Ретроспективное исследование эффективности и безопасности леветирацетама в дополнительном лечении резистентной эпилепсии у детей

С.О. АЙВАЗЯН*, Ю.С. ШИРЯЕВ

The retrospective study of efficacy and safety of levetiracetam as an add-on treatment of epilepsy in children

S.O. AIVAZYAN, YU.S. SHYRYAEV

Научно-практический центр медицинской помощи детям Департамента здравоохранения Москвы

Проанализированы истории болезней 192 пациентов в возрасте от 6 мес до 19 лет (средний возраст — 5,7 года) с фармакорезистентной эпилепсией, получавших леветирацетам в комбинации с другими антиконвульсантами. Выявлено, что леветирацетам обладает высокой эффективностью при использовании в качестве дополнительного препарата в лечении фармакорезистентной эпилепсии детского возраста. Редукция приступов >50%, включая пациентов с ремиссией, отмечена у 60,2%, ремиссия более 6 мес наблюдалась у 20,3%. Установлена высокая эффективность леветирацетама при припадках, вызванных пороками развития головного мозга (эффективность >50% наблюдалась у 66,7% пациентов), атипичной роландической эпилепсии (эффективность >50% — у 100% больных). Эффективность леветирацетама не зависела от очередности его назначения. Побочные эффекты леветирацетама, не угрожающие жизни, наблюдались у 6,2% пациентов, а показатель «удержания» на препарате составил 75,5%. У 5,7% больных при приеме леветирацетама отмечена аггравация приступов, не зависящая от формы эпилепсии, типа приступов, дозы препарата или антиконвульсантов в комбинации.

Ключевые слова: *леветирацетам, кеппра, резистентная эпилепсия, детский возраст.*

The objective was to retrospectively study the efficacy and safety of levetiracetam (keppra) as an add-on treatment of pharmacoresistant forms of epilepsy in children. We have analyzed medical histories of 192 patients with pharmacoresistant epilepsy admitted to a neurological department of the Research and Treatment Center of Children's Medical Care over the period of 2008—2011. The patient's age varied in the range from 6 months to 19 years (mean age 5.7 years). The results of the study revealed the high efficacy of levetiracetam as an add-on treatment of pharmacoresistant epilepsy in children. The efficacy of >50%, including patients in the remission, was found in 60.2%, the remission of more than 6 months was observed in 20.3% of patients. The efficacy of levetiracetam was higher in the treatment of the following variants of pharmacoresistant epilepsy: seizures caused by brain defects (the efficacy of >50% was seen in 66.7% of patients), atypical rolandic epilepsy (the efficacy of >50% was seen in 100% of patients). The efficacy of levetiracetam was not correlated with the priority of prescription of the drug that might be explained by the unique mechanism of the action of this anticonvulsant. Levetiracetam is well tolerated in the children age. Side-effects that were not life threatening were noted only in 6.2% of patients and the retention rate was 75.5%. The aggravation of seizures and EEG abnormalities, regardless of the epilepsy form, type of seizure, drug dose or the combination of anticonvulsants were seen in 5.7% of patients.

Key words: *levetiracetam, keppra, pharmacoresistant epilepsy, children age.*

Целью лечения эпилепсии является предотвращение развития эпилептических приступов путем длительного применения противоэпилептических препаратов (ПЭП). Безусловно, многолетний прием ПЭП в первую очередь предполагает минимальное количество побочных эффектов и хорошую переносимость препаратов даже в случае применения высоких дозировок, особенно в детском возрасте.

