьшилось более чем на 50% у 2 больных, количество тонических приступов не изменилось. Наиболее частым по-

бочным действием была возбудимость. Авторы отмечают, что наиболее частым положительным эффектом было повышение уровня внимания [13].

ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

В 80-х гг. XX столетия леветирацетам испытывался в качестве ноотропного препарата и анксиолитика и лишь с 1991 г. — в качестве дополнительной терапии парциальных эпилепсий у взрослых [14]. В настоящее время лечение эпилепсии стало основным показанием к применению кеппры, однако в ряде исследований особо подчеркивается благоприятное влияние препарата на когнитивные функции пациентов. Исследование Cramer et al., [15] показало субъективные позитивные изменения когнитивных функций у взрослых пациентов с эпилепсией по данным опросника QOLIE-31 [16]. Оценка когнитивных функций в баллах возросла на 4% при применении препарата в дозе 1000 мг/сут. и на 3% при применении дозы 3000 мг/сут. На фоне плацебо оценка снизилась в среднем на 7%. Общее количество пациентов, включенных в исследование, составило 246 человек.

РИСК АГГРАВАЦИИ ПРИСТУПОВ НА ФОНЕ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМА И РАЗВИТИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ

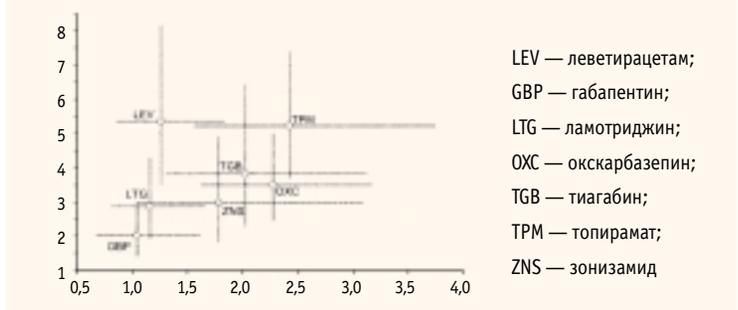
Аггравация приступов — явление учащения и/или утяжеления эпилептических приступов в результате назначения нового для больного противоэпилептического препарата. Учащение приступов при правильном, соответствующем форме эпилепсии назначении препарата называется парадоксальной реакцией. Согласно Elger C.E. et al. [17], риск развития аггравации существует при назначении любого противоэпилептического препарата, варьируя в пределах 2—3% при назначении клоназепам и вальпроата и возрастая до 10% при назначении топирамата. При назначении леветирацетама детям с рефрактерной эпилепсией также следует учитывать риск парадоксальной реакции. В исследовании Nakken K.O., Eriksson A.S., Lossius R. [18] назначение леветирацетама 44 детям с рефрактерной эпилепсией привело к увеличению частоты приступов более чем на 25% у 19 детей (44%). Риск аггравации необходимо учитывать при назначении кеппры пациентам с резистентными к предшествующей терапии приступами.

ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ: УДЕРЖАНИЕ НА ПРЕПАРАТЕ

Уровень удержания на препарате (Retention rate) определяется как процент пациентов, продолжающих лечение исследуемым препаратом через определенный промежуток времени, обычно через 6 или 12 мес. от начала исследования, и является интегрированным показателем, отражающим как его переносимость, так и возможность развития толерантности к нему [19].

В британском исследовании Simister R.J. et al. [20] сравнивались уровни удержания на нескольких но-

Рисунок 1. График показателей отношения шансов по Mantel-Haenszel для 50% и более снижения частоты приступов (по вертикали) и отмены препарата (по горизонтали) (Otoul C. et al., 2005 [22]).



вых противоэпилептических препаратах у взрослых пациентов с хронической эпилепсией и задержкой умственного развития. Через 2 года после начала лечения уровень удержания составил 85% для окскарбазепина, 57% для ламотриджина, 56% для леветирацетама и 45% для топирамата. Для тиагабина и габапентина уровень удержания составил 24 и 15% соответственно. Наибольшая частота побочных действий зарегистрирована при применении топирамата (60%), наименьшая — леветирацетама (16%).

Chung S. et al. [21] изучены показатели удержания на 5 новых противоэпилептических препаратах: леветирацетаме, ламотриджине, окскарбазепине, топирамате и зонизамиде. Уровень удержания оценивался на 4, 12, 24, 52 и 104-й нед. Всего в исследовании проанализированы 828 назначений. Уровень удержания был наиболее высоким для ламотриджина (74,1%), за ним следовали зонизамид (60,2%), окскарбазепин (58,8%), леветирацетам (53,6%) и топирамат (44,2%). Отмена препаратов чаще всего была связана с неэффективностью (29,5%) и седативными побочными эффектами (20,5%). Как правило, препарат отменялся в первые 6 мес. терапии. Некоторые причины отмены были специфичны для конкретных противоэпилептических препаратов: нарушение поведения и возбудимость при применении леветирацетама, сыпь, связанная с приемом карбамазепина и ламотриджина. Применение окскарбазепина вызывало гипонатриемию, а топирамата и зонизамида — образование камней в почках.

