



ЛАМОТРИН® 25, 50, 100 мг Таблетки дисперговані

Нова форма випуску

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛАМОТРИН 25, 50, 100 мг. Діюча речовина. Ламотриджин. 1 таблетка диспергована містить 25 мг, 50 мг або 100 мг ламотриджину. Лікарська форма. Таблетки дисперговані. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X09. Фармакологічні властивості. Ламотриджин — це протисудомний препарат, механізм дії якого пов'язаний з блокуванням потенціалозалежних натрієвих каналів пресинаптичних мембран нейронів у фазі повільної активації та з пригніченням надлишкового вивільнення глутамату (амінокислота, яка відіграє значну роль у розвитку епілептичного нападу). Показання. Епілепсія. Дорослі та діти віком від 12 років: монотерапія та додаткова терапія епілепсії, зокрема парціальних і генералізованих нападів, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані із синдромом Леннокса — Гасто. Діти віком від 2 до 12 років: додаткова терапія епілепсії, зокрема парціальних і генералізованих нападів, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані із синдромом Леннокса — Гасто. Після досягнення контролю нападів прийом допоміжних препаратів можна припинити і продовжити монотерапію ламотриджиним. Монотерапія типових малих епілептичних нападів. Біполярні розлади у дорослих (віком від 18 років). Для запобігання випадкам емоційних порушень, переважно для запобігання депресивним епізодам, у хворих на біполярні розлади. Протипоказання. Ламотриджин протипоказаний пацієнтам з відомою гіперчутливістю до ламотриджину або будь-якого іншого компонента препарату. Побічні реакції. Шкірні висипання, агресивність, дратівливість, головний біль, сонливість, безсоння, запаморочення, тремор, сонливість, атаксія, головний біль, нистяги, диплопія, завіса перед очима, нудота, блювання та діарея, стомлюваність, артралгія, біль у спині (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Р. П. МОЗ України: №UA/14222/01/01, № UA/14222/01/02, № UA/14222/01/03. Наказ МОЗ України № 105 від 03.03.2015. Виробник: Taktavis exph/Actavis ehf. Cneocifar C.A./Specifar S.A. Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

Стартова монотерапія епілепсії: обґрунтування на засадах доказової медицини

Монотерапія — золотий стандарт стартового лікування фокальних і генералізованих нападів. У квітні 2022 року Кокранівське товариство опублікувало новий систематичний огляд, у якому порівнювали ефективність і безпечність застосування 12 протиепілептичних препаратів (ПЕП) як засобів монотерапії дорослих і дітей із фокальними та генералізованими нападами. До вашої уваги представлено огляд публікації «Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data» авторів S.J. Nevitt et al. у Cochrane Database Syst Rev (2022 Apr 1; 4 (4): CD011412).

Епілепсія — одне із найпоширеніших неврологічних захворювань, на яке страждають понад 50 млн осіб у світі та яке зумовлює приблизно 1% глобального тягаря хвороб (WHO, 1994; 2021). Вважається, що за умови ефективного медикаментозного лікування до 70% осіб з активною епілепсією досягають тривалої ремісії невдовзі після початку приймання ПЕП, із них близько 70% осіб можуть контролювати напади, використовуючи один ПЕП як засіб монотерапії. У решті 30% осіб спостерігаються рефрактерні або резистентні до фармакотерапії напади, які потребують лікування комбінаціями ПЕП або альтернативних методів терапії, зокрема хірургічного втручання.

Як відомо, епілепсія не є окремим захворюванням, а являє собою гетерогенну групу станів — від зумовлених генетичними причинами до тих, що є ознаками травми головного мозку, інсульту або, наприклад, пухлини.

Міжнародна ліга боротьби з епілепсією (ILAE) створила класифікацію типів епілептичних нападів та синдромів, яку регулярно переглядають із поглибленням розуміння генетичної та біологічної природи епілепсії. Два основні типи нападів, що виділяють, — фокальні (локальні, парціальні) та генералізовані. Фокальні напади виникають в одній ділянці мозку і охоплюють прості фокальні, складні фокальні та фокальні з вторинною генералізацією напади. Генералізовані напади виникають в обох півкулях головного мозку одночасно і охоплюють генералізовані тоніко-клонічні напади, абсанси та міоклонічні напади.

