

Применение леветирацетама во время беременности: данные

Известно, что прием противоэпилептических препаратов (ПЭП) в пренатальном периоде может повышать риск формирования врожденных пороков развития (ВПР) плода – мальформаций. В течение последних 15 лет данные отчетов нескольких регистров эпилепсии и беременности подтвердили потенциальную тератогенную активность некоторых ПЭП, в частности вальпроатов (Morrow J., Russell A., 2006; Wyszynski D.F., Nambisan M., 2005). Это привело к некоторым изменениям в подходах к терапии женщин детородного возраста с парциальной эпилепсией. Им стали чаще назначать ламотриджин, а в последующем – леветирацетам (Ackers R., Besag F.M.C., 2009; Vajda F.J., Hollingworth S., 2010). Подобная практика стала применима и в отношении случаев идиопатической генерализованной эпилепсии, при которой вальпроаты ранее считались препаратами выбора (Marson A.G., 2007).

Регистр эпилепсии и беременности Соединенного Королевства Великобритании (UK Epilepsy and Pregnancy Register – UK EPR) в 2006 г. опубликовал обнадеживающие предварительные данные относительно риска формирования значимых ВПР (ЗВПР) вследствие приема леветирацетама во время беременности. В 39 случаях монотерапии леветирацетамом беременность завершилась рождением детей без ЗВПР. При включении леветирацетама в схему комбинированной терапии было отмечено только три случая рождения детей с ЗВПР из 78 беременностей (Hunt S., Craig J., 2006). В последующем в Североамериканском регистре ПЭП при беременности (North American AED Pregnancy Registry) были получены похожие данные: из 450 случаев монотерапии леветирацетамом только в 11 наблюдались ЗВПР, что составило 2,4% (Hernandez-Diaz S., Smith C.R., 2012). Для сравнения, согласно данным UCB регистра ПЭП при беременности (UCB AED Pregnancy Registry) ЗВПР были отмечены в 12 из 253 случаев монотерапии леветирацетамом и в 13 из 105 случаев комбинированной терапии, что составило 4,7 и 12,4% соответственно (Montouris G., Harden C., 2010).

В январе этого года в журнале Neurology были опубликованы новые результаты британского и ирландского регистров эпилепсии и беременности (Mawhinney E., Craig J., Morrow J. et al.), которые подробно представлены в этом обзоре.

Материал и методы

Британский регистр эпилепсии и беременности (UK EPR) представляет собой проспективное наблюдательное исследование с регистрацией и наблюдением, которое было начато в 1996 г. с целью сравнения безопасности всех ПЭП, которые назначались во время беременности. Ирландский регистр эпилепсии и беременности был начат в 2001 г. и присоединен к Британскому в 2007 г. Эти два исследования имеют одинаковую методологию, и оба были одобрены национальными и региональными этическими комиссиями. В исследовании приняли участие женщины с эпилепсией, у которых беременность наступила во время приема леветирацетама как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими ПЭП. Большинство участниц были зарегистрированы в первом триместре беременности, но регистрация проводилась в любое время до рождения ребенка. Случаи, в которых

после установления антенатального диагноза определили другую патологию, вследствие которой было возможно формирование или подтверждено наличие порока развития, были исключены.

В большинстве случаев название ПЭП и дозу принимаемого препарата вносили в регистр только при регистрации. Если поступали сведения об изменении дозы препарата во время беременности, то регистрировалась наибольшая доза лекарственного средства, которую принимала пациентка. Если второй ПЭП был добавлен в любое время в период беременности, то такой случай регистрировался как политерапия.

Регистр не учитывал курение, злоупотребление алкоголем, сыровоточные уровни ПЭП, а также данные мониторинга терапевтической эффективности фармакотерапии. ЗВПР определялись как отклонения в развитии значимых эмбриональных структур в соответствии с перечнем нарушений регистра EUROCAT (Guide for the Registration of Congenital Anomalies, 1984). Учитывали те пороки развития, которое обнаруживались при рождении или в течение первых 6 недель жизни и требовали значительного терапевтического вмешательства.

Результаты

До августа 2011 г. были получены полные данные об исходах 671 беременности, из которых 304 протекали на фоне монотерапии леветирацетамом и 367 – при приеме леветирацетама и как минимум еще одного ПЭП другой фармакологической группы.