Эффективных и в то же время антиконвульсантов с хорошей переносимостью немного даже среди «новых» ПЭП. К этой немногочисленной группе относится противоэпилептический препарат леветирацетам (кеппра, (S)-α-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide), антиконвульсант широкого спектра действия, который благодаря своим эффективности, хорошей переносимости и благоприятным фармакокинетическим свойствам является оптимальным для применения в детском возрасте. Леветирацетам является производным пирролидона и по химической структуре отличается от известных противоэпилептических лекарственных средств. Механизм действия леветирацетама до конца не изучен, но очевидно, что он отличается от механизма действия других антиконвульсан-

© С.О. Айвазян, Ю.С. Ширяев, 2011

*Тел.: +7 (499) 730-9854

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2011;111:10:33

тов. Предполагается, что действие леветирацетама прежде всего основано на взаимодействии с белком 2А синаптического пузырька [12], который контролирует слияние синаптического пузырька с мембраной нейрона, регулируя таким образом экзоцитоз и высвобождение нейромедиаторов [4]. На основании проведенных исследований *in vitro* и *in vivo* предполагается, что леветирацетам не изменяет основные клеточные характеристики и нормальную нейротрансмиссию.

Фармакокинетические свойства леветирацетама изучены достаточно хорошо и выгодно отличают его от большинства других антиконвульсантов [2, 3, 5, 8]. Биодоступность леветирацетама очень высока и составляет 90—100%. Время достижения пиковой концентрации значительно меньше, чем у многих других ПЭП, что позволяет рассчитывать на быстрый клинический эффект. Связывание леветирацетама с белками плазмы составляет менее 10%. Препарат быстро и легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Период полувыведения составляет всего 5—8 ч и не изменяется в зависимости от дозы, способа применения или повторного приема, в результате чего токсические эффекты практически не наблюдаются, а стабильная (равновесная) концентрация достигается очень быстро, уже на 3—4-е сутки, что позволяет добиваться быстрого клинического эффекта. Препарат имеет линейную фармакокинетику, и это значительно облегчает тактику подбора адекватной и безопасной дозы. В отличие от некоторых современных антиконвульсантов назначение леветирацетама не требует длительного титрования дозы в начале лечения, что особенно важно у пациентов с частыми эпилептическими приступами.

Очень важная позитивная особенность леветирацетама — отсутствие каких-либо клинически значимых взаимодействий с другими антиконвульсантами. Препарат элиминируется исключительно через почки в неизмененном виде. Этот факт необходимо учитывать в периоде новорожденности, когда почечная экскреция снижена и ПЭП, элиминирующиеся через почки, имеют, соответственно, больший период полувыведения. В то же время леветирацетам совершенно не взаимодействует с такими классами печеночных ферментов, как цитохром Р450 (CYP) и уридин-дифосфат-глюкуронилтрансфераза (UGT). Большинство ПЭП выводятся из организма почти исключительно в результате печеночного метаболизма. У новорожденных, в особенности родившихся незрелыми, ферментативная активность CYP недостаточна (около 50—70% от уровня взрослого), и, следовательно, ПЭП, которые подвергаются метаболизму в печени перед выведением из организма, элиминируются очень медленно. В течение постнатального развития активность печеночных ферментов быстро возрастает и обнаруживает пик к 6 мес жизни, в 2—6 раз превышающий уровень взрослого человека. Впоследствии активность печеночного метаболизма постепенно снижается к 6 годам, тем не менее превышая показатели взрослого приблизительно в 2 раза, только к моменту пубертата активность печеночных ферментов понижается до уровня взрослого. Метаболические процессы, которые включают глюкуронидацию, достигают относительной зрелости к 3—4 годам жизни, что имеет значение для ПЭП, элиминирующихся подобным образом (например, ламотриджина и вальпроевой кислоты) [16]. Все перечисленные физиологические особенности эволюции ферментативных систем печени должны учитываться при назначении подавляющего большинства антиконвульсантов. Что же касается леветирацетама, то учитывать возрастную специфику его элиминации у здоровых детей, как указывалось выше, следует только в периоде новорожденности, когда почечная экскреция снижена, и препарат имеет больший период полувыведения. Благодаря указанным особенностям метаболизма леветирацетам обладает уникальным свойством не оказывать никакого влияния на другие ПЭП и при этом не подвергаться этому влиянию со стороны других антиконвульсантов при комбинированном лечении (табл. 1).

