



ФАРМАСТАРТ

неврология • психиатрия

ЛЕВИЦИТАМ

(леветирацетам)



ДАЙДЖЕСТ

Леветирацетам в клинической практике: эффективность и переносимость при лечении эпилепсии

Цель исследования итальянских авторов – изучить эффективность и переносимость леветирацетама у пациентов с различными эпилептическими синдромами. Включались больные, которых наблюдали в течение последних 18 мес, в том числе пациенты, принимавшие леветирацетам раньше или на момент включения в исследование. Переносимость анализировали у всех больных, а эффективность – только у тех пациентов, которые получали терапию леветирацетамом не менее 6 мес. Всего в исследовании приняли участие 202 пациента. Ответ на терапию считался положительным при уменьшении частоты припадков более чем на 50%.

30 пациентов выбыли из исследования раньше минимального 6-месячного срока приема леветирацетама. 57,4% больных с неконтролируемыми припадками, которые принимали леветирацетам как минимум в течение 6 мес, хорошо ответили на терапию; у 27,7% пациентов припадки не регистрировались. Побочные эффекты возникли у 46 больных (23%) и в 26 случаях стали причиной раннего выбывания из исследования. Побочные эффекты достоверно чаще наблюдались у женщин по сравнению с мужчинами (30,6 vs 13,2%). Примерно 30% женщин жаловались на более чем один побочный эффект, чего не наблюдалось среди мужчин. Авторы заключили, что леветирацетам высокоэффективен и хорошо переносится как в виде монотерапии, так и при добавлении к ранее назначенным противосудорожным препаратам (ПЭП). Для углубленного изучения гендерных различий переносимости леветирацетама необходимы дальнейшие исследования на больших выборках пациентов.

L. Bilo et al. Can J Neurol Sci. 2010 May; 37 (3): 376-382

Быстрый эффект леветирацетама у пациентов с рефрактерной эпилепсией

Американские исследователи проанализировали, насколько быстро развивается противосудорожный эффект леветирацетама у взрослых пациентов с рефрактерными к терапии парциальными припадками. Анализ проводился в объединенной выборке 883 пациентов из трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых леветирацетам присоединяли к ранее назначенным ПЭП при неэффективности лечения. При назначении леветирацетама в дозе 1000 мг/сут уже в первые три дня отмечалось увеличение количества пациентов без припадков: на 15, 17 и 17% в первый, второй и на третий день терапии соответственно (все изменения статистически достоверны, $p < 0,001$ относительно исходных показателей). В группе, где применялась низкая доза леветирацетама – 333 мг/сут, эффект не достигал статистической достоверности. В группе плацебо также не отмечена динамика частоты припадков. При анализе межгрупповых различий установлено, что вероятность избавления от припадков у пациентов, получавших леветирацетам, была в среднем в 2 раза выше по сравнению с группой плацебо. Для дозы 1000 мг/сут отношение шансов (ОШ) составило 2,3, 2,5 и 2,7 в первый, второй и на третий день лечения соответственно в пользу леветирацетама (все отличия от группы плацебо статистически достоверны, $p < 0,001$). Авторы сделали вывод о высокой скорости наступления эффекта леветирацетама при его назначении в дозе 1000 мг/сут. С первого дня терапии леветирацетамом отмечался статистически достоверный прирост больных без припадков.

J. French, C. Arrigo. Epilepsia. 2005 Feb; 46 (2): 324-326

Леветирацетам не вступает в фармакокинетические взаимодействия с карбамазепином, вальпроатами, топираматом и ламотриджином при лечении эпилепсии у детей

В данном исследовании изучалось, влияет ли прием леветирацетама на концентрацию в плазме крови других ПЭП для лечения эпилепсии у детей: карбамазепина, вальпроевой кислоты, топирамата и ламотриджина. Для этого были проанализированы показатели концентрации ПЭП в плазме крови у 187 участников рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы, которые получали леветирацетам в дополнение к одному или двум ПЭП, назначенным ранее. В результате получены следующие значения исходных концентраций ПЭП и концентраций тех же препаратов на фоне приема леветирацетама: карбамазепин – 8,4 мкг/мл против 8,1 мкг/мл (коэффициент вариации (КВ) 30%; $n=35$); вальпроевая кислота – 83,8 против 82,5 мкг/мл (КВ 38%; $n=23$); топирамат – 7,3 против 7,2 мкг/мл (КВ 82%; $n=28$); ламотриджин – 8,2 против 7,7 мкг/мл (КВ 62%; $n=22$). Прием леветирацетама достоверно не повлиял на концентрации перечисленных ПЭП. Между показателями в группах леветирацетама и плацебо также не было получено статистически достоверных различий.

Обсуждение. Многим пациентам для контроля эпилепсии приходится назначать более одного ПЭП, при этом возникает риск межлекарственных взаимодействий. Результаты этого исследования свидетельствуют, что при комбинированной терапии эпилепсии у детей в возрасте 3-17 лет леветирацетам не влиял на концентрацию в плазме крови карбамазепина, вальпроевой кислоты, топирамата и ламотриджина. Эти результаты хорошо соотносятся с опубликованными ранее данными. Объединенный анализ четырех исследований III фазы по лечению эпилепсии с рефрактерными парциальными припадками у взрослых показал, что присоединение леветирацетама в дозах 1000-4000 мг/сут не влияет на средние значения концентрации в плазме крови карбамазепина, фенитоина, вальпроевой кислоты, ламотриджина, габапентина, фенобарбитала и примидона (Pegucsa et al., 2000; Gidal et al., 2005). В небольшом открытом исследовании у детей (4-12 лет) леветирацетам в дозах 20-60 мг/кг массы тела в сутки также не нарушал фармакокинетику вальпроевой кислоты и карбамазепина (Fountain et al., 2007). Данные клинических исследований об отсутствии у леветирацетама фармакокинетических взаимодействий с перечисленными ПЭП подтвердились в экспериментах *in vitro* (Nicolas et al., 1999; Coupez et al., 2003), которые показали, что леветирацетам не повышает и не снижает активность таких ферментных систем, как CYP3A4, 2C9, 2C19, UGT1A4 и эпоксидгидролазы. Результаты вышеописанного исследования позволяют заключить, что при назначении или отмене леветирацетама у детей не требуется коррекция доз параллельно принимаемых карбамазепина, вальпроевой кислоты, топирамата и ламотриджина.

