

Эффективность и переносимость леветирацетама (препарат Кеппра®) в лечении эпилепсии: обзор литературы

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святого Луки»;
Россия, 143396, Москва, Троицк, дер. Пучково, ул. Светлая, 6

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, у значительной части пациентов (около 30 %) не удается достичь полного контроля над приступами, в связи с чем остается актуальным создание новых антиэпилептических препаратов (АЭП), рациональных комбинаций существующих АЭП с учетом их механизмов действия. Особый интерес представляют препараты с отличным от других АЭП механизмом действия (к таким препаратам относятся леветирацетам, лакосамид, перампанел и др.). Авторы представляют обзор литературы, посвященный одному из новых препаратов — леветирацетаму (Кеппра) — с отличным от других АЭП механизмом действия. Леветирацетам одобрен к применению в инициальной монотерапии парциальной эпилепсии с вторичной генерализацией или без нее у пациентов с 16 лет, в дополнительной терапии парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее у детей с 1 месяца (оральный раствор) и с 6 лет (таблетированная форма), а также с 12 лет в дополнительной терапии миоклонических приступов при юношеской миоклонической эпилепсии и в лечении генерализованных тонико-клонических приступов при идиопатической генерализованной эпилепсии. В обзоре подробно рассматриваются механизм действия, фармакокинетика, данные об эффективности и переносимости леветирацетама в лечении эпилепсии. Полученные результаты исследований позволяют сделать вывод о том, что леветирацетам — хорошо изученный и перспективный препарат для лечения разных форм эпилепсии в моно- и политерапии.

Ключевые слова: эпилепсия, эпилептический приступ, фармакорезистентность, леветирацетам, механизм действия, фармакокинетика, эффективность, переносимость, монотерапия, политерапия

DOI: 10.17650/2073-8803-2015-10-2-38-53

EFFICACY AND TOLERABILITY OF LEVETIRACETAM (KEPPRA®) IN THE TREATMENT OF EPILEPSY: REVIEW OF LITERATURE

K. Yu. Mukhin, O. A. Pylaeva

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, 6 Svetlaya St., Puchkovo, Troitsk, Moscow, 143396, Russia

In spite of substantial progress in epileptology, complete seizure control cannot be achieved in a considerable proportion of patients (about 30 %); in this regard, the synthesis of new antiepileptic drugs (AEDs) and rational combinations of available AEDs in view of their mechanisms of action remains relevant. Of particular interest are drugs with different mechanisms of action in relation to other AEDs (these drugs include levetiracetam, lacosamide, perampanel, etc.). The authors provide a literature review dealing with one of the new drugs — levetiracetam (Keppra) that has a different mechanism of action, as compared with other AEDs. Levetiracetam has been approved for use as initial monotherapy for partial-onset epilepsy with or without secondary generalization in patients who are at least 16 years of age, as adjunctive treatment of partial-onset seizures with and without secondary generalization in babies who are at least 1 month old (oral solution) or in children who are at least 6 years old (tablets), and in patients who are at least 12 years of age as adjunctive treatment of myoclonic seizures in juvenile myoclonic epilepsy and as therapy for generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. The review details the mechanism of action of levetiracetam, its pharmacokinetics, and data on its efficacy and tolerability in the treatment of epilepsy. The findings have led to the conclusion that levetiracetam is a well-studied and promising drug used in the mono- and polytherapy of different forms of epilepsy.

Key words: epilepsy, epileptic seizure, pharmacoresistance, levetiracetam, mechanism of action, pharmacokinetics, efficacy, tolerability, monotherapy, polytherapy

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, у значительной части пациентов (около 30 %) не удается достичь полного контроля над приступами [2, 3, 16, 59–62, 90]. В связи с этим особенно актуальным становится выбор эффективных методов лечения и создание новых антиэпилептических препаратов (АЭП), которые позволят полностью исключить или значительно снизить частоту приступов, а значит, и повысить качество жизни пациентов

[73, 74]. Еще один из подходов — рациональные комбинации существующих АЭП с супрааддитивным и синергичным эффектами [62]. Рациональная комбинация АЭП с учетом механизмов их действия может улучшить эффективность и переносимость терапии даже у фармакорезистентных пациентов [93]. Длительное наблюдение показывает, что у 20–30 % пациентов с неконтролируемой эпилепсией в дальнейшем удастся достичь ремиссии при смене режима терапии [32].

В последние годы создан ряд препаратов, которые относят к новым АЭП, среди них: ламотриджин, окскарбазепин, леветирацетам, лакосамид, топирамат, фелбамат, вигабатрин, габапентин, тиагабин, руфинамид, зонисамид, прегабалин, перампанел. В этой группе есть препараты с особенным, отличным от других АЭП механизмом действия (например, леветирацетам, лакосамид, перампанел и др.), что позволяет воздействовать на различные звенья патогенеза эпилепсии и достигать высокой эффективности в отношении контроля над приступами.

Леветирацетам (Кеппра, UCSB) – производное пирролидона (S-энантиомер α -этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамида) – один из новых и перспективных АЭП с принципиально иным механизмом действия (отличным от механизма действия других АЭП). Леветирацетам был синтезирован в 90-е годы прошлого века на основе пирацетама (препарата ноотропного ряда) путем внедрения этиловой группы в семейство пирролидонов. Начал применяться в США с 1999 г., в Европе – с 2000 г.

Таким образом, леветирацетам широко применяется в клинической практике с начала века, и в настоящее время доказана высокая эффективность этого препарата при большинстве эпилептических приступов (парциальных и генерализованных) у детей и взрослых, в монотерапии и в качестве дополнительного препарата, а также подтверждена хорошая переносимость препарата, в том числе у детей, беременных женщин и пожилых людей [29, 73].

Механизм окончательно не известен. Предполагается новый механизм действия: связывание с протеином синаптических пузырьков 2A (synaptic vesicle 2A, SV2A). Препарат ингибирует высвобождение кальция из нейронов, уменьшает проводимость высоковольтных кальциевых каналов N-типа в гиппокампе, уменьшает действие цинка и β -карболинов на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты и глициновые рецепторы, таким образом снижая активность негативных модуляторов этих рецепторов, а также подавляет избыточную синхронизацию нейронов [64].

По мнению авторов, леветирацетам имеет практически идеальную фармакокинетику [1, 91]. К фармакокинетическим преимуществам препарата относятся: быстрая и практически полная абсорбция (прием препарата с пищей не снижает этот показатель), высокая биодоступность при пероральном приеме, минимальный метаболизм (метаболизм в печени отсутствует), гидролиз ацетамидной группы, преимущественное выведение с мочой – примерно 34 % дозы препарата проходит метаболизм и 66 % в неизменном виде выводится с мочой (у детей метаболизм на 30 % выше, чем у взрослых), отсутствие влияния на систему цитохромов P450, отсутствие феномена аутоиндукции, низкий процент связывания с белками (< 10 %), линейная

фармакокинетика, отсутствие необходимости в определении концентрации в плазме, длительное фармакодинамическое действие (что позволяет принимать препарат 2 раза в день), высокий терапевтический индекс [1, 91]. Период полувыведения у взрослых здоровых добровольцев и взрослых с эпилепсией составляет 6–8 ч, у детей с эпилепсией – 5–7 и пожилых здоровых добровольцев – 10–11 ч [76]. Так как препарат имеет низкий процент связывания с белками и не метаболизируется в печени, для леветирацетама характерен очень низкий потенциал лекарственных взаимодействий (с другими АЭП и препаратами других групп, в том числе оральными контрацептивами) по сравнению с другими антиконвульсантами, что крайне важно при политерапии и служит очень важным преимуществом препарата [64]. Однако другие АЭП могут влиять на уровень леветирацетама: при совместном применении препарата с АЭП – индукторами микросомальных ферментов печени (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) распад леветирацетама может ускоряться на 20–37 % [83]. Этот факт следует учитывать при политерапии.

Выпускается в форме таблеток (по 250, 500 и 1000 мг; возможно деление и измельчение таблеток), раствора для перорального применения (100 мг/мл, флакон 300 мл); разработана также жидкая форма для парентерального введения (концентрат для приготовления инъекционного раствора 100 мг/мл, ампулы по 5 мл, для применения в тех ситуациях, когда пероральное введение невозможно). Средняя терапевтическая доза у взрослых варьирует от 1000 до 3000 мг/сут. У детей в возрасте от 6 месяцев до 17 лет с массой тела менее 50 кг 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, увеличивая дозу на 20 мг/кг/сут каждые 14 дней. У детей в возрасте от 1 до 6 месяцев начальная доза составляет 7 мг/кг 2 раза в сутки, в зависимости от клинической эффективности и переносимости доза может быть повышена до 21 мг/кг 2 раза в сутки. Увеличение дозы не должно превышать 7 мг/кг 2 раза в сутки каждые 2 нед.

Леветирацетам одобрен в монотерапии для стартового лечения впервые выявленной парциальной эпилепсии у пациентов с 16 лет, с вторичной генерализацией или без нее; другие зарегистрированные показания к применению препарата включают: применение в дополнительной терапии парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее у детей с 1 месяца – для формы орального раствора и с 6 лет – для таблетированной формы; с 12 лет применение в дополнительной терапии миоклонических приступов при юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ), а также для лечения генерализованных

тонино-клонических приступов при идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) [64].