Открытые проспективные и ретроспективные исследования у детей с рефрактерными парциальными и/или генерализованными приступами свидетельствуют о высокой эффективности и переносимости леветирацетама при его использовании в качестве дополнительного препарата и/или в монотерапии [6, 17].

Цель настоящего исследования — ретроспективное изучение эффективности и переносимости леветирацетама (кеппры) в качестве дополнительной терапии у детей с фармакорезистентными формами эпилепсии.

Таблица 1. **Наиболее существенные фармакокинетические взаимодействия ПЭП [4, 5]**

ПЭП, концентрация которого оценивается	Добавляемый ПЭП										
	CBZ	PHT	PB	PRM	VPA	ESM	LTG	TPM	VGB	OXC	LEV
CBZ	↓	↓	↓	↓	↑E					↑E	
PHT									↓		
PB					↑						
PRM	↓	↓	↓		↑PB						
VPA	↓	↓	↓	↓							
ESM	↓	↓	↓	↓	↑						
LTG	↓	↓	↓	↓	↑					↓	
TPM	↓	↓	↓	↓							
VGB											
OXC	↓	↓	↓	↓							
LEV											

Примечание. CBZ — клобазам, PB — фенобарбитал, PHT — фенитоин, PRM — примидон, VPA — вальпроат, ETS — этосуксимид, CZP — клоназепам, LTG — ламотриджин, LEV — леветирацетам, OXC — окскарбазепин, TPM — топирамат, VGB — вигабатрин, CLB — клобазам, E — карбамазепина эпоксид.
↑ — повышение концентрации, ↓ — понижение концентрации,

Материал и методы

Были проанализированы истории болезни 192 детей, 98 мальчиков и 94 девочек, в возрасте от 6 мес до 19 лет (средний — 5,7 года), с фармакорезистентной эпилепсией, поступивших в неврологический стационар Научно-практического центра медицинской помощи детям за 3 года — с 2008 по 2010 г.

Все пациенты, вошедшие в исследование, когда-либо получали леветирацетам в различных комбинациях с другими ПЭП, из них в настоящее время леветирацетам продолжают принимать 106 пациентов.

Оценивались следующие показатели: форма эпилепсии; характер приступов; степень поражения головного мозга при нейровизуализации; эффективность лечения леветирацетамом; побочные эффекты леветирацетама; наличие аггравации приступов при назначении леветирацетама; показатель «удержания» на препарате; антиконвульсант, с которым комбинировался леветирацетам; зависимость эффективности леветирацетама от очередности его назначения.

Эпилептические приступы классифицировались в соответствии с семиологической классификацией, предложенной H. Luders и S. Noachtar [11]. Критериями фармакологической резистентности являлись неэффективность 2 и более базовых антиконвульсантов в максимально переносимых дозах и персистирование эпилептических приступов более 2 лет, за исключением случаев эпилептической энцефалопатии. Так называемыми базовыми антиконвульсантами являлись вальпроаты, карбамазепин и фенобарбитал.

Эффективность противоэпилептической терапии оценивалась по общепринятой методике в процентах: редукция приступов <50, >50, >75 и 100%. Ремиссия констатировалась в случае стойкого отсутствия приступов в течение 6 мес и более.

В качестве методов обследования применялись исследование неврологического статуса, видео-ЭЭГ-мониторинг, МРТ головного мозга. Результаты МРТ головного мозга интерпретировались следующим образом: норма; негрубое поражение — негрубые диффузные или унилатеральные повреждения (атрофия, глиоз и т.д.): грубое поражение — грубые диффузные или унилатеральные повреждения (атрофия, глиоз, энцефаломаляция и т.д.); пороки развития.