У представленому огляді автори орієнтувалися на ці основні типи нападів, а не на конкретні синдроми епілепсії. Для порівняння ПЕП як засоби стартової монотерапії пацієнтів із фокальними і генералізованими нападами розглянули 12 препаратів, схвалені до застосування у країнах Європи та США: карбамазепін, фенітоїн, вальпроат натрію, фенобарбітал, окскарбазепін, ламотриджин, габапентин, топірамат, леветирацетам, зонісамід, еслікарбазепіну ацетат і лакосамід.

Карбамазепін, вальпроат натрію, фенітоїн і фенобарбітал — одні з перших препаратів, схвалених для лікування епілептичних нападів. Монотерапію карбамазепіном та вальпроатом натрію широко використовують у пацієнтів із фокальними та генералізованими нападами вже понад 30 років, а монотерапію фенітоїном та фенобарбіталом — понад 50 років. Ці ПЕП рекомендовано як засоби першої лінії завдяки впливу на різні типи нападів, однак їх дія також пов'язана з низкою побічних ефектів. Фенітоїн і фенобарбітал вже не розглядають як засоби першої лінії в США, адже вони виявилися тератогенними та асоційовані з низьким рівнем фолієвої кислоти і мегалобластною анемією. Також фенітоїн асоційований із фетальним гідантоїновим синдромом, а фенобарбітал — із поведінковими порушеннями, особливо у дітей. Однак ці препарати все ще застосовують як засоби першої лінії в деяких країнах із низьким та середнім рівнями доходу.

Також карбамазепін і вальпроат натрію асоційовані з уродженими аномаліями. Так, за даним систематичних оглядів, застосування вальпроату натрію пов'язане з найвищою частотою вроджених вад розвитку серед традиційних ПЕП першої лінії. Це, зокрема, розщеплення хребта (*spina bifida*), а також серцевих, черепно-лицевих, скелетних дефектів і дефектів кінцівок, відомий як «вальпроатний синдром». Підвищення ризику порушень нейророзвитку внаслідок пренатального впливу вальпроату натрію підтверджено в одному з нещодавніх досліджень.

Опублікований Кокранівський огляд засвідчив, що застосування леветирацетаму та ламотриджину пов'язане із найнижчим ризиком загальних вроджених вад розвитку (Weston et al., 2016).

Так, за останні 20 років для застосування як засоби монотерапії були дозволені ПЕП другого покоління, зокрема окскарбазепін, ламотриджин, габапентин, топірамат і нещодавно ПЕП третього покоління — леветирацетам, зонісамід, еслікарбазепіну ацетат і лакосамід. Порівняльні дослідження продемонстрували, що новіші ПЕП загалом добре переносяться як засоби монотерапії дорослими та дітьми й пов'язані з меншою кількістю побічних ефектів (серйозних і тератогенних) та можливих взаємодій з іншими лікарськими препаратами (з іншими ПЕП), ніж традиційні ПЕП першої лінії. Правильний вибір стартового ПЕП для осіб з нещодавно

діагностованими нападами є вкрай важливим. Через наявність цілої низки ПЕП на ринку наднеобхідними є докази високої якості щодо ефективності та переносимості кожного з препаратів порівняно з іншими.

Як зазначають автори, мета цього огляду — порівняти час до констатації неефективності лікування, досягнення ремісії та першого нападу в разі застосування в монотерапії таких ПЕП, як карбамазепін, фенітоїн, вальпроат натрію, фенобарбітал, окскарбазепін, ламотриджин, габапентин, топірамат, леветирацетам, зонісамід і лакосамід у дорослих і дітей із фокальними нападами (простими і складними фокальними, із/без вторинною генералізацією) або генералізованими нападами.