Эффективность леветирацетама в лечении эпилепсии

Эффективность леветирацетама в лечении эпилепсии подтверждена в многочисленных рандомизированных контролируемых многоцентровых исследованиях. Леветирацетам в дополнительной терапии и монотерапии уменьшает 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 впервые диагностированными фокальными приступами. Леветирацетам также достоверно эффективней плацебо в дополнительной терапии ИГЭ с миоклоническими приступами и генерализованными судорожными приступами [64]. Кроме того, у пациентов, получавших леветирацетам, отмечено достоверное улучшение связанного со здоровьем качества жизни по сравнению с плацебо [64].

Международные рекомендации по применению леветирацетама

В табл. 1 представлены современные показания к применению леветирацетама и других АЭП в каче-

Таблица 1. Новые рекомендации Международной противэпилептической лиги (International League Against Epilepsy – ILAE) по инициальной монотерапии АЭП при различных типах эпилептических приступов и различных эпилептических синдромах [38]

Тип приступов или эпилептический синдром	Исследования I класса, n	Исследования II класса, n	Исследования III класса, n	Доказательный уровень эффективности препарата (перечисление препаратов 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 пожилых	1	1	3	A: GBP, LTG; B: нет; C: CBZ; D: TPM, VPA
Генерализованные тонино-клонические приступы у взрослых	0	0	27	A: нет; B: нет; C: CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA; D: GBP, LEV, VGB
Генерализованные тонино-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: ETM, VPA; B: нет; C: LTG; D: нет
Роландическая эпилепсия	0	0	3	A: нет; B: нет; C: CBZ, VPA; D: GBP, LEV, OXC, STM
ЮМЭ	0	0	1	A: нет; B: нет; C: нет; D: TPM, VPA

Примечание. Уровни доказательности: A – 1 или более исследований I класса или 2 или более исследований II класса – эффективность данного АЭП при данной форме эпилепсии у данной категории пациентов установлена; B – 1 исследование или метаанализ II класса – АЭП, вероятно, эффективен; C – 2 или более исследований III класса – АЭП, возможно, эффективен; D – 1 исследование III класса или экспертная оценка, мнение опытных врачей – АЭП потенциально эффективен. CBZ – карбамазепин, LEV – леветирацетам, PHT – фенитоин, ZNS – зонисамид, VPA – вальпроаты, GBP – габапентин, LTG – ламотриджин, OXC – окскарбазепин, PB – фенобарбитал, TPM – топирамат, VGB – вигабатрин, CZP – клоназепам, PRM – примидон, CLB – клобазам, STM – сультам, ETM – этосуксимид.

стве инициальной монотерапии при различных эпилептических приступах и синдромах, основанные на принципах доказательной медицины.

В отчете ИАЕ говорится 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 [39].

Таким образом, в соответствии с современными рекомендациями ИАЕ, леветирацетам имеет наиболее высокий доказательный уровень (уровень А) при инициальной монотерапии фокальных приступов у взрослых.

Назначение АЭП – ответственность и прерогатива врача [84]. Врач всегда может полагаться на свой опыт и принимать решение при выборе АЭП, наиболее подходящего для каждого конкретного больного [39]. Однако принятие подобного решения требует большого опыта и обширного запаса знаний в разных областях, постоянно обновляемого и совершенствуемого; и обладать всеми этими качествами может только эксперт в клинической эпилептологии. Поэтому врач должен быть информирован о наиболее перспективных и эффективных доказательных подходах к применению АЭП в клинической практике, разработанных в настоящее время.

Рекомендации, основанные на данных доказательной медицины, введены в практику в 1991 г. и представляют собой наиболее рациональный и перспективный терапевтический подход. Они создаются и пересматриваются в результате интеграции знаний, полученных на основе наиболее достоверных данных современных научных исследований и клинической экспертизы. Цель применения доказательной медицины в практике врача заключается в выборе оптимальных методов лечения на основании наилучших доступных в настоящее время доказательств, а также в защите больного от методов лечения, основанных на непроверенных предположениях. Стратегией определения наилучшего метода лечения обычно является проведение правильно спланированных рандомизированных клинических исследований (как правило, с дизайном двойного слепого исследования). Если надежных доказательств недостаточно или они не могут быть непосредственно применимы к конкретному больному, доказательный уровень ниже. В этих ситуациях особое значение имеют фундаментальные клинические навыки, логика клинического мышления и накопленный опыт врача [74].

Рекомендации экспертов

В табл. 2 и 3 представлены показания к применению леветирацетама в сравнении с другими АЭП, по данным С.Р. Panayiotopoulos (2010) [73].

В своем обзоре С.Р. Panayiotopoulos (2010) предлагает рекомендации, основанные на данных доказательной

Таблица 2. Эффективность основных АЭП при разных типах эпилептических приступов (взято с изменениями из С.Р. Panayiotopoulos, 2010 [73])

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

Примечание. Курсивом выделены АЭП, которые не показаны для лечения ИГЭ, однако карbamазепин, окскарbamазепин и фенитоин могут использоваться при некоторых формах первичных генерализованных тонико-клонических приступов.

Таблица 3. Рекомендации по применению новых и старых АЭП в лечении эпилептических приступов и основных эпилептических синдромов (взято с изменениями из С.Р. Panayiotopoulos, 2010 [73])

Эпилептические приступы/синдромы	АЭП первого выбора в порядке убывания значимости в отдельности для старых и новых АЭП (новые АЭП выделены курсивом)	АЭП второго выбора в порядке убывания значимости в отдельности для старых и новых АЭП (новые АЭП выделены курсивом)
Фокальные (простые и сложные) приступы с вторичной генерализацией в генерализованные тонико-клонические приступы или без нее	Карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал; <i>леветирацетам, окскарбазепин, ламотриджин, топирамат</i>	Клобазам, вальпроат; <i>лакосамид, габапентин, зонисамид, прегабалин, тиагабин</i>
Изолированные первично-генерализованные тонико-клонические приступы	Вальпроат, фенобарбитал, фенитоин; <i>леветирацетам, ламотриджин, топирамат</i>	Карбамазепин; <i>окскарбазепин</i>
Изолированные миоклонические приступы	Клоназепам, вальпроат, фенобарбитал; <i>леветирацетам</i>	Фенитоин, этосуксимид; <i>топирамат, зонисамид</i>
Изолированные абсансы (типичные и атипичные)	Вальпроат, этосуксимид; <i>ламотриджин</i>	Клоназепам; <i>леветирацетам, зонисамид, топирамат</i>
Негативный миоклонус и атонические приступы	Этосуксимид, вальпроат; <i>леветирацетам</i>	Клоназепам; <i>зонисамид, топирамат</i>
Тонические приступы	Вальпроат, фенитоин, фенобарбитал; <i>топирамат, ламотриджин</i>	Клоназепам, клобазам; <i>зонисамид</i>

медицины, и делает вывод о том, что леветирацетам — наиболее перспективный из новых АЭП в лечении фокальных и генерализованных эпилепсий [73].

Эффективность леветирацетама при резистентных фокальных приступах

Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность леветирацетама при симптоматической фокальной эпилепсии (СФЭ), резистентной к терапии. В опорных клинических исследованиях дополнительной 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 % в группе леветирацетама (по сравнению с 10–23 % в группе плацебо). Ремиссия приступов достигнута у 11–35 % пациентов в группе леветирацетама по сравнению с 3–18 % в группе плацебо (все различия достигали статистически значимых значений в отношении частоты простых парциальных, сложных парциальных и вторично-генерализованных приступов, за исключением процента ремиссии простых парциальных приступов) [23].

В открытом исследовании Т.А. Glauser et al. (2002) с участием 24 пациентов в возрасте 6–12 лет с резистентной фокальной эпилепсией при введении леветирацетама в качестве дополнительного препарата ремиссия была достигнута в 8 % случаев, урежение приступов — у 52 % пациентов [41].

G. Coppola et al. (2004) включили в исследование 99 детей, подростков и молодых взрослых (в возрасте от 12

месяцев до 32 лет, средний возраст — 14 лет) с резистентной к терапии симптоматической или криптогенной парциальной или генерализованной эпилепсией. Леветирацетам применяли в дополнительной терапии. После периода катамнестического наблюдения (от 3 нед до 29 мес, в среднем — 6,7 мес) у 11 (11,1 %) пациентов была достигнута ремиссия (криптогенная парциальная эпилепсия — 5 пациентов; симптоматическая парциальная эпилепсия — 6 пациентов). Редукция приступов более 75 % зарегистрирована у 14 (14,1 %) пациентов и > 50 % — еще у 8 (8,1 %). Таким образом, в целом урежение приступов на 50 % и более достигнуто у 22 % пациентов. Легкие и транзиторные побочные эффекты (преимущественно раздражительность и сонливость) зарегистрированы у 17 (17,2 %) пациентов [26].

В нашем исследовании (К.Ю. Мухин и соавт., 2008) участвовали 114 пациентов с СФЭ и предположительной СФЭ. Ремиссия достигнута у 17,5 % больных, урежение приступов — у 52,5 %, без эффекта — 27,5 %, аггравация — у 2,5 %. В целом позитивный эффект был достигнут в 70 % случаев [8].

G. Ganeva et al. (2004) наблюдали 20 пациентов (13 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 27 до 68 лет с резистентной фокальной эпилепсией. Продолжительность заболевания составила от 10 лет до 41 года. Леветирацетам добавляли к предыдущей терапии в начальной дозе 1000 мг/сут с постепенным увеличением дозы до 3000 мг/сут. Наблюдение продолжалось в течение 14–18 мес. В течение последних 6 мес у 30 % пациентов наблюдалась свобода от приступов, у 40 % отмечалась редукция приступов 75 %. Леветирацетам хорошо переносился без значимых нежелательных явлений, требующих снижения дозы или отмены терапии [33].