Результаты

Формы эпилепсии в исследуемой группе распределились следующим образом: симтоматическая фокальная и мультифокальная эпилепсия (СФЭ) — 125 пациентов, криптогенная фокальная эпилепсия (КФЭ) — 51, симптоматическая генерализованная эпилепсия (синдром Веста) — 1, идиопатическая фокальная эпилепсия (ИФЭ) — 6, идиопатическая генерализованная эпилепсия (ИГЭ) — 9 больных. В группу с ИФЭ вошли пациенты с атипичным течением роландической эпилепсии. Среди больных ИГЭ были: 1 пациент — с эпилепсией с миоклоническими абсансами (синдром Тассинари), 1 — с тяжелой миоклонической эпилепсией раннего детского возраста (синдром Драве), 1 — с миоклонико-астатической эпилепсией (синдром Дозе), 2 — с абсансами с миоклониями век (синдром Дживонса), 2 — с детской абсанс-эпилепсией с резистентным течением, 1 — с генерализованными судорожными приступами пробуждения (с резистентностью к фенобарбиталу и вальпроату), 1 — с доброкачественной миоклонической эпилепсией раннего детского возраста (с резистентностью к вальпроатам, ламотриджину, суксилепу).

У всех пациентов леветирацетам мог быть назначен как последним, так и предшествующим последнему препарату в комбинации. Дозы леветирацетама колебались в диапазоне от 12,5 до 100 мг/кг в сутки (средняя доза соответствовала 39,2 мг/кг в сутки), при этом максимальная рекомендуемая доза препарата у детей составляет 60 мг/кг в сутки, у подростков от 12 до 17 лет с массой тела 50 кг и более — 3000 мг в сутки максимально.

Эффективность в зависимости от этиологии эпилепсии

Полная редукция приступов (эффективность — 100%) наблюдалась у 39 (20,3%) больных. Среди пациентов этой группы формы эпилепсии распределились следующим образом: СФЭ — 20 (51,3%) пациентов, КФЭ — 13 (33,3%), ИФЭ (атипичная роландическая) — 3 (7,7%), ИГЭ (изолированные генерализованные судорожные приступы, синдром Дозе, доброкачественная миоклоническая эпилепсия раннего детского возраста) — 3 (7,7%). По данным нейровизуализации у 5 (12,8%) пациентов этой группы отмечались пороки развития головного мозга, а именно фокальная корковая дисплазия — у 2, регионарная пахигирия — у 1, билатеральная перисильвиарная полимикрогирия — у 1 и субэпендимальная гетеротопия — у 1. Грубое поражение головного мозга наблюдалось у 3 (7,7%) больных, негрубые изменения выявлялись у 12 (30,8%), норма — у 19 (48,7%).

Эффективность >75% отмечена у 13 (6,8%) пациентов. Среди них СФЭ была у 8 детей, в том числе с пороками развития головного мозга — синдромом Айкарди и билатеральной перисильвиарной полимикрогирией. КФЭ была у 4 пациентов, а ИФЭ (атипичная роландическая) — у 1.

Эффективность >50% отмечена у 79 (41,1%) пациентов. Из них СФЭ была у 57 (72,2%) детей, КФЭ — у 16, ИФЭ (атипичная роландическая) — у 2, ИГЭ (синдром Дживонса, синдром Тассинари, синдром Драве и детская абсанс-эпилепсия) — у 4. Доля грубых повреждений головного мозга по данным нейровизуализации у пациентов этой группы составила 35,4% (28 человек), в отличие от 7,7% в группе со 100% эффективностью. Число пациентов с пороками развития мозга составило 11 (13,9%), а у 1 диагностирован энцефалит Расмуссена.

Недостаточная эффективность препарата (<50%) отмечена у 61 (31,5%) пациента. Формы эпилепсии в этой группе распределились следующим образом: СФЭ — у 40 (65,6%) больных, КФЭ — у 20 (32,8%), ИГЭ (синдром Дживонса и детская абсанс-эпилепсия) — у 2. Примечательно, что у 40,5% пациентов этой группы на МРТ обнаруживались признаки негрубого поражения головного мозга или норма.