Методи пошуку та аналізу даних

Пошук РКД проводили за період з 1946 року по 12 квітня 2021 року в базах даних: Кокранівський реєстр досліджень (CRS Web), що охоплює PubMed, Embase, ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Всесвітньої організації охорони здоров'я, Кокранівський центральний реєстр контрольованих випробувань (CENTRAL), спеціалізований реєстр Кокранівської групи епілепсії, MEDLINE. Було переглянуто відповідні видання, залучено фармацевтичні компанії, авторів оригінальних досліджень та експертів.

Критерії відбору: для метааналізу було відібрано РКД, у яких вивчали монотерапію ПЕП у дорослих і дітей із фокальними нападами або генералізованими нападами.

В огляді представлено результати мережевого метааналізу індивідуальних даних 14 тис. 789 учасників із 39 випробувань. Із 12 зазначених вище ПЕП не вдалося залучити дані щодо застосування еслікарбазепіну ацетату. Для порівняння ПЕП проаналізовано первинні та вторинні клінічні результати їх застосування у пацієнтів.

Первинні результати

«Час до констатації неефективності лікування» — це комбінований результат, що відображає як ефективність, так і переносимість препарату, і розглядається відповідно до таких трьох визначень:

- 1) час до припинення лікування з будь-якої причини, пов'язаної з лікуванням (продовження нападів, побічні ефекти ПЕП, недотримання режиму або початок додаткової терапії);
- 2) час до припинення лікування через побічні ефекти ПЕП;
- 3) час до припинення лікування через недостатню ефективність (продовження нападів).

Цей показник є основним результатом лікування, рекомендованим Комісією з протиепілептичних препаратів ILAE.

Вторинні результати

Вторинними результатами вважали такі показники:

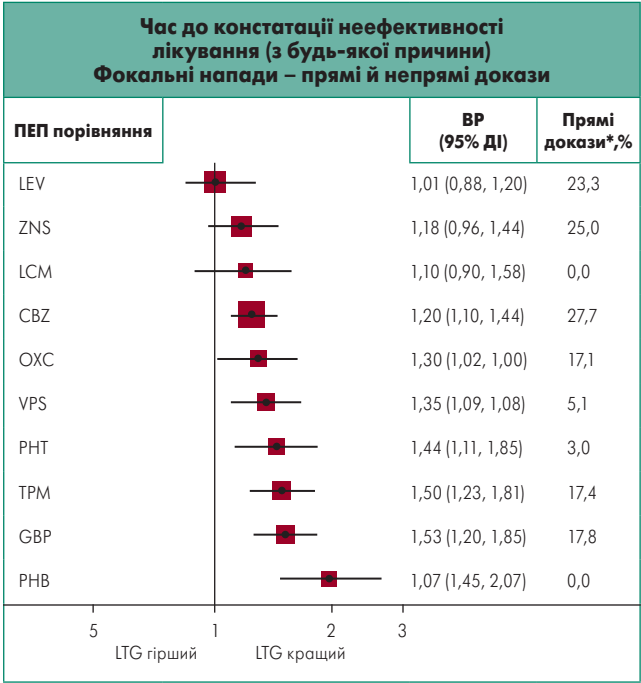
- 1) час до досягнення 12-місячного періоду без нападів (ремісії) після рандомізації;
- 2) час досягнення 6-місячного періоду без нападів (ремісії) після рандомізації;
- 3) час до першого нападу після рандомізації;
- 4) виникнення небажаних явищ.

Було виконано частотний мережевий метааналіз, що поєднував прямі та непрямі докази, тобто результати порівняння препаратів безпосередньо у клінічних випробуваннях та результати, отримані завдяки поєднанню в «мережу» всієї наявної інформації щодо 12 препаратів. Така мережа уможливила порівняння застосування препаратів, які ніколи безпосередньо не порівнювалися в клінічних випробуваннях.

Отримані результати представлено як відношення ризиків (VR) із 95% довірчим інтервалом (ДІ), а достовірність доказів оцінено за допомогою підходу CiNeMA, оснований на системі GRADE (Система градації якості аналізу, розробки та оцінки рекомендацій).