К. Kelly et al. (2003) наблюдали 62 пациента (38 мужчин и 24 женщины) в возрасте от 12 до 66 лет с нарушениями обучения и резистентной эпилепсией. Пациенты принимали леветирацетам в дополнительной терапии. Через 6 мес 38 % пациентов достигли свободы от приступов, средняя суточная доза у этих пациентов составила 1050 мг. У 25 % пациентов наблюдалось сокращение частоты приступов 50 % и более на средней суточной дозе 2650 мг. Авторы заключили, что леветирацетам эффективен у больных с трудноконтролируемой эпилепсией и нарушениями обучения [54].

В проспективном исследовании Y. Zhang et al. (2014) участвовали 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. Блокирование эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) зарегистрировано у 52,5 % больных. Побочные эффекты были минимально выражены и не требовали отмены препарата [97].

Применение леветирацетама у детей раннего возраста

Целью исследования J.E. Piña-Garza et al. (2009) явилась оценка эффективности и переносимости леветирацетама в дополнительной терапии 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 1 или 2 АЭП). Проведено многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. Пациентам, включенным в исследование, проводился 48-часовой видео-ЭЭГ-мониторинг в условиях стационара до и в конце 5-дневного периода наблюдения после назначения препарата (леветирацетама или плацебо). Дети, у которых было зарегистрировано не менее 2 фокальных приступов при проведении первичного видео-ЭЭГ-мониторинга, были рандомизированы для приема леветирацетама (доза препарата в зависимости от возраста: 40 мг/кг/сут (в возрасте от 1 до 6 месяцев) и 50 мг/кг/сут – в возрасте 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 ИТТ-анализа (intention-to-treat analysis – анализ в зависимости от назначенного лечения); 111 пациентов завершили исследование. Доля респондеров (детей с уменьшением средней ежедневной частоты фокальных приступов) при проведении 48-часового видео-ЭЭГ-мониторинга (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 по сравнению 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; $p < 0,001$). Отмечена хорошая переносимость леветирацетама у детей раннего возраста. Связанные с лечением побочные эффекты зарегистрированы у 55,0 % пациентов, получавших леветирацетам, и у 44,6 % пациентов, получавших плацебо (ИТТ-популяция). Из побочных эффектов чаще встречались сонливость (13,3 % – леветирацетам, 1,8 % – плацебо) и раздражительность (11,7 % – леветирацетам, 0 % – плацебо) [79].

Целью исследования Y. Nu et al. (2009) явилась оценка эффективности и безопасности дополнительной терапии леветирацетамом у детей младше 4 лет с резистентной эпилепсией [46]. В исследование были включены 112 детей в возрасте от 4 месяцев до 4 лет с резистентной эпилепсией, получавших леветирацетам в качестве дополнительного препарата. Стартовая доза леветирацетама составила 10 мг/кг. В дальнейшем доза повышалась на 10 мг/кг каждую неделю до достижения терапевтической дозы (20–40 мг/кг). Проводилась оценка эффективности и переносимости терапии. Средний период наблюдения составил 13 мес (6–22 мес). Лечение леветирацетамом было эффективно у 43 (38,4 %) детей (снижение частоты приступов на 50 % или более), и у 14 (12,5 %) детей была достигнута ремиссия. Связанные с терапией побочные эффекты были расценены как легкие и включали беспокойство, уменьшение длительности сна, ночные страхи, сонливость, тошноту и рвоту. У большинства детей побочные эффекты легко переносились или исчезли 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.

Леветирацетам при идиопатической генерализованной эпилепсии и юношеской миоклонической эпилепсии

К настоящему времени накоплены многочисленные данные, свидетельствующие об избирательной эффективности леветирацетама при ИГЭ, в частности при ЮМЭ [4–8].

В исследовании N. Specchio et al. (2008) изучалось влияние леветирацетама на интериктальную эпилептиформную активность и фотопароксизмальный ответ на ЭЭГ у больных ЮМЭ. Обследованы 48 пациентов, из них 10 с впервые установленным диагнозом ЮМЭ. Средняя доза леветирацетама составляла 2200 мг/сут, а средний период наблюдения – 19,3 мес. До начала лечения межприступная эпилептиформная активность на ЭЭГ констатировалась у 91 % больных, а фотопароксизмальный ответ – у 35 %. На фоне терапии леве-

тирацетамом полная нормализация ЭЭГ констатировалась в 56 % случаев, а блокирование или выраженная редукция фотопароксизмальной реакции – в 76 %. В результате исследования авторы сделали вывод о высокой эффективности леветирацетама в блокировании интериктальных эпилептиформных разрядов и фотопароксизмального ответа на ЭЭГ [87]. Ранее D.G. Kasteleijn-Nolst Trenite et al. (1996) показали эффективность леветирацетама в блокировании фотосенситивности у больных эпилепсией [52].

Исследование К.Ю. Мухина и соавт. (2009) [7] 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 уменьшил проявления фотосенситивности как по клиническим проявлениям, так и по данным ЭЭГ. Влияние леветирацетама на эпилептиформную активность было менее выражено в группе больных, получавших политерапию (комбинацию с вальпроатами или суксилепом), и при наличии абсансов ($n = 2$). Это согласуется с результатами исследования D.V. Sharpe et al. (2008), в котором отмечен недостаточный эффект леветирацетама при атипичном течении ЮМЭ и наличии у больных абсансных приступов [82].

Эффективность леветирацетама в лечении эпилепсии при наследственных заболеваниях

В своем исследовании N. Specchio et al. (2010) описали выраженный терапевтический эффект у 8 девочек с синдромом Ретта и резистентной к лечению эпилепсией [86].

Леветирацетам может быть эффективен в дополнительной терапии прогрессирующей миоклонической эпилепсии (синдром Унферрихта–Лундборга), преимущественно в отношении миоклонических приступов [80].

J.W. Cho, J.H. Lee (2014) описали эффективное купирование ритмичного миоклонуса правой стопы у 72-летней пациентки с кортикобазальной дегенерацией. Антимиоклонический эффект леветирацетама, по мнению авторов, опосредован подавлением патологической корковой возбудимости (так как купирование миоклонуса сопровождалось нормализацией ранее повышенной амплитуды соматосенсорных вызванных потенциалов) [23].

Эффективность длительного лечения леветирацетамом

В ретроспективное многоцентровое наблюдательное исследование D. Peake (2007) были включены 200 детей в возрасте от 3 месяцев до 19 лет с различными резистентными формами эпилепсии. Доза леветира-

цетама варьировала от 8 до 100 мг/кг/сут (средняя доза – 39 мг/кг/сут). Положительный эффект достигнут в 60 % случаев. Процент удержания на терапии через 1 год составил 49 % (с учетом того, что исследование включало только детей с тяжелыми резистентными формами эпилепсии, данный показатель очень высок) [77].

Целью исследования R. Kuba et al. (2010) явилась оценка эффективности и переносимости длительной терапии леветирацетамом в клинической практике. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 218 пациентов (преимущественно взрослых), в большинстве случаев страдающих фокальными формами эпилепсии, получавших леветирацетам в дополнительной или в монотерапии в течение длительного времени (до 36 мес). Оценивался показатель «удержание на терапии», учитывались причины отмены леветирацетама и частота достижения ремиссии. Показатель «удержание на терапии» через 6, 12, 24 и 36 мес после начала терапии 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 %) в связи с недостаточной эффективностью и у 14 пациентов (20,9 %) в связи с побочными эффектами. В целом у 24 (11,0 %) из 218 пациентов была достигнута ремиссия продолжительностью 36 мес. Результаты исследования показали эффективность и хорошую переносимость длительной терапии леветирацетамом у взрослых пациентов с эпилепсией.

Безопасность и переносимость леветирацетама

Побочные эффекты леветирацетама, зарегистрированные в клинических исследованиях, как правило, были легко или умеренно выражены. Леветирацетам не вызывал когнитивных нарушений и повышения веса, однако был ассоциирован с поведенческими побочными эффектами у некоторых пациентов [64].

Хорошая переносимость леветирацетама в клинической практике отмечается многими авторами. Результаты многих исследований подтверждают, что по переносимости леветирацетам имеет преимущества перед базовыми и новыми АЭП. Наиболее распространенные побочные эффекты: сонливость, раздражительность, тошнота и рвота, головокружение, головная боль, тремор, гиперкинезы, эмоциональная лабильность, раздражительность, бессонница, тревога, потеря аппетита и двоение в глазах. Побочные эффекты обычно выражены незначительно и не требуют отмены препарата. Для леветирацетама характерен низкий уровень системной токсичности. В том числе авторы подчеркивают отсутствие системной идиосинкразии, токсического действия на печень, гематотоксического действия, эндокринных нарушений. Леветирацетам связан с низким риском развития идиосинкразии (в литературе встречается лишь одно

сообщение – К. Eleni, 2014 [31]) в отличие от карбамазепина и ламотриджина, наиболее часто вызывающих аллергические реакции (кожная сыпь возникает у 10–20 % больных) [41].

Леветирацетам практически не обладает гематотоксическим действием. В литературе встречается лишь единичное описание лейкопении у детей [30]. Влияния на другие гематологические параметры выявлено не было.