Эффективность в зависимости от доминирующего типа приступа

Эффективность леветирацетама в зависимости от типа приступа представлена в табл. 2. Наблюдались следующие виды приступов: эпилептические спазмы — 53 пациента, тонико-клонические — 23, миоклонические — 22,

Таблица 2. **Эффективность леветирацетама в зависимости от типа приступов**

Тип приступа	Эффект, число пациентов с приступами определенного типа							
	100%		>75%		>50%		<50%	
	n	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%
Гипомоторный	8	50	0	—	4	2,1	4	2,1
Тонический	5	33,3	2	13,3	4	2,1	4	2,1
Тонико-клонический	6	26,0	3	13,0	8	4,3	6	3,2
Клонический	2	25,0	1	12,5	3	1,6	4	2,1
Аутомоторный	5	27,8	1	5,6	7	3,7	5	2,7
Диалептический	2	20,0	1	10,0	3	1,6	4	2,1
Миоклонический	4	18,1	2	9,0	10	5,3	6	3,2
Версивный	3	16,7	1	5,6	8	4,3	6	3,2
Эпилептические спазмы	3	5,3	1	1,7	31	16,6	22	11,8

версивные и аутомоторные — по 18, гипомоторные — 16, тонические — 15, диалептические 10 и клонические — 8. Остальные типы припадков отмечались в незначительном количестве и не анализировались.

Суммарная высокая эффективность леветирацетама, включающая полную ремиссию и редукцию припадков более чем на 75%, в зависимости от типа приступа распределилась следующим образом: при гипомоторных приступах — у 50% пациентов, при тонических приступах — у 46,6%, при тонико-клонических — у 39%, при клонических — у 37,5%, при аутомоторных — у 33,4%, при диалептических — у 30%, при миоклонических — у 27,1%, при версивных — у 22,3% и при эпилептических спазмах — у 7%. Таким образом, максимальный эффект наблюдался в случае гипомоторных и тонических приступов, минимальная эффективность леветирацетама обнаруживалась в случае эпилептических спазмов.

Побочные эффекты

Среди 192 исследуемых побочные эффекты наблюдались у 12 пациентов, что составило 6,2%. Среди них отмечались сонливость — у 5 больных, рвота — у 2, сыпь — у 2, заторможенность/вялость — у 2 и возбуждение — у 1 пациента, при этом дозы не превышали 60 мг/кг в сутки, а средняя доза у пациентов этой группы составляла 34,7 мг/кг (диапазон от 25 мг/кг до 60 мг/кг). Ни в одном случае не наблюдалось серьезных побочных эффектов, угрожающих жизни пациента.

Аггравация приступов

Аггравация приступов наблюдалась у 11 (5,7%) пациентов. Среди них учащение приступов отмечалось у 10 детей, а изолированное ухудшение электроэнцефалограммы в виде значительного нарастания представленности и амплитуды эпилептифомной активности с феноменом вторичной билатеральной синхронизации — у 1 пациента. Какой-либо зависимости аггравации от типа приступов не выявлено. Все пациенты этой группы страдали СФЭ или КФЭ. У 9 больных с выявленной аггравацией приступов леветирацетам применялся в комбинации с вальпроатом, у 2 — с вальпроатом и бензодиазепинами, а у 1 — с вальпроатом и топираматом. Средняя суточная доза препарата соответствовала 37,4 мг/кг (диапазон от 16 до 100 мг/кг).

«Удержание» на терапии

При анализе длительности приема леветирацетама при отсутствии снижения его эффективности у пациентов с уровнем редукции приступов 75% и выше выяснилось, что удержание на препарате более 12 мес после его назначения отмечалось у 40 пациентов из 53, что составляет 75,5%.

Эффективность леветирацетама в зависимости от очереди выбора

Всем включенным в исследование пациентам леветирацетам назначался в качестве дополнительной терапии. Эффективность констатировалась в случае, если отмечалась редукция приступов более чем на 50%.