Основні результати

За результатами аналізу щодо первинного результату — «часу до констатації неефективності лікування», в осіб із фокальними нападами ефективнішим за більшість інших ПЕП, зокрема з карбамазепіном, є ламотриджин (докази



Примітки: CBZ – карбамазепін, GBP – габапентин, LCM – лакосамід, LEV – леветирацетам, LTG – ламотриджин, OXC – окскарбазепін, PHB – фенобарбітал, PHT – фенітоїн, TPM – топірамат, VPS – вальпроат натрію, ZNS – зонісамід.
*Прямі докази (%) – це частка оцінки, що ґрунтується на прямих доказах, а розмір квадрата пропорційний кількості учасників, які надали прямі докази.

Рисунок 1. Результати мережевого метааналізу (комбінація прямих і непрямих доказів) щодо часу до констатації неефективності лікування з будь-яких причин у пацієнтів із фокальними нападами; порівняння всіх ПЕП із ламотриджином (LTG)

Адаптовано за S. J. Nevitt et al., 2022.

високої достовірності). Так, за результатом «час до констатації неефективності лікування з будь-якої причини» ламотриджин був достовірно кращим за всі препарати, крім леветирацетаму (рис. 1).

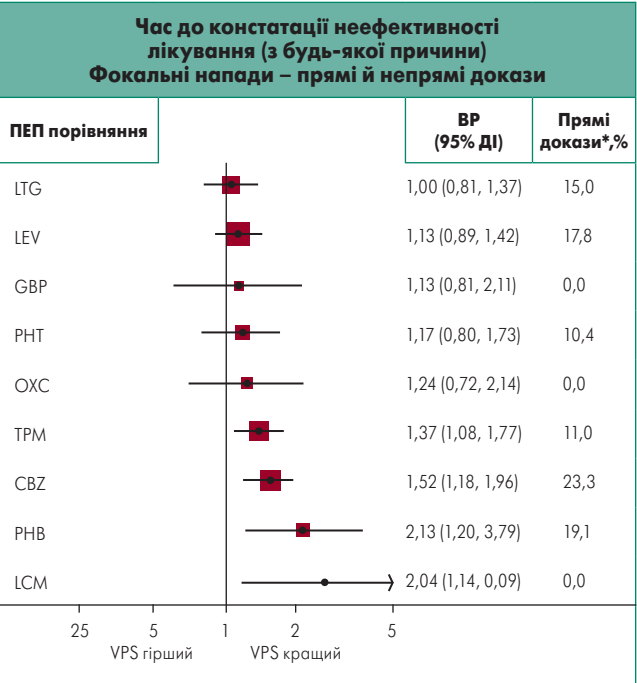
Така картина спостерігається і для результатів «неефективності лікування через побічні ефекти»: ламотриджин значно кращий за вальпроат натрію, топірамат, карбамазепін, фенітоїн, лакосамід і фенобарбітал. Щодо відмови від лікування через недостатню ефективність, то ламотриджин значно кращий за габапентин і фенобарбітал.

Значення ВР (95% ДІ) для часу до констатації неефективності лікування через будь-яку причину були такими для ламотриджину порівняно з: леветирацетамом – 1,01 (0,88-1,20), зонісамідом – 1,18 (0,96-1,44), лакосамідом – 1,19 (0,90-1,58), карбамазепіном – 1,26 (1,10-1,44), окскарбазепіном – 1,30 (1,02-1,66), вальпроатом натрію – 1,35 (1,09-1,69), фенітоїном – 1,44 (1,11-1,85), топіраматом – 1,50 (1,23-1,81), габапентином – 1,53 (1,26-1,85), фенобарбіталом – 1,97 (1,45-2,67).

Не виявлено суттєвої різниці між ламотриджином і леветирацетамом щодо жодного результату, пов'язаного з неефективністю лікування, обидва препарати за цим показником були дієвішими за інші ПЕП.