Леветирацетам не влияет на функцию печени и поджелудочной железы (описание острого панкреатита и повышение уровня трансаминаз у взрослой пациентки, представленное N.J. Azar, P. Aune (2013), носит единичный характер [15]). Леветирацетам не влияет на рост волос и не вызывает косметических побочных эффектов. В современной литературе найдено лишь 1 сообщение о редких случаях выпадения волос, связанных с введением леветирацетама. X. Zou et al. (2014) описали 5 случаев обратимой алопеции, развившейся в течение 2 мес после введения леветирацетама [98]. Ни в одном случае алопеция не стала причиной отмены препарата, однако у 1 пациента этот побочный эффект привел к снижению дозы. Алопеция – крайне редкий побочный эффект леветирацетама, носит обратимый характер (при снижении дозы или отмене препарата).

Леветирацетам не вызывает обменных и метаболических нарушений. Описан единичный случай развития симптоматической гипокальциемии и гипомagneмией у 23-летней пациентки с эпилепсией через месяц после замены вальпроата на леветирацетам [12].

По мнению С.Р. Panayiotopoulos (2010), основными побочными эффектами леветирацетама являются раздражительность, поведенческие нарушения, астения и головокружение. Однако, что крайне важно, леветирацетам (наряду с некоторыми другими АЭП, включая вигабатрин, тиагабин, прегабалин), по мнению автора, не вызывает серьезных побочных реакций [73].

Прием леветирацетама (наряду с ламотриджином) характеризуется стабильным весом тела, что повышает комплаентность этих препаратов (особенно при лечении пациентов женского пола в препубертатном и пубертатном периодах) и позволяет избежать многих осложнений, связанных с развитием ожирения, – гормональные изменения, нарушение менструального цикла, повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [23, 74]. По мнению многих авторов, изменение веса тела при длительной терапии часто снижает качество жизни больных и может привести к нарушению комплаентности терапии и даже к самопроизвольной отмене препарата. Поэтому выбор препарата, не влияющего на вес тела (например, ламотриджин и леветирацетам), имеет несомненное преимущество для пациентов [23].

По мнению E. Ben-Menachem (2007), малоподвижный образ жизни у пациентов с эпилепсией вносит важный вклад в повышение веса на фоне терапии. Автор относит к АЭП, не влияющим на вес, ламотриджин, леветирацетам и фенитоин [19].

Однако в последние годы появились данные о том, что леветирацетам также может повышать [78] или снижать вес [35]. Однако эти единичные исследования не позволяют опровергать ранее полученные выводы о том, что леветирацетам не оказывает выраженного влияния на вес тела.

Авторы отмечают, что леветирацетам (наряду с ламотриджином и габапентином) не оказывает столь выраженного нарушения структуры сна, как старые АЭП, или даже вызывает его нормализацию у пациентов с эпилепсией [1].

Влияние леветирацетама на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение

Многие авторы отмечают позитивное влияние леветирацетама на когнитивные функции [1, 18, 71]. В исследовании M. Neuwirth et al. (2006) позитивный эффект леветирацетама на высшую психическую сферу был зарегистрирован у 30 % пациентов [71].

Однако на фоне приема леветирацетама нарушения поведения встречаются с частотой 10–51 % и включают также тревогу, эмоциональную лабильность, невротические реакции, апатию, депрессию [20, 53, 58, 69, 72, 89]. Леветирацетам может вызывать или усиливать возбудимость, раздражительность, колебания настроения и агрессивность [25]. Основные побочные эффекты, приводящие к отмене леветирацетама: нарушение поведения и враждебность. Крайне редко встречаются психотические проявления [24, 53, 57, 75], в том числе в рамках феномена насильственной нормализации [55]. По мнению многих исследователей, частота поведенческих побочных эффектов при приеме леветирацетама выше у детей, чем у взрослых; и у детей с предшествующими поведенческими или когнитивными нарушениями [43, 53, 57].

J. Schiemann-Delgado et al. (2011) провели многоцентровое несравнительное исследование длительной (48 нед) терапии леветирацетамом для оценки когнитивных функций и поведения у 103 детей в возрасте 4–16 лет с фокальными приступами. Авторы отметили хорошую переносимость терапии; из побочных эффектов наиболее часто встречались головная боль (24,3 %), агрессия (7,8 %) и раздражительность (7,8 %). Отменили препарат в связи с побочными эффектами у 4,9 % пациентов [81].

В исследовании M.C. Gustafson et al. (2002) с участием 155 детей, получавших леветирацетам, авторы выявили закономерность развития поведенческих побочных реакций в зависимости от предшествующих нарушений поведения. У 18 из 63 детей с пред-

шествующими поведенческими нарушениями отмечено усугубление поведенческих нарушений, у 25 изменения отсутствовали, у 20 выявлено улучшение. Из 52 детей без предшествующих нарушений поведения в 42 случаях изменения отсутствовали, у 5 пациентов отмечено улучшение и только в 5 случаях поведенческие нарушения появились после начала терапии. В 30 % случаев у детей с нарушением поведения, связанным с терапией леветирацетамом, также были отмечены поведенческие нарушения и при приеме других АЭП [43].

В литературе имеются данные о том, что введение пиридоксина в средней дозе 7 мг/кг/сут уменьшает выраженность поведенческих нарушений, возникших в связи с терапией леветирацетамом, однако механизм остается неизвестным [67].

Целью исследования Р.М. Levisohn et al. (2009) было изучение потенциального влияния леветирацетама на когнитивные функции в дополнительной терапии у детей с фокальными плохо контролируемыми приступами [63]. Проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности терапии. В исследование вошли дети (4–16 лет; коэффициент интеллекта (IQ) ≥ 65), у которых было зарегистрировано не менее 1 фокального приступа в течение 4 нед, предшествовавших скрининговому периоду исследования, несмотря на лечение 1 или 2 АЭП. Дети были рандомизированы в соотношении 2:1 для приема леветирацетама (20–60 мг/кг/сут) или плацебо в течение 12 нед. В исследование были включены и прошли рандомизацию 99 пациентов. Анализ результатов проводился в 2 популяциях пациентов: в ИТТ-анализ были включены 98 пациентов (64 больных, получавших леветирацетам, и 34 больных, получавших плацебо). В РР-анализ (per protocol — анализ данных пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом) были включены 73 пациента (46 больных, принимавших леветирацетам, и 27 пациентов, принимавших плацебо). Оценка когнитивных функций проводилась с помощью батареи тестов для оценки памяти и внимания Международной шкалы действия Лейтер (Leiter international performance scale). Изменение показателя памяти по данной шкале (в сравнении с исходным уровнем) рассматривалось в качестве первичной конечной точки. При проведении РР-анализа методом наименьших квадратов (стандартная ошибка) были получены значения: 5,36 (1,78) для леветирацетама и 5,17 (2,33) для плацебо; различия (90 % двусторонний ДИ) составляли 0,19 (–4,69; 5,08). Леветирацетам не уступал плацебо по исследуемым показателям, так как нижняя граница при 90 % ДИ превышала установленное пограничное значение (–9,0). Это доказывает, что плацебо не имеет преимуществ перед леветирацетамом по отсутствию негативного влияния на когнитивные

функции пациентов. Не обнаружены статистически значимые различия между группами леветирацетама и плацебо по результатам нейропсихологических тестов: WRAML (Wide range assessment of memory and learning-2 indexes — Батарея оценки памяти и обучения) и показателю по шкале Лейтер для оценки исследователем. Средняя редукция частоты фокальных приступов по сравнению с исходным уровнем составила 91,5 % для леветирацетама и 26,5 % для плацебо; доля пациентов, у которых отмечалось уменьшение частоты приступов ≥ 50 % на фоне лечения, составила 62,5 и 41,2 % соответственно; свобода от приступов (ремиссия) была достигнута у 46,9 и 8,8 % соответственно (ИТТ-анализ). Побочные эффекты зарегистрированы у 89,1 % пациентов, получавших леветирацетам, и у 85,3 % пациентов, получавших плацебо. Побочные эффекты, встречающиеся с частотой ≥ 10 % в группе леветирацетама и чаще встречающиеся при приеме леветирацетама, чем плацебо, включали головную боль, назофарингит, усталость, рвоту, сонливость и агрессию [63].

Таким образом, влияние лечения на когнитивные функции не отличалось у детей, получавших в дополнительной терапии леветирацетам или плацебо. Леветирацетам не оказывал негативного влияния на когнитивные функции детей с эпилепсией. Результаты исследования продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость леветирацетама.

В современной литературе встречается двойное мнение в отношении позитивного или негативного влияния леветирацетама у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и эпилепсией. Имеются отдельные сообщения о положительном влиянии леветирацетама при сочетании эпилепсии и СДВГ.

С другой стороны, в отечественной литературе описан случай развития СДВГ при введении леветирацетама [10]. В зарубежной литературе при приеме леветирацетама описаны случаи усиления возбудимости, раздражительности, колебаний настроения и периодической агрессивности [20, 25, 58, 72, 81, 89]. Важно иметь в виду, что усиление раздражительности и возбудимости может усиливать проявления СДВГ у больных эпилепсией [9].

Н. Kanemura et al. (2014) изучали связь между поведенческими нарушениями, локализацией пароксизмальных аномалий на ЭЭГ и применением леветирацетама у 12 детей с первазивными расстройствами развития и эпилепсией [51]. В 8 случаях на ЭЭГ регистрировалась фокальная эпилептиформная активность (спайки) в лобных отведениях, в 3 случаях — роландические комплексы и в 1 случае — генерализованная эпилептиформная активность. У 8 (66,7 %) из 12 пациентов получен четкий терапевтический ответ в отношении редукции частоты приступов и эпилептиформ-

ных нарушений на ЭЭГ ($\geq 50\%$ редукция частоты приступов и эпилептиформных аномалий на ЭЭГ). У 6 (75%) из 8 данных пациентов было отмечено улучшение поведенческих проблем ($\geq 50\%$ редукция панического и/или агрессивного поведения). У данных 6 пациентов эпилептиформная активность на ЭЭГ выявлялась в лобной области. Таким образом, у пациентов с эпилептиформной активностью в лобной области была получена статистически значимая корреляция между редукцией эпилептиформной активности на ЭЭГ, уменьшением частоты эпилептических приступов и улучшением поведения ($p < 0,05$).