Первым антиконвульсантом леветирацетам был назначен 5 пациентам, но в дальнейшем он комбинировался с другими ПЭП, минимум поочередно с двумя. Во всех этих случаях был получен положительный эффект (2 пациента — эффект 100%, 1 — >75%, 2 — >50%). Вторым антиконвульсантом леветирацетам был назначен 14 больным. В этой группе его эффективность 50% и выше отмечалась у 10 (71,4%). В указанной группе, так же как и в первой, противоэпилептическое действие леветирацетама было значимым, но не полным, что требовало назначения комбинированной терапии минимум еще с одним антиконвульсантом. Таким образом, обе перечисленные группы пациентов соответствовали критериям фармакорезистентности. Леветирацетам был назначен третьим ПЭП 43 пациентам; эффективность более 50% в этой группе отмечена у 29 (67,4%) человек. Далее очередность назначения леветирацетама складывалась следующим образом: у 47 пациентов — леветирацетам четвертый по счету препарат, эффективность выше 50% — у 33 (70,2%); у 35 пациентов — леветирацетам пятый антиконвульсант, эффективность выше 50% — у 25 (71,4%); у 21 пациента леветирацетам назначен шестым антиконвульсантом, эффективность выше 50% — у 18 (90%); у 15 пациентов — леветирацетам седьмой по счету назначенный антиконвульсант, эффективность выше 50% наблюдалась у 6 (40%); у 8 пациентов — леветирацетам восьмой ПЭП, эффективность выше 50% — у 4 (50%) и, наконец, у 3 пациентов леветирацетам был назначен девятым антиконвульсантом, эффективность выше 50% была констатирована у 2 (см. рисунок).

Обсуждение

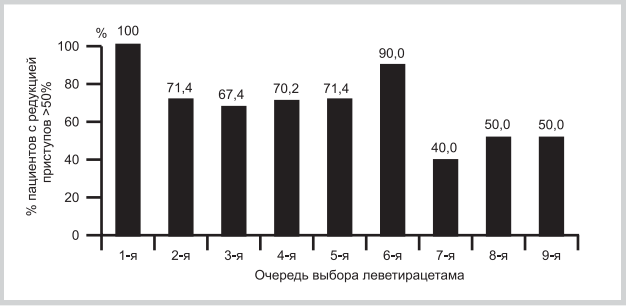
Анализируя результаты исследования, мы столкнулись с несколькими интересными и неожиданными фактами.

Во-первых, не было обнаружено снижения эффективности леветирацетама в случае, если он назначался не

первым и не вторым антиконвульсантом. В эпилептологии считается аксиомой, что первый ПЭП, назначенный пациенту с эпилепсией в самом начале лечения, является наиболее эффективным при условии его уместности, а у всех последующих эффективность прогрессивно снижается. В известной работе P. Kwan и M. Brodie [10] анализируется эффективность ПЭП в зависимости от порядкового номера назначения. Авторами показано, что первый антиконвульсант вызывает ремиссию в 47% случаев, второй или третий — всего лишь у 14% пациентов, комбинация ПЭП позволяет добиться полного контроля над приступами у 3% пациентов. Мы проанализировали эффективность леветирацетама (редукция приступов более 50%), применяемого в комбинированном лечении, при этом леветирацетам назначался вплоть до девятого по счету антиконвульсанта. У подавляющего большинства пациентов (90,1%) он не являлся препаратом первой и второй очереди выбора, однако эффективность его не снижалась даже в случае назначения четвертым, пятым, шестым по счету. При назначении леветирацетама седьмым и восьмым антиконвульсантом редукция припадков на уровне 50% и выше тем не менее достигалась у половины пациентов (см. рисунок).

Во-вторых, необходимо отметить достаточно высокую эффективность леветирацетама в качестве дополнительной терапии при симптоматической эпилепсии, вызванной пороками развития коры головного мозга. В настоящее исследование были включены 27 пациентов с различными пороками развития мозга. При анализе эффективности леветирацетама у этих пациентов выяснилось, что у 18,5% из них отмечалась полная редукция приступов, а в целом эффективность леветирацетама на уровне 50% и выше наблюдалась у 66,7% больных этой группы. С учетом того, что эпилепсия у данных пациентов была вызвана различными мальформациями головного мозга, полученные результаты свидетельствуют о высоком противоэпилептическом потенциале леветирацетама.