На фоне приема леветирацетама 93,3% всех беременностей завершились рождением живых детей, из них у 21 (3,3%; 95% доверительный интервал 2,2-5,1%) были отмечены большие пороки развития. При монотерапии леветирацетамом частота ЗВПР составила 0,7% (95% ДИ 0,19-2,51%); на фоне приема леветирацетама в комбинации с другими ПЭП – 6,47% (95% ДИ 4,31-9,6%).

Средняя доза леветирацетама в режиме монотерапии составила 1670 мг/сут (250-5000), а при политерапии – 1827 мг/сут (100-5000).

При монотерапии леветирацетамом не было установлено значимой зависимости между массой тела при рождении ($p=0,43$), гестационным возрастом ($p=0,11$) и дозой препарата даже при приеме менее 1000 мг или более 3000 мг в сутки.

У пациенток, беременность которых завершилась мертворождением, средняя доза леветирацетама была незначительно выше в сравнении со случаями рождения живого ребенка или спонтанного аборта: 2250 мг в сравнении с 1660 и 1733 мг соответственно; $p=0,22$, то есть этот результат не является статистически достоверным.

Средняя доза леветирацетама в случае рождения ребенка с ЗВПР составила 3000 мг/сут, в то время как при наличии

Скорочена інформація про препарат.

Вімпат® (МНН: лакосамід), протиепілептичний засіб. Код АТС N03AX18. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Склад: таблетка, вкрита плівковою оболонкою, активна речовина: лакосамід 50 мг, 100 мг, 150 мг або 200 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, гіпролоза низькозаміщена, просолв HD-90, кроповідон, магнію стеарат, гіпролоза.

Показання: У складі комплексної терапії парціальних судомних нападів, зі вторинною генералізацією або без, у пацієнтів з епілепсією у віці від 16 років.

Протипоказання: Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. Атріовентрикулярна блокада II або III ступеня.

Спосіб застосування та дози: Добову дозу розділяють на 2 прийоми – вранці та ввечері, незалежно від часу вживання їжі. Стартова доза становить 50 мг 2 рази на добу. Через 1 тиждень дозу збільшують до 100 мг 2 рази на добу. Підтримуючу дозу можна збільшити до 150 мг 2 рази на добу на 3-му тижні до максимальної добової дози 400 мг/доб (200 мг 2 рази на добу) з 4-го тижня. Відмінити поступово зменшуючі дозу на 200 мг на тиждень. **Побічні реакції:** запаморочення, головний біль, нудота та диплопія. Виразність деяких побічних реакцій залежала від дозування та зменшувалася після його зниження. Частота та тяжкість побічних реакцій з боку ЦНС і ШКТ зазвичай зменшувалася з часом. Застосування лакосаміду супроводжується дозозалежним подовженням інтервалу PR.

Взаємодія: Результати досліджень свідчать про низьку вірогідність взаємодії лакосаміду з іншими препаратами. **Форма випуску:** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою 50 мг, 100 мг, 150 мг або 200 мг. По 14 таблеток у блистері з ПВХ/ПВДХ – алюмінієвої фольги. По 1 або 4 блистери в картонній паці разом з інструкцією для медичного застосування. Реєстраційні свідоцтва: №UA/10825/01/01; №UA/10825/01/02; №UA/10825/01/03; №UA/10825/01/04.

Повну інформацію про препарат Вімпат® містить інструкція для медичного застосування.

Посилання. 1. Інструкція для медичного застосування препарату Вімпат®.

LEV-PRM-016183-092012

Для комбінованої терапії епілепсії, коли монотерапія неефективна¹



ВІМПАТ®
лакосамід



Отримати додаткову інформацію про препарат Ви можете у Представництві «ЮСБ» в Україні за адресою:

Інформація для публікації у виданнях, призначених для

Британського і Ірландського реєстрів епілепсії і вагітності

малых ВВП (МВВП) – 1148 мг/сут, а при исході вагітності без патології плода – 1680 мг/сут.

Не було встановлено кореляції між розвитком ЗВПР і профілактичним прийомом фолиєвої кислоти.

При політерапії не було виявлено кореляції між дозою леветиретама і наявністю ЗВПР ($p=0,91$). Середня доза леветиретама в випадках розвитку ЗВПР складала 1819 мг/сут в порівнянні з 1784 мг/сут при наявності МВВП і 1830 мг/сут при народженні дітей без вродженої патології.