В фундаментальной работе М. Mula и J.W. Sander (2007) все АЭП разделены по риску депрессии. Наибольшая частота развития симптомов депрессии зарегистрирована на фоне терапии барбитуратами, вигабтрином и топираматом и достигала 10%, однако она еще более высока у пациентов из группы риска по развитию данных нарушений. На фоне приема зонисамида депрессия была зарегистрирована примерно у 7% пациентов с эпилепсией. Тиагабин, леветирацетам и фелбамат занимают промежуточное положение, распространенность депрессии – примерно 4% или ниже. Фенитоин, этосуксимид, карбамазепин, окскарбазепин, габапентин, вальпроат натрия, прегабалин и ламотриджин – все эти препараты ассоциируются с низким риском развития депрессии ($< 1\%$). Таким образом, по данным М. Mula и J.W. Sander (2007), леветирацетам относится к АЭП с промежуточным риском развития депрессии (около 4%) [68]. J.P. Vande Griend et al. (2009) описали 2 случая развития депрессии при введении леветирацетама у пожилых пациентов с эпилепсией [92]. В литературе встречаются единичные случаи появления суицидальных мыслей, ассоциированные с терапией леветирацетамом [28, 37, 68].

Безопасность леветирацетама во время беременности

По данным исследований на животных и регистров беременности, леветирацетам достаточно безопасен во время беременности и имеет низкий тератогенный риск.

Преимущества леветирацетама у женщин:

- сочетается со всеми видами контрацепции;
- не характерны косметические побочные эффекты;
- не снижает фертильность;
- не вызывает нейроэндокринных нарушений, в том числе аменореи;
- минимальный тератогенный риск (2,7–3,1%) [84].

Отмечено, что этот препарат значительно проникает в грудное молоко, но большинство авторов рекомендуют не прерывать грудного вскармливания [49, 50, 88, 95].

Исследования на животных показали отсутствие негативного действия леветирацетама во время беременности.

J.S. Kim et al. (2007) изучали проапоптозное действие АЭП (фенитоин, вальпроат и фенобарбитал) в незрелом мозге животных, а также эффекты индуцированных (электрошоком) судорожных приступов. Каждый из этих препаратов вызывал выраженную клеточную гибель нейронов в специфических регионах мозга, в то время как леветирацетам даже в высоких дозах (до 1500 мг/кг) не оказывал подобного действия. Программируемая клеточная гибель, индуцированная вальпроатами, не изменялась после предварительного электросудорожного воздействия. Исследование показало, что некоторые АЭП смещают программируемую клеточную гибель к противоположному концу спектра и провоцируют избыточную гибель нейронов. Авторы идентифицировали по крайней мере один АЭП (леветирацетам), который был лишен проапоптозного эффекта в головном мозге младенцев даже в высоких дозах [56].

Целью исследования J.S. Kim et al. (2007) явилось изучение потенциальной нейротоксичности трех АЭП (карбамазепин, топирамат и леветирацетам) при их воздействии на развивающийся мозг крыс в монотерапии или в комбинациях. Выраженность клеточной гибели, индуцированной АЭП, оценивалась в нескольких регионах головного мозга детенышей крыс (на 8-й день жизни) при помощи TUNEL-метода – метода определения апоптоза в гистологических срезах (terminal deoxyribonucleotidil transferase-mediated dUTP nickend labeling) – через 24 ч после проведения медикаментозной терапии. Карбамазепин в монотерапии не усиливал нейродегенерацию в дозах до 50 мг/кг, однако этот препарат значительно усиливал клеточную гибель в дозе 100 мг/кг. В комбинации с фенитоином карбамазепин в дозе 50 мг/кг, но не 25 мг/кг, значительно усиливал фенитоин-индуцированную клеточную гибель. Хотя топирамат (20–80 мг/кг) в монотерапии не индуцировал нейродегенерацию, во всех дозах этот препарат вызывал эксацербацию фенитоин-индуцированной нейродегенерации. Леветирацетам (250–1000 мг/кг) в монотерапии не индуцировал клеточную гибель и эксацербацию фенитоин-индуцированной нейродегенерации. Из всех изучаемых комбинаций препаратов только леветирацетам (250 мг/кг) в сочетании с карбамазепином (50 мг/кг) не индуцировал нейродегенерацию. Эти данные подтверждают важность оценки безопасности различных комбинаций АЭП, вводимых в раннем возрасте, в период активного развития, и подчеркивают неправомочность экстраполяции (суммации) эффектов отдельных АЭП. Хотя карбамазепин и топирамат в монотерапии не индуцировали гибель нейронов, оба препарата при комбинированной терапии способствовали эксацербации фенитоин-индуцированной клеточной гибели. Напротив, в связи с тем, что сопутствующее лечение леветирацетамом и карбамазепином не приводило к усилению

клеточной гибели в развивающемся мозге, представляется возможным избежать проявлений проапоптозного эффекта даже при политерапии путем правильного подбора комбинаций АЭП. Эти препараты в монотерапии или в комбинации могут рассматриваться как перспективные АЭП для лечения женщин во время беременности, а также для лечения эпилепсии у недоношенных и новорожденных [56].

В исследовании S. Hunt et al. (2006) получены данные по исходам беременности у 117 женщин, которые получали леветирацетам в моно- и политерапии во время вынашивания ребенка по поводу эпилепсии с фокальными приступами с вторичной генерализацией и без нее, а также по поводу миоклонуса и генерализованных приступов в рамках ИГЭ. Основным критерием оценки исхода беременности было возникновение грубых врожденных аномалий развития. У новорожденных детей 3 (2,7 %) женщин, которые получали леветирацетам в политерапии, отмечались грубые врожденные аномалии развития (95 % ДИ 0,9–7,7). У всех матерей, принимавших леветирацетам в монотерапии, дети родились без грубых врожденных аномалий развития. Полученные данные достаточно обнадеживающие, несмотря на небольшое число наблюдений [47].

Во время беременности возможно снижение концентрации леветирацетама. По данным исследований, проблему может представлять повышение клиренса леветирацетама во время беременности, что требует коррекции дозы [44].

По данным исследования I. Hoeritzauer et al. (2012), 39 женщин с частыми эпилептическими приступами получали монотерапию леветирацетамом во время беременности. Улучшение (ремиссия приступов или значительное урежение) было зарегистрировано в 17,9 % случаев, ухудшение – в 30,8 %, без изменения – в 51,3 %. Авторы подтвердили предположение о том, что метаболизм леветирацетама может увеличиться во время беременности, в связи с чем доза леветирацетама была повышена у 48,7 % пациентов.

В исследовании E. Mawhinney et al. (2013) обобщены данные об исходе беременности, включенные в регистр эпилепсии и беременности в период с октября 2000 по август 2011 г. Анализ включал 671 беременность. Из них 304 женщины получали леветирацетам в монотерапии и 367 – в комбинации с другими АЭП. Зарегистрировано только 2 (0,70 %) случая врожденных пороков развития в группе монотерапии (95 % ДИ 0,19–2,51) и 19 (5,56 %) случаев в группе политерапии (95 % ДИ 3,54–8,56). Частота пороков развития в группе политерапии зависела от совместно принимаемых препаратов и была наименьшей при комбинации с ламотриджином (1,77 %; 95 % ДИ 0,49–6,22) по сравнению с вальпроатом (6,90 %; 95 % ДИ 1,91–21,96) и карбамазепином (9,38 %; 95 % ДИ 4,37–18,98) [66].

S.A. Chaudhry, G. Jong и G. Koren (2014) опубликовали систематический обзор доступных литературных данных о безопасности применения леветирацетама во время беременности. В обзор включено 8 исследований, отвечающих критериям включения; 5 регистров беременности и 1 популяционное когортное исследование. В целом у 1213 беременных женщин, включенных в анализ, было диагностировано 27 (2,2 %) случаев врожденных пороков развития на монотерапии леветирацетамом (95 % ДИ 1,53–3,22). Напротив, политерапия с включением леветирацетама была ассоциирована с более высокой частотой врожденных мальформаций – 6,3 % (34 случаев из 541) (95 % ДИ 4,53–8,65; $p < 0,001$). В 2 дополнительных исследованиях изучалось влияние леветирацетама во время беременности на развитие детей – показатели развития детей были значительно лучше, чем в случаях воздействия вальпроевой кислоты во время беременности, и соответствовали показателям, полученным в контрольной группе (дети, матери которых не получали АЭП во время беременности) [22].

Таким образом, проведенный анализ показал, что в целом риск мальформаций плода в результате воздействия леветирацетама в I триместре беременности не отличается от популяционного риска (1–3 %) и леветирацетам не оказывает негативное влияние на развитие ребенка.

Грудное вскармливание. Леветирацетам, а также этосуксимид, вигабатрин, габапентин, прегабалин практически не связываются с белками, поэтому можно ожидать их поступления в грудное молоко в больших количествах; и их концентрация в грудном молоке может быть эквивалентна концентрации в плазме матери. Однако плазменная концентрация АЭП у новорожденных, получающих грудное вскармливание, во всех случаях ниже ожидаемой в связи с высокими показателями элиминации [50, 88, 95].