В-третьих, леветирацетам продемонстрировал достаточно высокую эффективность при атипичной роландической эпилепсии, которая отличается крайней степенью резистентности к антиконвульсантам. В настоящем исследовании принимали участие 6 пациентов с данной формой эпилепсии. У всех указанных пациентов до назначения леветирацетама применялись вальпроаты, этосуксимид и бензодиазепины без значимого эффекта, 2 получали терапию кортикостероидами с временным эффектом. При назначении леветирацетама у 50% пациентов данной группы была достигнута полная ремиссия, а положительный эффект в виде снижения частоты припадков более чем на 50% был достигнут во всех случаях. Публикаций на эту тему в мировой литературе недостаточно. C. Von Stülpnagel и соавт. [18] также указывают на высокую эффективность леветирацетама при лечении атипичных вариантов доброкачественной ИФЭ, синдрома Ландау—Клеффнера и синдрома CSWS у детей. Среди 32 обследованных данными авторами пациентов положительный эффект отмечался у 20 (62,5%). У 12 из 24 пациентов с припадками была достигнута редукция приступов >50%, а у 2 (8,3%) отмечалась ремиссия.



Эффективность леветирацетама в зависимости от очереди выбора его назначения.

Сохранение достаточно высокой эффективности леветирацетама вне зависимости от очередности его назначения, хороший противоэпилептический эффект при лечении крайне резистентных припадков, вызванных пороками развития коры головного мозга, а также атипичных вариантов роландической эпилепсии связаны, вероятно, с уникальным механизмом действия препарата, отличающимся от механизма действия остальных существующих в настоящее время антиконвульсантов.

При анализе суммарной эффективности леветирацетама в качестве дополнительной терапии у 192 пациентов с резистентными, преимущественно симптоматическими и криптогенными формами фокальной эпилепсии, нами отмечено снижение частоты приступов более чем на 50% у 68,2% больных при средней дозе препарата 39,2 мг/кг. Полная редукция приступов отмечалась у 20,3% больных. У 78,6% пациентов с эффективностью выше 50% леветирацетам комбинировался с вальпроатами.

Эффективность леветирацетама в нашем исследовании оказалась несколько выше, чем в наблюдениях других авторов. Так, Y. Hu и соавт. [9] в открытом исследовании, посвященном анализу эффективности и безопасности леветирацетама в качестве дополнительной терапии у детей младше 4 лет с рефрактерной эпилепсией, свидетельствуют о его эффективности на уровне >50% у 38,4% пациентов, а полный контроль над приступами был достигнут у 12,5%. В немецком открытом мультицентровом исследовании по применению леветирацетама при резистентной эпилепсии у детей [13] эффективность выше 50% наблюдалась у 24,9% пациентов, а полная ремиссия — у 6,2%. Более низкие показатели эффективности в последнем случае, возможно, связаны с различными сроками наблюдения. Так, нами констатировалась ремиссия в случае отсутствия приступов в течение 6 мес, а в работе немецких авторов этот период соответствовал 12 мес.

Крайне важной позитивной характеристикой леветирацетама, помимо его эффективности, является хороший профиль переносимости и низкий уровень серьезных побочных эффектов, что позволяет обоснованно рекомендовать его назначение у детей, в том числе в младенческом возрасте. На это указывают два плацебо-контролируемых исследования, проведенные в когортах детей в возрасте от 4 до 16 лет и от 1 мес жизни до 4 лет [7, 15]. В нашем исследовании отмечалась хорошая переносимость леветирацетама и высокая степень «удержания» на терапии. Побочные эффекты наблюдались лишь у 6,2% пациентов, наиболее частыми из которых были сонливость, вялость и заторможенность. Ни в одном случае не наблюдалось серьезных побочных явлений. Показатель «удержания» на леветирацетаме, напрямую зависящий от безопасности, переносимости и устойчивости эффекта, в группе с эффективностью выше 75% соответствовал 75,5%. Таким обра-

зом, 75% пациентов из группы с высокой эффективностью продолжали прием леветирацетама более 1 года. Это очень высокая степень «удержания» на препарате при сравнении с большинством других современных ПЭП [14].