Эффективность и уровень отмены леветирацетама сравнивались с другими препаратами II поколения

в мета-анализе Otoul C. et al. (2005). Результаты трех двойных слепых исследований уровня ответа на леветирацетам/плацебо как дополнительную терапию (всего 592 пациента на леветирацетаме) и четырех исследований уровня отмены (всего 672 пациента на леветирацетаме) сравнивались с результатами Кокрановских обзоров для габапентина, ламотриджина, окскарбазепина, тиагабина, топирамата и зонизамида. Результаты непрямого сравнения представлены на рисунке 1. Исследование показало, что при краткосрочном наблюдении у кепстры как дополнительной терапии соотношение показателей уровня ответа и уровня отмены более благоприятное, чем у других антиконвульсантов [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, леветирацетам является противоэпилептическим препаратом широкого спектра действия, чья эффективность доказана при применении как у взрослых, так и у детей при различных формах эпилепсии и типах приступов. Препарат характеризуется хорошей переносимостью и благоприятным когнитивным профилем. Отмечается улучшение когнитивных функций как у пациентов с нормальным интеллектом, так и в группе эпилептических энцефалопатий. К достоинствам препарата относятся: возможность начать лечение с терапевтической дозы в первый же день, отсутствие взаимодействия с другими препаратами, высокая эффективность, быстрый ответ на терапию и высокий уровень удержания на препарате.



ЛИТЕРАТУРА

- Dooley M, Plosker G.L. Levetiracetam. A Review of its Adjunctive Use in the management of Partial Onset Seizures. //Drugs. — 2000; 60; 4; 871—893.
- Lynch B.A., Lambeng N., Nocka K. et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam //PNAS. — 2004; 29; 26; 9861—9866.
- French J., Arrigo C. Rapid Onset of Action of Levetiracetam in Refractory Epilepsy Patients. //Epilepsia — 2005; 46; 2; 324—326.
- Morell M.J., Leppik I., French J. et al. The KEEPERIII trial: levetiracetam adjunctive treatment of partial-onset seizures in an open-label community-based study. //Epilepsy Research — 2003; 54; 153—161.
- Glauser T.A., Pellock J.M., Bebin E.M. et al. Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial-onset seizures. //Epilepsia. — 2002; 43; 5; 518—524.
- Lagae L., Buyse G., Ceulemans B. Clinical experience with levetiracetam in childhood epilepsy: an add on and mono-therapy trial. //Seizure. — 2005; 14; 66—71.
- Krauss G.L., Betts T., Abou-Khalil B. et al. Levetiracetam treatment of idiopathic generalized epilepsy. //Seizure. — 2003; 12; 617—620.
- Di Bonaventura C.D., Fattouch J., Mari F. et al. Clinical experience with levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy according to different syndrome types. //Epileptic Disord 2005; 7; 3; 231—235.
- Magaudda A., Gelisse P., Genton P. Antimyoclonic effect of levetiracetam in 13 patients with Unverricht-Lundborg disease: clinical observations. //Epilepsia. — 2004; 45; 6; 678—681.
- Engel J.R. A Proposed Diagnostic Scheme for People With Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. //Epilepsia. — 2001; 42; 6; 796—803.
- Lawlor K.M., Devlin A.M. Levetiracetam in the treatment of infantile spasms. //Eur J Paediatr Neurol. — 2005; 9; 1; 19—22.
- Kossoff E.H., Boatman D., Freeman J.M. Landau-Kleffner syndrome responsive to levetiracetam. //Epilepsy Behav. — 2003; 4; 5; 571—575.
- De Los Reyes E.C., Sharp G.B., Williams J.P., Hale S.E. Levetiracetam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. //Pediatr Neurol. — 2004; 30; 4; 254—256.
- Shorvon S.D. Handbook of epilepsy treatment. Blackwell Science Ltd, Oxford, GB.
- Cramer J.A., Arrigo C., Van Hamm?e G. et al. Effect of levetiracetam on epilepsy-related quality of life //Epilepsia. — 2000; 41; 868—874.
- Cramer J.A., Perrine K., Devinsky O. et al. Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. //Epilepsia. — 1998; 39; 81—88.
- Elger C.E. et al. Aggravation of Focal Epileptic Seizures by Antiepileptic Drugs. //Epilepsia. — 1998; 39; Suppl 3; 15—18.
- Nakken K.O., Eriksson A.S., Lossius R., Johannessen S.I. A paradoxical effect of levetiracetam may be seen in both children and adults with refractory epilepsy. //Seizure. — 2003; 12; 1; 42—46.
- Ермаков А.Ю., Болдырева С.Р. Традиционные и новые антиконвульсанты в эпилептологии. //Лечащий врач. — 2007, № 5.
- Simister R.J., Sander J.W., Koeppe M.J. Long-term retention rates of new antiepileptic drugs in adults with chronic epilepsy and learning disability. //Epilepsy Behav. — 2007; 10; 2; 336—339.
- Chung S., Wang N., Hank N. Comparative retention rates and long-term tolerability of new antiepileptic drugs. //Seizure. — 2007; 16; 4; 296—304.
- Otoul C., Arrigo C., van Rijckevorsel K., French J. Meta-analysis and indirect comparisons of levetiracetam with other second-generation antiepileptic drugs in partial epilepsy. //Clin Neuropharmacol. — 2005; 28; 2; 72—78.