Безопасность и переносимость леветирацетама у пожилых пациентов

Сравнительная эффективность и переносимость АЭП у пожилых больных фокальной эпилепсией рассматривалась в исследовании K. Werhahn et al. (2012). В исследовании участвовали пациенты 60 лет и старше с впервые выявленной фокальной эпилепсией с назначением монотерапии. Применялись следующие АЭП: карбамазепин CR (200–1200 мг/сут), леветирацетам (500–3000 мг/сут) и ламотриджин (50–300 мг/сут). Титрование дозы проводили в течение 6 нед. Результаты исследования показали, что карбамазепин CR уступает по эффективности леветирацетаму и ламотриджину, причем леветирацетам переносится лучше других препаратов. Авторы сделали вывод о том, что леветирацетам по критериям эффективности/переносимости может быть рекомендован в каче-

Таблица 4. Переносимость новых АЭП у пожилых людей [42]

АЭП	Пациенты пожилого возраста, прекратившие лечение препаратом в связи с плохой переносимостью, %	Источник
Топирамат	14	J. Groselj et al. (2005)
Ламотриджин	18–20	M. Nieto-Barrera et al. (2001), M.J. Brodie et al. (1999)
Леветирацетам	19	J.A. Ferendelli et al. (2003)
Оскарбазепин	27	E. Kutluay et al. (2003)
Карбамазепин	42–52	M. Nieto-Barrera et al. (2001), M.J. Brodie et al. (1999)

стве стартовой монотерапии фокальной эпилепсии пожилых людей [94].

V. Belcastro et al. (2007) сообщают о монотерапии леветирацетамом в суточной дозе 1000–1500 мг у пациентов с болезнью Альцгеймера с поздним началом приступов. У 72 % пациентов отмечалась ремиссия в течение 1 года, 16 % прекратили прием леветирацетама из-за непереносимости препарата, 8 % не ответили на проводимую терапию, 4 % преждевременно выбыли из исследования [17].

J. Groselj et al. (2005) провели анализ переносимости АЭП в исследованиях, включавших пациентов пожилого возраста. Наилучшая переносимость (меньший процент отмены АЭП в связи с плохой переносимостью) зарегистрирована для топирамата, далее следуют ламотриджин и леветирацетам, менее благоприятные показатели выявлены для окскарбазепина и особенно карбамазепина (табл. 4) [42].

Аггравация эпилепсии

К настоящему времени получен целый ряд сообщений зарубежных и отечественных авторов о возможности аггравации при приеме АЭП [11, 21, 34, 36, 70, 85]. В том числе у 2 пациентов на фоне терапии леветирацетамом описано развитие (в качестве проявления аггравации) бессудорожного эпилептического статуса [13], у 2 пациентов – развитие негативного эпилептического миоклонуса и постоянной спайк-волновой активности в медленном сне [21], у 6 детей – аггравация абсансов при различных формах эпилепсии [14]. В целом аггравация чаще встречается у детей. Однако к настоящему времени получены лишь отдельные сообщения с небольшим числом наблюдений, что не позволяет утверждать повышенный риск аггра-

вации приступов определенного типа. По данным обзора E. R. Somerville (2002), в клинических исследованиях леветирацетама аггравация фокальных приступов при приеме препарата встречалась не чаще, чем при приеме плацебо. Автор предполагает, что аггравация может быть связана со спонтанным ухудшением в течение заболевания, а не с приемом АЭП [85].

Леветирацетам (препарат Кенпра®) в форме раствора для приема внутрь

Раствор леветирацетама (регистрация по применению в комбинированной терапии фокальной эпилепсии у пациентов с 1 месяца жизни) представляет собой новую удобную для применения лекарственную форму данного препарата. В 1 мл раствора содержится 100 мг препарата. Средние дозировки: 30–80 мг/кг/сут. Рекомендован прием 3 раза в сутки. Леветирацетам в форме раствора для перорального применения имеет несомненные преимущества у детей раннего возраста, а также у пациентов с детским церебральным параличом, тяжелой умственной отсталостью. Раствор леветирацетама не содержит алкоголя и сахара. Все формы леветирацетама для перорального применения биоэквивалентны и взаимозаменяемы. У детей с весом менее 20 кг J. W. Wheless (2007) рекомендует начинать терапию леветирацетамом с раствора, чтобы начать титрацию с требуемых низких доз. Раствор леветирацетама можно принимать как во время еды, так и вне приема пищи [96].

Исследования продемонстрировали биоэквивалентность раствора и таблетированной формы леветирацетама.

В одноцентровом рандомизированном открытом перекрестном исследовании I фазы (R. Coupez et al., 2003) каждый из 24 здоровых добровольцев получал однократно 750 мг леветирацетама в форме раствора или в таблетках в зависимости от группы рандомизации (7,5 мл 10 % раствора или 750 мг в таблетках) в 1-й день исследования и аналогичную дозу в другой форме препарата на 8-й день исследования. В течение 36 ч после каждого введения препарата проводили серию заборов крови для оценки фармакокинетических параметров. Исследование показало биоэквивалентность 2 форм леветирацетама по основным фармакокинетическим параметрам (различия показателей: площадь под кривой «концентрация–время» и максимальная концентрация в плазме не выходили за пределы 80–125 %, что указывает на биоэквивалентность). Отмечена хорошая переносимость 2 лекарственных форм препарата [27].

Изучались фармакокинетические особенности леветирацетама в форме раствора и различия фармакокинетики препарата, связанные с возрастом.

T. A. Glauser et al. (2007) оценивали фармакокинетические параметры леветирацетама и его основного метаболита у 12 пациентов младенческого

и детского возраста (от 2,3 до 46,2 месяца) в течение 24 ч после однократного приема раствора для перорального введения в дозе 20 мг/кг. Леветирацетам быстро всасывался и достигал максимальной концентрации в плазме (t_{max}) через $1,4 \pm 0,9$ ч после введения. Средний период полувыведения ($t_{1/2}$) составил $5,3 \pm 1,3$ ч, клиренс — $1,46 \pm 0,42$ мл/мин/кг. Значимых различий фармакокинетики в зависимости от пола пациентов выявлено не было. Нежелательные явления были зарегистрированы у 3 пациентов, однако были расценены как не связанные с приемом леветирацетама. Авторы сделали вывод о том, что средний период полувыведения леветирацетама короче, а клиренс выше у младенцев и детей, чем у взрослых (в соответствии с ранее опубликованными данными). При определении терапевтической дозы необходимо учитывать особенности клиренса, связанные с возрастом пациента. Результаты исследования показали, что в этой возрастной группе доза леветирацетама должна быть выше, чем у взрослых. Отмечена хорошая переносимость леветирацетама [40].

Результаты исследований продемонстрировали благоприятные органолептические свойства, легкость и удобство применения раствора леветирацетама для перорального введения, хорошую переносимость и высокую приемлемость и комплаентность терапии.

В перекрестном обсервационном исследовании J. Matias-Guiu et al. (2010) проведена оценка применения леветирацетама в форме раствора в клинической практике. Пациенты в возрасте 16 лет и старше (получавшие леветирацетам в форме раствора не менее 28 дней) заполнили опросники, оценивающие удобство применения данной лекарственной формы препарата и переносимость (побочные эффекты). В исследовании участвовали 389 пациентов, 361 (92,8 %) из них отметил удобство применения препарата и удовлетворенность терапией, все больные оценили переносимость препарата; 236 (65,3 %) из 361 пациента отметили приемлемость и удобство применения раствора леветирацетама; 150 (41,5 %) из 361 оценивали органолептические свойства препарата как «приятные» или «очень приятные», 196 (54,3 %) из 361 отметили, что препарат не имеет сильного вкуса и оставляемое препаратом послевкусие не вызвало неприятных ощущений; 75,3 % оценили препарат как «простой в применении» или «очень простой в применении»; 61,8 % — как «удобный в применении» или «очень удобный в применении». Отмечена положительная взаимосвязь между оценкой приемлемости препарата, благоприятными органолептическими характеристиками, легкостью и удобством в применении и оценкой пациентом комплаентности терапии ($p < 0,0001$ для каждого из параметров). Преимущества леветирацетама отметили 176 из 353 па-

циентов, которые ранее принимали другой АЭП, и 127 (72,2 %) из 176 отдали предпочтение раствору леветирацетама. Побочные эффекты отметили 39 (10 %) из 389 пациентов. Таким образом, взрослые пациенты с парциальными приступами отметили высокую приемлемость и хорошую переносимость леветирацетама в форме раствора для перорального применения [65].

Применение леветирацетама у пациентов с сопутствующими заболеваниями

Длительное лечение леветирацетамом, по данным исследований, хорошо переносится и не ассоциируется со значительными лекарственными взаимодействиями. Это имеет особое значение у больных эпилепсией, получающих политерапию, а также у пациентов с сопутствующими заболеваниями, получающих кроме АЭП также и препараты других групп. Следует учитывать частое сочетание эпилепсии с другими заболеваниями. При этом пациенты получают многочисленные препараты других групп в сочетании с АЭП, что повышает риск лекарственных взаимодействий и может ухудшать как эффективность, так и переносимость терапии. АЭП нового поколения, имеющие линейный фармакокинетический профиль, имеют явное преимущество перед старыми АЭП в лечении пациентов с эпилепсией и сопутствующей патологией. АЭП широко применяются в лечении различных неэпилептических синдромов в неврологии и психиатрии. С. Johannessen Landmark (2008) представил обзор клинической эффективности АЭП при заболеваниях неэпилептического спектра, основанный на недавно опубликованных результатах доклинических и клинических исследований; предпринимаются попытки установить связь между терапевтической эффективностью АЭП и механизмом действия препаратов, а также патофизиологическими процессами, ассоциированными с этими заболеваниями [48].