Аггравация приступов в настоящем исследовании констатирована нами у 5,7% пациентов. При этом учащение приступов и ухудшение показателей ЭЭГ не зависели от формы эпилепсии, типа приступа, дозы препарата или антиконвульсантов в комбинации. Все случаи аггравации потребовали отмены леветирацетама. Уровень аггравации, полученный в настоящем исследовании, оказался достаточно низким по сравнению с другими антиконвульсантами и приблизительно совпадал с наблюдениями других авторов [1].

Таким образом, леветирацетам обладает высокой эффективностью при использовании в качестве дополнительного препарата в лечении фармакорезистентной эпилепсии в детском возрасте, в том числе при приступах, вызванных пороками развития головного мозга, и атипичной роландической эпилепсии. Леветирацетам является хорошо переносимым антиконвульсантом, в том числе детьми.

Статья опубликована при поддержке компании «ЮСБ Фарма»

ЛИТЕРАТУРА

1. *Auriel E., Chistik V., Blatt I. et al.* Efficacy and safety of levetiracetam (keppra) add-on treatment in adult patients with refractory epilepsy in two tertiary centers. Harefuah 2007; 146: 4: 269—271, 318.
2. *Bourgeois B.F.D.* Pharmacocinetics and pharmacodinamics of antiepileptic drugs. The treatment of epilepsy. Principles & practice. Editor Elaine Wyllie, 4-th edition. Lippincott Williams & Wilkins 2006; 1247.
3. *Cilio M.R., Bianchi R., Balestri M. et al.* Intravenous levetiracetam terminates refractory status epilepticus in two patients with migrating partial seizures in infancy. J Epilepsy Research 2009; 10: 1016—1022.
4. *Crowder K.M., Gunther J.M., Jones T.A. et al.* Abnormal neurotransmission in mice lacking synaptic vesicle protein 2A (SV2A). PNAS of the USA 1999; 96: 15268—15273.
5. *Fisher A., Patsalos P.N.* Pharmacology of antiepileptic drugs. «Epilepsy in children», Edited by S.J. Wallace, K. Farrell, 2-d edition, «Arnold». London 2004; 497.
6. *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: 518—524.
7. *Glauser T.A., Ayala R., Elterman R.D. et al.* N159 Study Group. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. Neurology 2006; 66: 11: 1654—1660.
8. *Hastriter E., Yu Tze Ng, Phoenix A.Z.* Intravenous levetiracetam in children: a prospective safety stydi. JCN 2009; 24: 6: 776.
9. *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—258.
10. *Kwan P., Brodie M.J.* Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med 2000; 342: 5: 314—319.
11. *Luders H., Noachtar S.* Epileptic seizures. Pathophysiology and Clinical Semiology. 1-st ed. USA 2000 by Churchill Livingstone; 796.
12. *Lynch B.A., Lambeng N., Nocka K. et al.* The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. PNAS of the USA 2004; 101: 9861—9866.
13. *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—484.
14. *Peacke D., Mordekar S., Gosalakkal J. et al.* Retention rate of levetiracetam in children with intractable epilepsy at 1 year. Seizure 2007; 16: 185—189.
15. *Pina-Garza J.E., Douglas R., Nordli Jr, Rating D. et al.* On behalf of the Levetiracetam N01009 Study Group. Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. Epilepsia 2009; 50: 5: 1141—1149.
16. *Shorvon S.* Handbook of Epilepsy treatment. 2-nd edition. Blackwell Publishing 2005; 304.
17. *Tan M.J., Appleton R.E.* Efficacy and tolerability of levetiracetam in children aged 10 years and younger: a clinical experience. Seizures 2004; 13: 142—145.
18. *Von Stülpnagel C., Kluger G., Leiz S., Holthausen H.* Levetiracetam as add-on therapy in different subgroups of «benign» idiopathic focal epilepsies in childhood. Epilepsy Behav 2010; 17: 2: 193—198.