Уровень ЗВПР варіювався в залежності від ПЭП, який застосовували в комбінації з леветиретамом. При прийомі ламотриджина з леветиретамом частота ЗВПР складала 1,8% (95% ДІ 0,5-6,2%), леветиретама з вальпроатом – 6,9% (относительный риск 1,41; 95% ДІ 1,9-22,0%), леветиретама з карбамазепином – 9,4% (относительный риск 1,91; 95% ДІ 4,4-19,0%). Следует отметить, что в 20 случаях терапии топираматом в комбінації з леветиретамом не було отмечено ни одного большого ВВП.

Обсуждение

Результаты регистра UK EPR подтвердили ранее полученные данные о низком уровне ЗВПР при монотерапии леветиретамом во время беременности. Частота ЗВПР 0,7% на фоне монотерапии даже ниже в сравнении с данными Североамериканского регистра (2,4%) и регистра UCSB (4,7%) и сопоставима с таковой в общей популяции.

Не было установлено влияния дозы леветиретама на риск развития ЗВПР

как при монотерапии, так и на фоне применения в комбинации с другими ПЭП. Данные о том, что в случае возникновения ЗВПР доза леветиретама была вдвое выше, чем при их отсутствии, не являются статистически значимыми ввиду недостаточного количества случаев наблюдения. Также не было установлено влияния терапии леветиретамом на массу тела детей при рождении, даже в дозах более 3000 мг/сут, что соответствует результатам предыдущих исследований. Следует отметить, что согласно инструкции рекомендованные суточные дозы леветиретама составляют не более 3000 мг/сут.

Отмечен более высокий риск развития ЗВПР у пациенток, которые принимали леветиретама в комбинации с другими ПЭП, чем при монотерапии этим препаратом. Такие же результаты были получены и в предыдущих исследованиях (Tomson T., Battino D., 2010). Предполагается множество причин повышения риска ЗВПР при полифармакотерапии во время беременности, одной из них может быть плохой контроль эпилептических приступов. При сопоставимых средних суточных дозах леветиретама в группах монотерапии и политерапии контроль над приступами был хуже при применении леветиретама в составе политерапии, что может быть причиной более высокого риска ЗВПР.

В группе политерапии эпилепсии женщины, беременность которых завершилась спонтанным абортom, принимали достоверно более высокие дозы леветиретама, однако следует отметить,

что беременность чаще заканчивалась спонтанным абортom при приеме одновременно трех или четырех ПЭП (29,2 и 16,6% соответственно). Кроме того, эти женщины принимали более высокие средние дозы не только леветиретама, но и других ПЭП: 500 мг/сут ламотриджина и 800 мг топирамата в сравнении с 408 и 361 мг соответственно в группе женщин, беременность которых завершилась рождением живых детей. Поскольку в группе монотерапии не было отмечено связи дозы леветиретама с частотой спонтанных абортom, авторы предполагают, что вышеуказанные корреляции отражают негативное влияние общей высокой нагрузки ПЭП на организм беременных.

Недостатком регистра UK EPR является отсутствие группы контроля. Однако при попытке получить данные о женщинах с эпилепсией, которые не принимали каких-либо ПЭП в течение беременности, оказалось, что ни один из больших реестров эпилепсии и беременности не имеет группы контроля. Таким образом, оценка влияния на исход всех возможных переменных факторов является невозможной. Также в протоколе исследования не предусмотрены выполнение систематического контроля изменения дозы ПЭП и регистрация концентрации ПЭП в плазме крови. Наряду с тем, что в других регистрах фиксировали дозу ПЭП более чем один раз в течение беременности, концентрация препарата в плазме крови не определяли. Следовательно, невозможно оценить приверженность к лечению ПЭП и установить корреляцию между

концентрацией ПЭП в плазме крови и исходом. Еще одним недостатком этого исследования является небольшой период наблюдения после рождения ребенка в сравнении с другими регистрами. Как результат – недостаточная оценка риска некоторых ЗВПР, которые клинически проявляются в более поздние сроки, в частности пороков сердца.

Выводы

Полученные данные о тератогенном профиле леветиретама, которые согласуются с недавними публикациями касательно нейроразвития, обеспечивают поддержку широкого применения этого препарата у беременных с эпилепсией. Несмотря на то что еще существуют нерешенные вопросы относительно применения леветиретама, включая фармакокинетику во время беременности, полученные результаты подтверждают, что этот препарат является альтернативой вальпроатам для лечения женщин детородного возраста с эпилепсией.