Таким образом, клинические исследования продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость леветирацетама у пациентов с эпилепсией и некоторыми сопутствующими заболеваниями. Леветирацетам эффективен и хорошо переносится у разных категорий пациентов, в том числе у детей и подростков, женщин (детородного возраста, беременных) и пожилых людей. Однако, поскольку благоприятные показатели эффективности и переносимости препарата были получены в клинических и постмаркетинговых исследованиях с применением оригинального леветирацетама, рекомендуется применение оригинального препарата, тем более у пациентов особых категорий — детей и подростков.

Принципиально важен благоприятный фармакокинетический профиль леветирацетама, включая ли-

нейную кинетику, незначительную выраженность лекарственных взаимодействий (что благоприятно отличает левитирацетам от других препаратов, особенно старых и традиционных АЭП).

Полученные результаты исследований позволяют сделать вывод о том, что левитирацетам — хорошо изученный и перспективный препарат для лечения разных форм эпилепсии в моно- и политерапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Воронкова К.В., Петрухин А.С., Пылаева О.А., Холин А.А. Рациональная антиэпилептическая фармакотерапия. М.: Бином, 2008. 192 с. [Voronkova K.V., Petrukhin A.S., Pylaeva O.A., Kholin A.A. Rational antiepileptic drug treatment. Moscow: Binom, 2008. 192 p. (In Russ.)].
2. Воронкова К.В., Пылаева О.А., Федин А.И. Современные принципы лечения фокальных эпилепсий. Эпилепсия 2011;1(4):2–14. [Voronkova K.V., Pylaeva O.A., Fedin A.I. Modern principles of localized epilepsies treatment. Epilepsia = Epilepsy 2011;1(4):2–14. (In Russ.)].
3. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. С. 543–62. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. Moscow: Meditsina, 2010. Pp. 543–62. (In Russ.)].
4. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия (справочное руководство). М.: Системные решения, 2008. 224 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Mironov M.B. Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy (reference manual). Moscow: Systemnye resheniya, 2008. 224 p. (In Russ.)].
5. Мухин К.Ю., Пилия С.В., Чадаев В.А. и др. Кеппра в лечении эпилепсии: эффективность и переносимость. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2005;105(1):49–51. [Mukhin K.Yu., Piliya S.V., Chadaev V.A. et al. Keppra in epilepsy treatment: efficacy and tolerability. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2005;105(1):49–51. (In Russ.)].
6. Мухин К.Ю., Тысячина М.Д., Миронов М.Б. и др. Кеппра в монотерапии эпилепсии: электро-клиническая эффективность и переносимость. Русский журнал детской неврологии 2007;2(3):14–23. [Mukhin K.Yu., Tsyachina M.D., Mironov M.B. et al. Keppra in monotherapy of epilepsy: electroclinical efficacy and tolerability. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2007;2(3):14–23. (In Russ.)].
7. Мухин К.Ю., Тысячина М.Д., Петрухин А.С. Левитирацетам в лечении юношеской миоклонической эпилепсии (предварительные результаты). Русский журнал детской неврологии 2009;4(1):3–10. [Mukhin K.Yu., Tsyachina M.D., Petrukhin A.S. Levetiracetam in treatment of juvenile myoclonic epilepsy (preliminary results). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2009;4(1):3–10. (In Russ.)].
8. Мухин К.Ю., Тысячина М.Д., Петрухин А.С. Применение Кеппры в лечении эпилепсии у детей и молодых взрослых. Материалы симпозиума «Левитирацетам в современной эпилептологии». Consilium Medicum (специальный выпуск) 2008. [Mukhin K.Yu., Tsyachina M.D., Petrukhin A.S. Administration of Keppra for epilepsy treatment in children and young adults. Materials of symposium “Levetiracetam in modern epileptology”. Consilium Medicum (special edition) 2008. (In Russ.)].
9. Пылаева О.А., Воронкова К.В., Петрухин А.С. и др. Эпилепсия и синдром дефицита внимания и гиперактивности (обзор литературы). Вестник эпилептологии 2011;1:3–16. [Pylaeva O.A., Voronkova K.V., Petrukhin A.S. et al. Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder (literature review). Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2011;1:3–16. (In Russ.)].
10. Холин А.А., Ильина Е.С. Сочетание эпилепсии с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (клинические примеры). Вестник эпилептологии 2011;1:16–22. [Kholin A.A., Ilyina E.S. Combination of epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder (clinical examples). Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2011;1:16–22. (In Russ.)].
11. Холин А.А., Федонюк И.Д., Колпакчи Л.М. и др. Агравация эпилепсии при терапии левитирацетамом: наблюдение 28 клинических случаев, факторы риска и профилактика. Русский журнал детской неврологии 2014;8(4)–9(1):5–22. [Kholin A.A., Fedonyuk I.D., Kolpakchi L.M. et al. Epilepsy aggravation at therapy with levetiracetam: observation of 28 clinical cases, risk factors and prevention. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2014;8(4)–9(1):5–22. (In Russ.)].
12. Aksoy D., Cevik B., Kurt S. et al. Hypokalemia and hypomagnesaemia related to levetiracetam use. J Clin Neurosci 2014;21(11):1989–90.
13. Atefy R., Tettenborn B. Nonconvulsive status epilepticus on treatment with levetiracetam. Epilepsy Behav 2005;6(4):613–6.
14. Auvin S., Chhun S., Berquin P. et al. Aggravation of absence seizure related to levetiracetam. Eur J Paediatr Neurol 2011;15(6):508–11.
15. Azar N.J., Aune P. Acute pancreatitis and elevated liver transaminases after rapid titration of oral levetiracetam. J Clin Neurosci 2014;21(6):1053–4.
16. Becerra J.L., Ojeda J., Corredera E., Ruiz Gimenez J. Review of therapeutic options for adjuvant treatment of focal seizures in epilepsy: focus on lacosamide. CNS Drugs 2011;25 Suppl 1:3–16.
17. Belcastro V., Costa C., Galletti F. et al. Levetiracetam monotherapy in Alzheimer patients with late-onset seizures: a prospective observational study. Eur J Neurol 2007;14(10):1176–8.
18. Ben-Menachem E. Levetiracetam: treatment in epilepsy. Expert Opin Pharmacother 2003;4(11):2079–88.
19. Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy — a review. Epilepsia 2007;48 Suppl 9:42–5.
20. Beran R.G., Berkovic S.F., Black A.B. et al. Efficacy and safety of levetiracetam 1000–3000 mg/day in patients with refractory partial-onset seizures: a multicenter, open-label single-arm study. Epilepsy Res 2005;63(1):1–9.
21. Caraballo R.H., Cersósimo R., De los Santos C. Levetiracetam-induced seizure aggravation associated with continuous spikes and waves during slow sleep in children with refractory epilepsies. Epileptic Disord 2010;12(2):146–50.
22. Chaudhry S.A., Jong G., Koren G. The fetal safety of levetiracetam: a systematic review. Reprod Toxicol 2014;46:40–5.
23. Cho J.W., Lee J.H. Suppression of myoclonus in corticobasal degeneration by levetiracetam. J Mov Disord 2014;7(1):28–30.
24. Chouinard M.J., Nguyen D.K., Clement J.F. et al. Catatonia induced by levetiracetam. Epilepsy Behav 2006;8(1):303–7.
25. Cook M., Shorvon S. The pharmacokinetics and clinical therapeutics of anti-epileptic drugs. In: Oxford textbook