C. Otoul et al. Epilepsia. 2007 Nov; 48 (11): 2111-2115. Epub 2007 Jul 25

Долгосрочное исследование эффективности и безопасности леветирацетама

В рамках многоцентрового открытого исследования изучалась эффективность и безопасность адъювантной терапии леветирацетамом в дозах 1000-4000 мг/сут у больных, которые в предыдущих клинических

исследованиях хорошо ответили на присоединение леветирацетама. Под наблюдением находились 505 пациентов из 10 европейских стран. Средняя длительность наблюдения составила 1045 дней, средняя доза леветирацетама – 3000 мг/сут (от 250 до 6000 мг/сут). 250 больных (49,5%) принимали леветирацетам более 3 лет. Частота припадков за период наблюдения была стабильно низкой. Средняя частота всех эпилептических припадков на фоне приема леветирацетама составила 0,8 в неделю, парциальных припадков – 0,7 в неделю. По результатам исследования рассчитано, что вероятность полного отсутствия припадков в первые 3 года терапии составила 6,6%, а вероятность 3-летнего отсутствия припадков в любые 3 года периода наблюдения – 18,9%. Большинство побочных эффектов были легко или умеренно выраженными и не связаны с приемом леветирацетама. Исследователи заключили, что леветирацетам хорошо переносился больными и обеспечивал стабильный контроль над припадками в течение длительного периода наблюдения.

J. Bauer et al. Acta Neurol Scand. 2006 Sep; 114 (3): 169-176

Леветирацетам как дополнительная терапия идиопатической генерализованной эпилепсии с дебютом в подростковом возрасте

Цель субанализа двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследований – изучение эффективности и переносимости леветирацетама, назначенного в качестве адъювантной терапии пациентам с ювенильной эпилепсией с абсансами (ЮЭА), ювенильной миоклонической эпилепсией (ЮМЭ) и генерализованными тонико-клоническими судорогами пробуждения (ГТКСП). Пациенты получали леветирацетам в дозах 3000 мг/сут у взрослых и 60 мг/кг массы тела в сутки у детей ($n=15$ ЮЭА, $n=78$ ЮМЭ, $n=22$ ГТКСП) или плацебо ($n=12$ ЮЭА, $n=89$ ЮМЭ, $n=27$ ГТКСП) в течение 16-24 нед (включая 4-недельный период титрации) в дополнение к одному или двум ранее назначенным ПЭП. Хороший ответ на лечение (уменьшение частоты припадков на 50% и более) достоверно чаще отмечался в группах леветирацетама по сравнению с плацебо: при ЮЭА – 53,3 против 25,0% ($p=0,004$), при ЮМЭ – 61,0 против 24,7% ($p<0,001$), при ГТКСП – 61,9 против 29,6% ($p=0,024$). Количество пациентов, у которых полностью исчезли припадки, было достоверно больше на фоне приема леветирацетама в группе пациентов с ЮМЭ – 20,8 против 3,4% ($p=0,002$). Различия между леветирацетамом и плацебо в группах ЮЭА и ГТКСП были клинически значимыми, но не достигли уровня статистической достоверности: при ЮЭА – 33,3 против 8,3% ($p=0,15$), при ГТКСП – 23,8 против 11,1% ($p=0,45$). Наиболее частыми побочными эффектами леветирацетама были головная боль (леветирацетам – 16,8%, плацебо – 14,8%) и сонливость (леветирацетам – 9,7%, плацебо – 3,9%).

Авторы исследования заключили, что присоединение леветирацетама к ранее назначенным ПЭП хорошо переносится и обеспечивает эффективный контроль над припадками при идиопатических генерализованных эпилептических синдромах с дебютом в подростковом возрасте (ЮЭА, ЮМЭ и ГТКСП), что подтверждает широкий спектр противосудорожного действия леветирацетама.

M.T.J. Henderson, K.G. France, J.L. Owens, M. Neville Blampied, MScPediatrics 126, 2010

Подготовил Дмитрий Молчанов

- Доказанная эффективность при парциальных и генерализованных (в том числе миоклонических) типах припадков^{1,2}
- Достоверно уменьшает частоту припадков у взрослых и детей с рефрактерной эпилепсией^{3,4}
- Высокий профиль безопасности⁵
- Самый доступный по цене леветирацетам в Украине⁶

¹ Lyseng-Williamson KA. Drugs. 2011 Mar 5; 71(4):489-514

² Kojovic M, Cordivari C, Bhatia K. Ther Adv Neurol Disord. 2011 Jan; 4(1):47-62.

³ French J, Arrigo C. Epilepsia. 2005 Feb; 46(2):324-6.

⁴ Tonekaboni SH, Ghazavi M, Karimzadeh P, et al. 2010 Aug; 90(3):273-7.

⁵ French J, Arrigo C. Epilepsia. 2005 Feb; 46(2):324-6.

⁶ Ежедневник «Аптека», №20 (791), май 2011



Мы делаем качественное лечение доступным!

ООО "Фарма Старт", Украина, 03124, г. Киев, бульв. И. Лепсе, 8
Тел.: (+38-044) 404-85-05 • www.phs.com.ua