Для осіб із генералізованими нападами отримано менше доказів та їхня достовірність помірна. Не виявлено ПЕП, що краще контролював би напади, ніж засіб першої лінії – вальпроат натрію, проте щодо часу до невдачі лікування різниці між вальпроатом, ламотриджином і леветирацетамом не спостерігалось (рис. 2). Зокрема, ВР (95% ДІ) для часу до констатації неефективності лікування через будь-яку причину були такими для вальпроату натрію порівняно з: ламотриджином – 1,06 (0,81-1,37), леветирацетамом – 1,13 (0,89-1,42), габапентином – 1,13 (0,61-2,11), фенітоїном – 1,17 (0,80-1,73), окскарбазепіном – 1,24 (0,72-2,14), топіраматом – 1,37 (1,06-1,77), карбамазепіном – 1,52 (1,18-1,96), фенобарбіталом – 2,13 (1,20-3,79), лакосамідом – 2,64 (1,14-6,09).

Мережевий метааналіз також продемонстрував докази (із достовірністю від помірної до високої), що за результатом «час до першого нападу» загалом у пацієнтів із фокальними нападами ефективними є ПЕП, які першими схвалено для використання – фенітоїн і фенобарбітал; при цьому фенобарбітал дієвіший за обидва ПЕП першої лінії (NICE, 2012) – карбамазепін і ламотриджин. Не знайдено суттєвої різниці щодо «часу до першого нападу» між новішими ПЕП (окскарбазепін, топірамат, габапентин, леветирацетам, зонісамід і лакосамід) для всіх типів нападів. Проте, як зазначають



Примітки: CBZ – карбамазепін, GBP – габапентин, LCM – лакосамід, LEV – леветирацетам, LTG – ламотриджин, OXC – окскарбазепін, PHB – фенобарбітал, PHT – фенітоїн, TPM – топірамат, VPS – вальпроат натрію, ZNS – зонісамід.
*Прямі докази (%) – це частка оцінки, що ґрунтується на прямих доказах, а розмір квадрата пропорційний кількості учасників, які надали прямі докази.

Рисунок 2. Результати мережевого метааналізу (комбінація прямих і непрямих доказів) щодо часу до констатації неефективності лікування з будь-яких причин у пацієнтів із генералізованими нападами; порівняння всіх ПЕП із вальпроатом натрію (VPS)

Адаптовано за S. J. Nevitt et al., 2022.

автори, важливо, що, забезпечуючи кращий контроль нападів, фенітоїн і фенобарбітал програють ламотриджину і леветирацетаму за показниками безпечності та переносимості, а також «часу до констатації неефективності лікування». Загалом дані, отримані завдяки прямому порівнянню дії ПЕП (за наявності) та мережевого метааналізу, були подібними в числовому вираженні та узгоджувалися з довірчими інтервалами розмірів ефектів, що перекривалися. Найпоширенішими побічними ефектами для всіх ПЕП були сонливість / втома, головний біль або мігрень, шлунково-кишкові розлади, запаморочення / непритомність, висипання та інші шкірні прояви з деякими специфічними для кожного препарату варіаціями. Зокрема, парестезія (поколювання або відчуття «мурашок») була найчастішою небажаною реакцією за приймання топірамату, а когнітивні розлади (труднощі із запам'ятовуванням або концентрацією уваги, сплутаність свідомості тощо) та зміни настрою або поведінки (наприклад, агресія) були найчастішими побічними явищами за лікування фенобарбіталом. Оптимальний баланс ефективності (контроль нападів) і переносимості (тривалість дотримання пацієнтом призначення) у пацієнтів із фокальними нападами спостерігається за приймання карбамазепіну, ламотриджину й леветирацетаму, тоді як в осіб із генералізованими тоніко-клонічними нападами (із або без інших типів нападів) – у разі терапії вальпроатом натрію, ламотриджином і леветирацетамом. ПЕП, що нещодавно схвалені як засоби монотерапії – зонісамід і лакосамід, можуть бути дієвим варіантом лікування осіб із фокальними нападами, однак потрібні додаткові докази, отримані в РКД. Лише невелика кількість пацієнтів із генералізованими нападами у випробуваннях отримували лакосамід. Що стосується зонісаміду, то натеper бракує опублікованих даних досліджень ефектів зонісаміду в осіб із генералізованими нападами.