Вместе с тем следует отметить, что леветиретама оказывается эффективным не у всех пациенток с эпилепсией. Контроль приступов является важным фактором, который следует принимать во внимание при лечении эпилепсии у беременных, особенно в случае первично-генерализованных приступов, при которых наряду с применением леветиретама может возникнуть необходимость дополнительного назначения ПЭП других групп, включая вальпроаты.

Подготовила Елена Молчанова

37

Кеппра®
леветиретама



PILEPSYCOMPANY™

04070, м. Київ
вул. Григорія Сковороди, 19
Тел.: +380 (44) 492 94 74
Факс: +380 (44) 492 94 75

центр для медичних та фармацевтичних працівників

**Доведена ефективність у
моно- та політерапії у більшості
пацієнтів з епілепсією^{1,2}**

Регістраційне посвідчення: UA/9155/01/01, UA/9155/01/02, UA/9155/01/03, UA/9155/02/01.
Склад: 1 таблетка містить 250 мг, 500 мг або 1000 мг леветиретама, 1 мл розчину містить леветиретама 100 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою. Розчин оральний.
Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Леветиретама. Код АТХ N03AX. Показання. Монотерапія (препарат першого вибору) при лікуванні: парціальних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих і підлітків віком від 16 років, у яких вперше діагностовано епілепсію. У складі комплексної терапії при лікуванні: парціальних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих і дітей віком від 4 років, хворих на епілепсію; міоклонічних судом у дорослих і підлітків від 12 років, хворих на «велику» міоклонічну епілепсію; первинно-генералізованих судинних (тоніко-клонічних) нападів у дорослих і підлітків віком від 12 років, хворих на ідіопатичну генералізовану епілепсію. Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або інших похідних пролдоноу, а також до будь-яких компонентів препарату. Для таблеток: дитячий вік до 4 років, пацієнти літнього віку (старше 65 років); тяжкі порушення функції печінки; ниркова недостатність. Для розчину орального: дитячий вік до 1 місяця (безпечна й ефективність препарату не встановлені), слід застосовувати з обережністю пацієнтам віком від 65 років, при тяжких порушеннях функції печінки або ниркової недостатності. Спосіб застосування та дози. Препарат застосовують внутрішньо, незалежно від прийому їжі. Розчин оральний можна приймати безпосередньо або після розведення у стакані води. Дозову дозу розподіляють на два однакових прийоми. Монотерапія. Для дорослих і підлітків від 16 років початкова доза складає 500 мг на добу. Через 2 тижні дозу можна збільшити до початкової терапевтичної – 1000 мг. Максимальна добова доза становить 3000 мг. У складі комплексної терапії. Дітям з масою тіла до 25 кг призначають препарат Кеппра у лікарській формі «оральний розчин, 100 мг/мл». Немовлята віком 6–23 місяці, діти (2–11 років) та підлітки (12–17 років) з масою тіла менше 50 кг – початкова терапевтична доза становить 10 мг/кг двічі на добу. Дорослі (≥18 років) та діти або підлітки (12–17 років) з масою тіла 50 кг або більше – початкова терапевтична доза становить 1000 мг/добу. Немовлята віком від 1 до «6 місяців» – початкова терапевтична доза становить 7 мг/кг двічі на добу. В залежності від клінічної відповіді та переносимості дозу можна збільшувати чи зменшувати кожні 2–4 тижні. Рекомендується застосовувати мінімальну ефективну дозу. Побічні реакції. До найчастіших побічних ефектів відносяться: астения, стомленість, сонливість. Часто спостерігались: головний біль, амнезія, атаксія, судороги, запаморочення, гіперкінезія, тремор, порушення рівноваги, розлади уваги, порушення пам'яті, агресія, збудження, депресія, безсоння, дратівливість, анорексія, вертиго, диплопія, міалгія. Застосування в період вагітності або годування груддю. Препарат не застосовують у період вагітності крім випадків абсолютної необхідності; годування груддю не рекомендоване. Категорія відпуску. За рецептом.

Повну інформацію про препарат Кеппра® містить інструкція для медичного застосування.

Посилання. 1. Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P, et al. and the N166 levetiracetam Study group. Neurology 2008; 70: 607-616. 2. Zaccara G, Messori A, Cincotta M, et al. Acta Neurol Scand 2006; 114: 157-168.