- of epilepsy and epileptic seizures. Oxford: Oxford university press, 2013. Pp. 279–89.
26. Coppola G., Mangano S., Tortorella G. et al. Levetiracetam during 1-year follow-up in children, adolescents, and young adults with refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 2004;59(1): 35–42.
 27. Coupez R., Straetemans R., Sehgal G. et al. Levetiracetam: relative bioavailability and bioequivalence of a 10 % oral solution (750 mg) and 750-mg tablets. *J Clin Pharmacol* 2003;43(12):1370–6.
 28. Cramer J.A., De Rue K., Devinsky O. et al. A systematic review of the behavioral effects of levetiracetam in adults with epilepsy, cognitive disorders, or an anxiety disorder during clinical trials. *Epilepsy Behav* 2003;4(2):124–32.
 29. Devinsky O., Elger C. Efficacy of levetiracetam in partial seizures. *Epileptic Disord* 2003;5 Suppl 1:S27–31.
 30. Dinopoulos A., Attilakos A., Paschalidou M. et al. Short-term effect of levetiracetam monotherapy on haematological parameters in children with epilepsy: a prospective study. *Epilepsy Res* 2014;108(4):820–3.
 31. Eleni K. Dress syndrome induced by levetiracetam. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(2):377–8.
 32. Elger C.E., Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav* 2008;12(4):501–39.
 33. Ganeva G., Dimova D., Kuzmanova R., Georgieva A. Efficacy and safety of levetiracetam in the treatment of highly refractory epilepsy. *Eur J Neurol* 2004;11(Suppl 2):90.
 34. Gayatri N.A., Livingston J.H. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. *Dev Med Child Neurol* 2006;48(5):394–8.
 35. Gelisse P., Juntas-Morales R., Genton P. et al. Dramatic weight loss with levetiracetam. *Epilepsia* 2008;49(2):308–15.
 36. Giroux P. C., Salas-Prato M., Théorêt Y. et al. Levetiracetam in children with refractory epilepsy: lack of correlation between plasma concentration and efficacy. *Seizure* 2009;18(8):559–63.
 37. Givon L., Porter S., Padmanabhan B. et al. Levetiracetam, seizures, and suicidality. *Harv Rev Psychiatry* 2011;19:47–55.
 38. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al.; ILAE Subcommittee on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54(3):551–63.
 39. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47(7): 1094–120.
 40. Glauser T.A., Mitchell W.G., Weinstock A. et al. Pharmacokinetics of levetiracetam in infants and young children with epilepsy. *Epilepsia* 2007;48(6):1117–22.
 41. Glauser T.A., Pellock J.M., Bebin E.M. et al. Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: an open-label trial. *Epilepsia* 2002;43(5):518–24.
 42. Groseelj J., Guerrini R., Van Oene J. et al. TOP-INT-51 Investigators' Group. Experience with topiramate monotherapy in elderly patients with recent-onset epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2005;112(3):144–50.
 43. Gustafson M.C., Ritter F.J., Frost M.D. et al. Behavioral and emotional effects of levetiracetam in children with intractable epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:58–62.
 44. Harden C.L., Meador K.J., Pennell P.B. et al. Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): II: Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009;50(5): 1237–46.
 45. Hoeritzauer I., Mawhinney E., Irwin B. et al. Increased levetiracetam clearance in pregnancy: is seizure frequency affected? *Seizure* 2012;21(7):559–60.
 46. Hu Y., Liao J.X., Chen L. et al. Efficacy and safety of adjunctive levetiracetam in children younger than 4 years with refractory epilepsy. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2010;12(4):256–8.
 47. Hunt S., Craig J., Russell A. et al. Levetiracetam in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology* 2006;67(10):1876–9.
 48. Johannessen Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs* 2008;22(1):27–47.
 49. Johannessen S.I., Ben-Menachem E. Management of focal-onset seizures: an update on drug treatment. *Drugs* 2006;66(13): 1701–25.
 50. Johannessen S.I., Helde G., Brodtkorb E. Levetiracetam in serum and in breastmilk at birth and during lactation. *Epilepsia* 2005;46(5):775–7.
 51. Kanemura H., Sano F., Ohya T. et al. Effect of levetiracetam on behavioral problems in pervasive developmental disorder children with epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18(4):482–8.
 52. Kasteleijn-Nolst Trenité D.G., Marescaux C., Stodieck S. et al. Photosensitive epilepsy: a model to study the effects of antiepileptic drugs. Evaluation of the piracetam analogue, levetiracetam. *Epilepsy Res* 1996;25(3): 225–30.
 53. Kayani S., Sirsi D. The safety and tolerability of newer antiepileptic drugs in children and adolescents. *J Cent Nerv Syst Dis* 2012;4:51–63.
 54. Kelly K., Stephen L.J., Sills G.J., Brodie M.J.. Levetiracetam in patients with a learning disability and refractory epilepsy. *Epilepsia* 2003;44(Suppl 8):151.
 55. Kikuchi T., Kato M., Takahashi N. et al. Epileptic encephalopathy associated with forced normalization after administration of levetiracetam. *No To Hattatsu* 2013;45(5):375–8.
 56. Kim J., Kondratyev A., Gale K. Antiepileptic drug-induced neuronal cell death in the immature brain: effects of carbamazepine, topiramate, and levetiracetam as monotherapy versus polytherapy. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;323(1):165–73.
 57. Kossoff E.H., Bergey G.K., Freeman J.M. et al. Levetiracetam psychosis in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001;42(12):1611–3.
 58. Kuba R., Novotna I., Brazdil M. et al. Long-term levetiracetam treatment in patients with epilepsy: 3-year follow up. *Acta Neurol Scand* 2010;121(2):83–8.
 59. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51(6):1069–77.
 60. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342(5):314–9.
 61. Kwan P., Brodie M.J. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure* 2000;9(7):464–8.
 62. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother* 2006;6(3):397–406.
 63. Levisohn P.M., Mintz M., Hunter S.J. et al. Levetiracetam Study Group. Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia* 2009;50(11):2377–89.
 64. Lyseng-Williamson K.A. Levetiracetam: a review of its use in epilepsy. *Drugs* 2011;71(4):489–514.
 65. Matias-Guiu J., Molins A., Mauri J.A., Villar E. Acceptability and tolerability of levetiracetam oral solution for the treatment of partial-onset seizures: the SOLUCIÓN study. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2010;32(7):507–16.
 66. Mawhinney E., Craig J., Morrow J. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology* 2013;80(4):400–5.
 67. Miller G.S. Pyridoxine ameliorates adverse behavioral effects of levetiracetam in children. *Epilepsia* 2002;43:1.
 68. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf* 2007;30(7): 555–67.

69. Mula M., Trimble M.R., Sander J.W. Psychiatric adverse events in patients with epilepsy and learning disabilities taking levetiracetam. *Seizure* 2004;13(1):55–7.
70. 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):42–6.
71. Neuwirth M., Saracz J., Hegyi M. et al. Experience with levetiracetam in childhood epilepsy. *Ideggyogy Sz* 2006;59(5–6):179–82.
72. Opp J., Tuxhorn I., May T. et al. Levetiracetam in children with refractory epilepsy: a multicenter open label study in Germany. *Seizure* 2005;14(7):476–84.
73. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Springer, 2010. 654 p.
74. Panayiotopoulos C.P. Principles of therapy in the epilepsies. In: *Clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. Springer, 2007. Pp. 155–84.
75. Park E.M., Holmes J.A., Reeder-Hayes K.E. Acute mania associated with levetiracetam treatment. *Psychosomatics* 2014;55(1):98–100.
76. Patsalos P.N. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(11):707–24.
77. Peake D., Mordekar S., Gosalakal J. et al. Retention rate of levetiracetam in children with intractable epilepsy at 1 year. *Seizure* 2007;16(2):185–9.
78. Pickrell W.O., Lacey A.S., Thomas R.H. et al. Weight change associated with antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(7):796–9.
79. Piña-Garza J.E., Nordli D.R. Jr, Rating D. et al.; Levetiracetam N01009 Study Group. Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia* 2009;50(5):1141–9.
80. Roivainen R., Karvonen M.K., Puumala T. Seizure control in Unverricht-Lundborg disease: a single-centre study. *Epileptic Disord* 2014;16(2):191–5.
81. Schiemann-Delgado J., Yang H., de la Loge C. et al. A Long-term open-label extension study assessing cognition and behavior, tolerability, safety, and efficacy of adjunctive levetiracetam in children aged 4 to 16 years with partial-onset seizures. *J Child Neur* 2012;27(1):80–9.
82. Sharpe D.V., Patel A.D., Abou-Khalil B., Fenichel G.M. Levetiracetam monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2008;17(1):64–8.
83. Shorvon S. *Handbook of epilepsy treatment*. Singapore: Wiley-Blackwell, 2010.
84. Shorvon S. We live in the age of the clinical guideline. *Epilepsia* 2006;47(7):1091–3.
85. Somerville E.R. Aggravation of partial seizures by antiepileptic drugs: is there evidence from clinical trials? *Neurology* 2002;59(1):79–83.
86. Specchio N., Balestri M., Striano P. et al. Efficacy of levetiracetam in the treatment of drug-resistant Rett syndrome. *Epilepsy Res* 2010;88(2–3):112–7.
87. Specchio N., Boero G., Michelucci R. et al. Effects of levetiracetam on EEG abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2008;49(4):663–9.
88. Tomson T., Palm R., Källén K. et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period and lactation. *Epilepsia* 2007;48(6):1111–6.
89. Tsai J.J., Yen D.J., Hsieh M.S. et al. Efficacy and safety of levetiracetam (up to 2000 mg/day) in Taiwanese patients with refractory partial seizures: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2006;47(1):72–81.
90. Uebachs M., Albus C., Opitz T. et al. Loss of $\beta 1$ accessory Na^+ channel subunits causes failure of carbamazepine, but not of lacosamide, in blocking high-frequency firing via differential effects on persistent Na^+ currents. *Epilepsia* 2012;53(11):1959–67.
91. Ulloa C.M., Towfigh A., Safdieh J. Review of levetiracetam, with a focus on the extended release formulation, as adjuvant therapy in controlling partial-onset seizures. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009;5:467–76.
92. Vande Griend J.P., Linnebur S.A., Bainbridge J.L. Probable levetiracetam-associated depression in the elderly: two case reports. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;7(5):281–4.
93. Villanueva V., Lopez-Gomariz E., Lopez-Trigo J. et al. Rational polytherapy with lacosamide in clinical practice: results of a Spanish cohort analysis RELACOVA. *Epilepsy Behav* 2012;23(3):298–304.
94. Werhahn KJ. Epilepsy in the elderly. *Nervenarzt* 2012;83(2):201–4.
95. Westin A.A., Reimers A., Helde G. et al. Serum concentration/dose ratio of levetiracetam before, during and after pregnancy. *Seizure* 2008;17(2):192–8.
96. Wheless J.W. Levetiracetam in the treatment of childhood epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3(4):409–21.
97. Zhang Y., Zhai Q., Tang Z., Zhuo M. Therapeutic effect of levetiracetam add-on treatment for frontal lobe epilepsy in 105 children. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2014;34(3):364–7.
98. Zou X., Hong Z., Zhou D. Hair loss with levetiracetam in five patients with epilepsy. *Seizure* 2014;23(2):158–60.