Висновки

Докази високої достовірності, представлені в цьому огляді, відповідають викладеному в рекомендаціях NICE (2012) щодо того, що карбамазепін і ламотриджин є препаратами першої лінії для лікування осіб із фокальними епілептичними нападами. Зокрема, вони демонструють, що леветирацетам може бути прийнятною альтернативою цим препаратам.

Також докази з високим ступенем достовірності підтверджують доцільність застосування вальпроату натрію як препарату першої лінії для лікування осіб із генералізованими тоніко-клонічними нападами (із/без нападів інших типів), а також, що ламотриджин і леветирацетам можуть бути альтернативними препаратами першої лінії, особливо для вагітних або жінок дітородного віку, для яких вальпроат натрію може бути неприйнятним засобом лікування. Натомість доказові дані відносної ефективності інших ПЕП для осіб із генералізованими нападами обмежені та мають помірний ступінь достовірності. Отже, необхідні додаткові доказові дані, отримані в РКД за участю осіб із генералізованими тоніко-клонічними нападами (із/без нападів інших типів).

Підготувала Тетяна Ткаченко

UA-LEVI-PUB-122022-083

Приборкай енергію ХВИЛІ



ЛЕВІЦИТАМ

ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ

■ Доведена ефективність при фокальних і генералізованих (у тому числі міоклонічних) типах епілептичних нападів ^{1,2}

■ Достовірно зменшує частоту нападів у дорослих та дітей у комплексній терапії рефрактерної епілепсії ³⁻⁵

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛЕВІЦИТАМ

Діюча речовина. Леветирацетам. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг або 500 мг. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Леветирацетам. Фармакологічні властивості. Леветирацетам впливає на внутрішньонейрональні рівні Ca²⁺ шляхом часткового пригнічення току через Ca²⁺-канали N-type і зниження вивільнення Ca²⁺ з інтравейрокальних делят, частково нівелює пригнічення [AMK]- і гліцин-регульованого току, зумовлене дією цинку і β-карболінами, а також зв'язується зі специфічними ділянками в тканинах мозку, місцем зв'язування є білок синаптичних везикул 2A, який бере участь у злитті везикул і вивільненні нейротрансмітерів. Показання. Монотерапія (препарат першого вибору) при лікуванні: парціальних нападів з/без вторинної генералізації у дорослих і дітей віком від 16 років, у яких вперше діагностовано епілепсію. Як додаткова терапія при лікуванні: парціальних нападів з/без вторинної генералізації у дорослих і дітей віком від 6 років, хворих на епілепсію, міоклонічних судом у дорослих і дітей віком від 12 років, хворих на ідіопатичну генералізовану епілепсію. Протипоказання. Підвищена чутливість до леветирацетаму або інших похідних піролідону, а також до будь-яких компонентів препарату. Побічні реакції. Сонливість, головний біль, запаморочення, летаргія, судороги, тремор, порушення рівноваги, депресія, ворожість, агресивність, тривожність, безсоння, знервованість, дратівливість, абнормальний біль, діарея, диспепсія, нудота, блювання, анорексія (ризик підвищується при одночасному застосуванні з топіраматом), вертіго, назофарингіт, кашель, шкірне висипання, астения/стоматологія тощо. Категорія відпуску. За рецептом. Р. П. МОЗ України. Таблетки: NUA/11396/01/01, NUA/11396/01/02, Наказ МОЗ України від 01.02.2016 № 53. Розчин оральний: NUA/11396/02/01, Наказ МОЗ України від 16.03.2016 №197. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Lyengar-Wilkinson K.A. Drugs. 2011 Mar 5; 71(4):489-514. 2. Kojovic M. et al. Ther Adv Neurol Disord. 2011 Jan;4(1):47-62. 3. French J, Arrigo C. Epilepsia. 2005 Feb;46(2):324-6. 4. Tanekeborn S.H. et al. 2010 Aug; 90(3):273-7. 5. Chen J. et al. The clinical efficacy and safety of levetiracetam add-on therapy for child refractory epilepsy. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016 Jun;20(12):2689-94.

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

